

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 jakouurre. 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 kiinteäannoksen yhdistelmävalmisteen käyttöön. Siirtymistä monoterapiasta suoraan kiinteäannoksen 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.

Ikäkkäät (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 seuranta 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, dihydropyridiinjohdannaisille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- 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 verisuonitus 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 lääkehoitoon, 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 molemminpuolinen 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 keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa, 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).

Aorta- 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 aorta- 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:

Reniini-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 atotemiaa ja (harvinaisissa tapauksissa) akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolema.

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

Keliakiatyyppinen suolisairaus:

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 laihtumista. Potilaan suolesta otetussa koepalassa on usein todettu villusatrofia. Jos potilaalle kehittyy tällaisia oireita olmesartaanihoidon aikana ilman muuta ilmeistä syytä, olmesartaanahoito 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 mustaihoisilla kuin muilla potilailla siksi, että alhaisen reniinipitoisuuden esiintyvyys on suurempaa mustaihoisella verenpainetautiä sairastavalla väestöllä.

Iäkkäät:

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

Raskaus:

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 aikanaikin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin 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 laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, 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 olmesartaanimedoksomiiliaineosaan 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 entsyymin 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

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

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

Kolesevelaami, sappihappoja sitova lääke:

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

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

Olmesartaanilla 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.

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

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus amlodipiiniin

CYP3A4-estäjät:

Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteaasin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Hypotension riski on suurentunut. 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 aikanakin 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 raskaudesta saadut tiedot viittaavat siihen, ettei amlodipiinillä tai muilla kalsiumreseptorin antagonistilla 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 kvartiiliväli), 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 olmesartaanimedoksoyliin 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 amlodipiinin yhdistelmä	Olmesartaani	Amlodipiini
Veri ja imukudos	Leukosytopenia			Hyvin harvinainen
	Trombosytopenia		Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä	Allerginen reaktio / lääkeaineyleherkkyys	Harvinainen		Hyvin harvinainen
	Anafylaktinen reaktio		Melko harvinainen	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperglykemia			Hyvin harvinainen
	Hyperkalemia	Melko harvinainen	Harvinainen	
	Hypertriglyseridemia		Yleinen	
	Hyperurikemia		Yleinen	
Psyykkiset häiriöt	Sekavuus			Harvinainen
	Masennus			Melko harvinainen
	Unettomuus			Melko harvinainen
	Ärtynisyys			Melko harvinainen
	Sukupuolivietin heikkeneminen	Melko harvinainen		
	Mielialan vaihtelut (ahdistuneisuus mukaan lukien)			Melko harvinainen
Hermosto	Heitehuimaus	Yleinen	Yleinen	Yleinen

	Makuhäiriö			Melko harvinainen
	Päänsärky	Yleinen	Yleinen	Yleinen (erityisesti hoidon alussa)
	Hypertonia			Hyvin harvinainen
	Hypestesia	Melko harvinainen		Melko harvinainen
	Letargia	Melko harvinainen		
	Parestesiat	Melko harvinainen		Melko harvinainen
	Perifeerinen neuropatia			Hyvin harvinainen
	Asentohuimaus	Melko harvinainen		
	Unihäiriö			Melko harvinainen
	Uneliaisuus			Yleinen
	Pyörtyminen	Harvinainen		Melko harvinainen
	Vapina			Melko harvinainen
	Ekstrapyramidaalinen häiriö			Tuntematon
Silmät	Näköhäiriöt (kaksoiskuvat mukaan lukien)			Yleinen
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus			Melko harvinainen
	Kiertohuimaus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	
Sydän	Angina pectoris		Melko harvinainen	Melko harvinainen (angina pectoriksen paheneminen mukaan lukien)
	Rytmihäiriöt (bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä mukaan lukien)			Melko harvinainen
	Sydäninfarkti			Hyvin harvinainen
	Sydämentykytys	Melko harvinainen		Yleinen
	Takykardia	Melko harvinainen		
Verisuonisto	Hypotensio	Melko harvinainen	Harvinainen	Melko harvinainen
	Ortostaattinen hypotensio	Melko harvinainen		
	Punastelu	Harvinainen		Yleinen
	Vaskuliitti			Hyvin harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Bronkiitti		Yleinen	
	Yskä	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
	Hengenahdistus	Melko harvinainen		Yleinen
	Faryngiitti		Yleinen	
	Riniitti		Yleinen	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimist	Vatsakipu		Yleinen	Yleinen

ö	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	
Maksa ja sappi	Kohonnut maksaentsyymi-pitoisuus		Yleinen	Hyvin harvinainen (viittaa useimmiten kolestaasiin)
	Hepatiitti			Hyvin harvinainen
	Ikterus			Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Hiustenlähtö			Melko harvinainen
	Angioneuroottinen edeema		Harvinainen	Hyvin harvinainen
	Allerginen dermatiitti		Melko harvinainen	
	Erythema multiforme			Hyvin harvinainen
	Eksanteema		Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Hilseilevä ihottuma			Hyvin harvinainen
	Lisääntynyt hikoilu			Melko harvinainen
	Valoyliherkkyys			Hyvin harvinainen
	Kutina		Melko harvinainen	Melko harvinainen
	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	Melko harvinainen

			harvinainen	
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi			Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nilkkojen turpoaminen			Yleinen
	Nivelsärky			Melko harvinainen
	Niveltulehdus		Yleinen	
	Selkäkipu	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
	Lihaskouristukset	Melko harvinainen	Harvinainen	Melko harvinainen
	Lihassärky		Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Raajakipu	Melko harvinainen		
	Luustokipu		Yleinen	
Munuaiset ja virtsatiet	Akuutti munuaisten vajaatoiminta		Harvinainen	
	Verivirtsaisuus		Yleinen	
	Lisääntynyt virtsaamistarve			Melko harvinainen
	Virtsaamishäiriöt			Melko harvinainen
	Nykturia			Melko harvinainen
	Tiheävirtsaus	Melko harvinainen		
	Munuaisten vajaatoiminta		Harvinainen	
	Virtsatieinfektio		Yleinen	
Sukupuolielimet ja rinnat	Erektiohäiriöt/impotenssi	Melko harvinainen		Melko harvinainen
	Gynekomastia			Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit	Astenia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	Rintakipu		Yleinen	Melko harvinainen
	Kasvojen turvotus	Harvinainen	Melko harvinainen	
	Väsytys	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Influenssan kaltaiset oireet		Yleinen	
	Voimakas uneliaisuus (letargia)		Harvinainen	
	Huonovointisuus		Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Turvotus	Yleinen		Hyvin yleinen
	Kipu		Yleinen	Melko harvinainen
	Perifeerinen edeema	Yleinen	Yleinen	
Kuoppaturvotus	Yleinen			
Tutkimukset	Veren	Melko harvinainen	Harvinainen	

	kreatiniiniarvojen suureneminen			
	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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet:

Olmestasartaanin ja amlodipiinin yhdistelmän yliannostuksesta ei ole kokemusta.

Olmestasartaanimedoksimiiliyliannostuksen 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.

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 seuranta, raajojen nostamisen koholle sekä verenkierron nestetilavuuden ja virtsanerityksen seuraamista. Verisuonia supistava hoito saattaa auttaa verisuonitonuksen ja verenpaineen korjaamisessa, edellyttäen ettei sen käytölle ole vasta-aiheita. Laskimoon annettavasta kalsiumglukonaatista saattaa olla hyötyä kalsiumkanavaa salpaavan vaikutuksen kumoamisessa.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: 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 olmesartaanimedoksomiiliannosten 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 amlodipiiniä kahdeksan viikon ajaksi, systolinen/diastolinen verenpaine aleni -16,2/-10,6 mmHg ($p = 0,0006$).

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

Eräissä tutkimuksissa 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 olmesartaanimedoksomiliä, systolinen/diastolinen verenpaine aleni -15,3/-9,3 mmHg, ja kun hoitoon lisättiin 40 mg olmesartaanimedoksomiliä, 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 keskisuuren 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.

Olmესartaanin 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.

Olmесartaanimedoksomili (Olmесartan medoxomil/Amlodipine Krka -tablettien vaikuttava aine)

Olmесartaanimedoksomili on selektiivinen angiotensiini II tyypin 1 (AT1) -reseptorin salpaaja. Olmesartaanimedoksomili muuntuu nopeasti farmakologisesti aktiiviseksi metaboliitiksi, olmesartaaniksi. Angiotensiini II on primaarinen vasoaktiivinen reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän hormoni, jolla on tärkeä merkitys hypertension patofysiologiassa. Angiotensiini II:n vaikutuksia ovat verisuonten supistuminen, aldosteronin synteesin ja vapautumisen stimulointi, sydämen stimulointi ja natriumin takaisinimeytyminen munuaisissa. Olmesartaani estää angiotensiini II:n vaikutuksen verisuonten supistumiseen ja aldosteronieritykseen estämällä sen sitoutumisen AT1-reseptoreihin kudoksissa, kuten sileissä lihaksissa ja lisämunuaisissa. Olmesartaanin vaikutus on riippumaton angiotensiini II:n alkuperästä tai synteesireitistä. Olmesartaanin selektiivinen angiotensiini II (AT1) -reseptoreiden antagonismi suurentaa plasman reniinipitoisuutta ja angiotensiini I- ja angiotensiini II -pitoisuuksia sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta.

Verenpainetaudin yhteydessä olmesartaanimedoksomili 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 olmesartaanimedoksomiiia 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.

Olmესartaanimedoksomiiin vaikutusta kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen ei vielä tunneta.

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

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

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

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

Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma (ensimmäiseen seerumin 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 takyfyksiasta tai hoidon lopettamisen jälkeisestä verenpaineen äkillisestä noususta ei ole näyttöä.

Kun amlodipiinia annetaan verenpainetautiin sairastaville potilaille hoitoannoksina, se saa aikaan verenpaineen tehokkaan alenemisen makuu-, istuma- ja seisoma-asennossa. Amlodipiinin pitkäaikaiskäyttöön ei liity merkittäviä sydämen syketaajuuden tai plasman katekoliamiinipitoisuuden muutoksia. Kun verenpainetautiin 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 rasituskoetutkimuksissa potilaille, joilla on NYHA-luokkaa II-IV oleva sydämen vajaatoiminta, amlodipiini ei huonontanut kliinistä tilaa mitattuna rasituksen sietoajan, vasemman kammion ejektiofraktion ja kliinisten oireiden mukaan.

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

Sydäninfarktin ehkäisyyn hoitotutkimus (ALLHAT)

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

Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiasta verenpainepotilasta, joita seurattiin keskimäärin 4,9 vuotta. Potilailla oli lisäksi vähintään yksi muu sepelvaltimotaudin riskiä lisäävä tekijä, kuten aiempi sydäninfarkti tai aivohalvaus (> 6 kk ennen tutkimukseen osallistumista) tai viitteet jostakin muusta ateroskleroottisesta sydän- ja verisuonitaudista (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 merkitsevästi suurempi amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs. 7,7 %, suhteellinen riski 1,38 (luottamusväli 95 % [1,25–1,52] $p < 0,001$)). Amlodipiiniryhmän ja klooritalidoniryhmän välinen ero ei kuitenkaan ollut merkitsevä kokonaiskuolleisuuden suhteen: suhteellinen riski 0,96 (luottamusväli 95 % [0,89–1,02] $p = 0,20$).

Muuta:

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

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 oraalisesta annosta, ja olmesartaanin pitoisuus plasmassa suurenee suurin piirtein lineaarisesti, kun yksittäistä annosta suurennetaan noin 80 mg:aan asti.

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

Olmesartaanin farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei ole havaittu kliinisesti merkitseviä sukupuolieroja.

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

Biotransformaatio ja eliminaatio:

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

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

Lääkkeiden yhteisvaikutukset:

Kolesevelaami, sappihappoja sitova lääke:

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

Amlodipiini (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 inaktiivisiksi metaboliiteikseen. Amlodipiinista kulkeutuu virtsaan 10 % kanta-aineena ja 60 % metaboliitteina.

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

Erityispotilasryhmät

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 suurentivat 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. Olmesartaanimedoksomilia 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 oraalisten olmesartaanimedoksomiilin ja amlodipiinin yhdistelmäannosten toksisuutta selvittävässä tutkimuksessa havaittiin seuraavia muutoksia: punasoluparametrien pieneneminen ja munuaismuutokset, jotka molemmat voivat johtua olmesartaanimedoksomiilista; 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.

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

Rotilla ja koirilla tehdyissä kroonista toksisuutta selvittävässä tutkimuksessa olmesartaanimedoksomiililla oli samankaltaisia vaikutuksia kuin muilla AT1-reseptorin salpaajilla ja ACE:n estäjillä: veren urea- ja kreatiinipitoisuuksien suureneminen, sydämen painon väheneminen, punasoluparametrien pieneneminen (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti), histologiset viitteet munuaisvauriosta (munuaisepiteelin regeneratiiviset vammat, tyvilevyn paksuuntuminen, munuaistiehyiden laajeneminen). Näistä olmesartaanimedoksomiilin 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 jukstaglomerulaarisolujen 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, olmesartaanimedoksomiilin todettiin lisäävän kromosomin katkeamisia soluviljelyssä *in vitro*. Merkittäviä vaikutuksia ei todettu useissa *in vivo* -tutkimuksissa, joissa käytettiin olmesartaanimedoksomiilia erittäin suurina oraalisisina annoksina aina annokseen 2000 mg/kg asti. Tulokset laajoista geenitoksisuustutkimuksista viittaavat siihen, että on erittäin epätodennäköistä että olmesartaanilla olisi geenitoksisia vaikutuksia kliinisessä käytössä.

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

Rotilla tehdyissä reproduktiotutkimuksissa olmesartaanimedoksomiili ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä esiin tullut näyttöä teratogeenisista vaikutuksista. Muiden angiotensiini-reseptorin salpaajien tavoin jälkeläisten eloonjäanti heikentyi olmesartaanimedoksomiilaltistuksen jälkeen, ja munuaisten havaittiin laajentuneen lantion alueelle, kun emo altistettiin valmistelle tiineyden loppuvaiheen ja laktaation aikana. Muiden verenpainelääkkeiden tavoin olmesartaanimedoksomiilin osoitettiin olevan toksisempi tiineille kaniineille kuin tiineille rotille, mutta sikiötoksista 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 eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8* kertaa ihmiselle suositeltu ihon pinta-alaan perustuva [mg/m²] enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisen elimistön pinta-alaan (mg/m²) perustuvaan annokseen, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermatidien 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/m²] 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 Kestoaika

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

22.10.2019