

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 20 mg/5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 40 mg/5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 40 mg/10 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

20 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Valkoinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "OA1" ja vastakkaisella puolella ei ole merkintöjä.

Mitat: Halkaisija 6,10 mm ± 0,20 mm

40 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "OA3" ja vastakkaisella puolella ei ole merkintöjä.

Mitat: Halkaisija 8,10 mm ± 0,20 mm

40 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Ruskehtavanpunainen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "OA4" ja vastakkaisella puolella ei ole merkintöjä.

Mitat: Halkaisija 8,10 mm ± 0,20 mm

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

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

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

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

Annostuksen titraamista 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 Accord -tablettien käyttöön voi helpottaa hoidon toteuttamista.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord -tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ruokailua.

Ääkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Suositusannostusta ei yleensä tarvitse muuttaa äkkäiden 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 Accord -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 Accord -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 määritelty. Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord -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 Accord -tablettien käyttö vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord -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, dihydropyridiinjohdoksille 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 Accord -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Amlodipiinin vuoksi Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord -tabletteja ei saa käyttää, jos potilaalla on

- vaikea hypotensio
- sokki (kardiogeeninen sokki mukaan lukien)
- vasemman kammion ulosvirtauskanavan tukkeutuminen (esim. vaikeaaorttastenoosi)
- hemodynaamisesti epästabiili sydämen vajaatoiminta akuutin sydäninfarktin jälkeen

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaat, joilla on hypovolemia tai natriumvaje:

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

Muut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää stimuloivat tilat:

Jos potilaan verisuonitonius ja munuaisten toiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, taustalla oleva munuaissairaus, munuaisvaltimon ahtauma mukaan lukien), tähän järjestelmään vaikuttavaan muuhun lääkehoitoon, kuten angiotensiini II -reseptorin 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 munuaisen siirto:

Kun Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord -tabletteja käytetään munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoitoon, seerumin kalium- ja kreatiniiniarvoja suositellaan seuraamaan säännöllisesti. Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord -tablettien käyttöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 20 ml/min) sairastavien hoitoon ei suositella (ks. kohdat 4.2, 5.2). Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord -tablettien käytöstä äskettäin munuaissirteen 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 Accord -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 Accord -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 Accord -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 Accord -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 Accord -tabletteja ei suositella tämän potilasryhmän hoitoon.

Sydämen vajaatoiminta:

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estymisestä voi tulla munuaisten toiminnan muutoksia siihen taipuvaisille potilaille. Jos potilaalla on vaikea sydämen vajaatoiminta, hänen munuaistensa toiminta saattaa olla riippuvainen reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta. Tuolloin hoitoon angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE) estäjillä ja angiotensiinireseptorin salpaajilla on liittynyt oliguriaa ja/tai progressiivista atsetemiaa 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 yliherkkyysreaktio ja johon liittyy huomattavaa laihtumista. Potilaan suolesta otetussa koepalassa on usein todettu villusatrofia. Jos potilaalle kehittyy tällaisia oireita omesartaanihoidon aikana ilman muuta ilmeistä syytä, olmesartaanihoito on lopetettava välittömästi eikä sitä saa aloittaa uudelleen. Jos ripuli ei parannu viikon kuluessa hoidon lopettamisesta, on harkittava erikoislääkärin (esim. gastroenterologin) konsultointia.

Etnisten ryhmien erot:

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

Iäkkäät:

Iäkkäillä 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 -reseptorien 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.

Apuaineet:

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord -yhdistelmävalmisteeseen liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset:

Seuraavat on huomioitava samanaikaisen käytön aikana.

Muut verenpainetta alentavat lääkeaineet:

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

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord -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 medoximil/Amlodipine Accord -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 medoximil/Amlodipine Accord -tablettien ja litiumin samanaikaista käyttöä ei siksi suositella (ks. kohta 4.4). Jos Olmesartan medoximil/Amlodipine Accord -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, verenvainetta 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 ($t_{1/2}$). 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.

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

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

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

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus amlodipiiniin

CYP3A4-estäjät:

Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteasiin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiiniaktiivisuuden suurenemista. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Hypotension riski on suurentunut. Potilaiden tarkkaa seuranta suositellaan, ja annoksen muuttaminen voi olla tarpeen. 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 (infusio): 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: On olemassa riski, että takrolimuusin pitoisuus veressä suurenee, kun sitä annetaan samanaikaisesti amlodipiinin kanssa. Takrolimuusin toksisuuden välttämiseksi, veren takrolimuusipitoisuuksia on seurattava ja takrolimuusin annosta tarvittaessa muutettava, jos amlodipiinia annetaan potilaalle, joka saa takrolimuusihoidoa.

Nisäkkään rapamysiinin kohde -proteiinin (mTOR) 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: Munuaissiirteiden saaneilla potilailla tehdyssä prospektiivisessä tutkimuksessa havaittiin, että siklosporiinin pitoisuudet veressä suurenevät noin 40 %, kun sitä käytettiin yhdessä amlodipiinin kanssa. Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord -valmisteen käyttö samanaikaisesti siklosporiinin kanssa.

kanssa saattaa suurentaa siklosporiinialtistusta. Yhteiskäytön aikana on seurattava siklosporiinin pitoisuuksia veressä ja tarvittaessa pienennettävä siklosporiinin annosta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus (ks. kohta 4.3)

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord -tablettien käytöstä raskauden aikana ei ole tietoa. Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord -valmisteella ei ole tehty reproduktiotutkimuksia eläimillä.

Olmesartaanimedoksomili (Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord -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 epämuodostumariskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Vaikka angiotensiini II -reseptorin salpaajista ei ole kontrolloitua epidemiologista tietoa, muilla tähän lääkeryhmään kuuluvilla lääkkeillä saattaa olla samankaltaisia riskejä. 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, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa 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 terveydelle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota, hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

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

Amlodipiini (Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord -tablettien vaikuttava aine)

Pienestä määrästä amlodipiinille altistuneista raskauksista saadut tiedot viittaavat siihen, ettei amlodipiinilla tai muilla kalsiumkanavan salpaajilla ole haitallisia vaikutuksia sikiön terveyteen. Synnytyksen pitkeyttymisen riski saattaa kuitenkin olla olemassa.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord -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.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord -valmistetta ei suositella imetyksen aikana, vaan käytettäväksi suositellaan muita hoitoja, joiden turvallisuus imetyksen aikana tunnetaan paremmin. Tämä koskee etenkin vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden vauvojen imetystä.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

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

4.8 Haittavaikutukset

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord -hoidon aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat perifeerinen edeema (11,3 %), päänsärky (5,3 %) ja huimaus (4,5 %).

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord -valmisteen 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 yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

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

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Yleisyys		
		Olmesartaani/ Amlodipiini yhdistelmä	Olmesartaani	Amlodipiini
Veri ja imukudos	Leukosytopenia			Hyvin harvinainen
	Trombosytopenia		Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä	Allerginen reaktio/ Lääkeaineyliherkkyys	Harvinainen		Hyvin harvinainen
	Anafylaktinen reaktio		Melko harvinainen	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperglykemia			Hyvin harvinainen
	Hyperkalemia	Melko	Harvinainen	

		harvinainen		
	Hypertriglyseridemia		Yleinen	
	Hyperurikemia		Yleinen	
Psykkiset häiriöt	Sekavuus			Harvinainen
	Masennus			Melko harvinainen
	Unettomuus			Melko harvinainen
	Ärtyneisyys			Melko harvinainen
	Sukupuolivietin heikkeneminen	Melko harvinainen		
	Mielialan vaihtelut (ahdistuneisuus mukaan lukien)			Melko harvinainen
	Hermosto	Heitehuimaus	Yleinen	Yleinen
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
Ekstrapyramidaalioireet				Tuntematon
Silmät		Näköhäiriöt (kaksoiskuvat mukaan lukien)		
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus			Melko harvinainen
	Kiertohuimaus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	
Sydän	Angina pectoris		Melko harvinainen	Melko harvinainen (angina pectoriksen paheneminen mukaan lukien)
	Rytmihäiriöt (bradykardia, kammio-takykardia, ja eteisperäiset			Melko harvinainen

	rytmihäiriöt mukaan lukien)			
	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
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu		Yleinen	Yleinen
	Ruoansulatushäiriöt (ripuli ja ummetus mukaan lukien)			Yleinen
	Ummetus	Melko harvinainen		
	Ripuli	Melko harvinainen	Yleinen	
	Suun kuivuminen	Melko harvinainen		Melko harvinainen
	Dyspepsia	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Gastriitti			Hyvin harvinainen
	Gastroenteriitti		Yleinen	
	Ienhyperplasia			Hyvin harvinainen
	Pahoinvointi	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Haimatulehdus			Hyvin harvinainen
	Ylävatsakipu	Melko harvinainen		
	Oksentelu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Keliakiatyyppinen suolisairaus (ks. kohta 4.4)		Hyvin harvinainen	
Maksa ja sappi	Kohonnut maksaentsyymipitoisuus		Yleinen	Hyvin harvinainen (pääasiassa kolestaasin yhteydessä)
	Hepatiitti			Hyvin

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

	Virtsamishäiriöt			Melko harvinainen
	Nykturia			Melko harvinainen
	Tiheävirtsaisuus	Melko harvinainen		
	Munuaisten vajaatoiminta		Harvinainen	
	Virtsatieinfektio		Yleinen	
Sukupuolielimet ja rinnat	Erektiohäiriöt/ Impotenssi	Melko harvinainen		Melko harvinainen
	Gynekomastia			Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	Rintakipu		Yleinen	Melko harvinainen
	Kasvojen turvotus	Harvinainen	Melko harvinainen	
	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		
Tutkimukset	Veren kreatiniiniarvojen suureneminen	Melko harvinainen	Harvinainen	
	Veren kreatiinifosfokinaasiarvojen suureneminen		Yleinen	
	Veren kaliumarvojen pieneneminen	Melko harvinainen		
	Veren ureapitoisuuden suureneminen		Yleinen	
	Veren virtsahappopitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen		
	Gammaglutamyyli transferaasiarvojen suureneminen	Melko harvinainen		
	Painon lasku			Melko harvinainen
	Painon nousu			Melko harvinainen

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

*Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu autoimmunihepatiittitapauksia, joiden latenssi-aika oli muutamista kuukaudesta vuosiin ja jotka korjaantuivat olmesartaanin hoidon lopettamisen jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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:

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord -tablettien yliannostuksesta ei ole kokemusta. Olmesartaanimedoksomiiliyliannostuksen 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 pitkittävää 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 Accord -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: Angiotensiini II –reseptorin salpaajat ja kalsiumkanavan salpaajat, ATC-koodi C09DB02.

Vaikutusmekanismi

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord on yhdistelmävalmiste, joka sisältää angiotensiini II-reseptorin salpaajaa, olmesartaanimedoksomiilia, ja kalsiumkanavan estäjää, amlodipiinibesilaattia. Näiden vaikuttavien aineiden yhdistelmällä on additiivinen verenpainetta alentava vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan aineosa yksinään käytettynä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Olmesartaanimedoksomiili/amlodipiini kalvopäällysteiset tabletit

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

Olmesartaanimedoksomiili/amlodipiini 40 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit alensivat istuen mitattua systolista/diastolista verenpainetta 2,5/1,7 mmHg enemmän kuin olmesartaanimedoksomiili/amlodipiini 20 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit. Samaten olmesartaanimedoksomiili/amlodipiini 40 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit alensivat istuen mitattua systolista/diastolista verenpainetta 4,7/3,5 mmHg enemmän kuin olmesartaanimedoksomiili/amlodipiini 40 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit.

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

Suurin osa olmesartaanimedoksomiili/amlodipiini kalvopäällysteisten tablettien verenpainetta alentavasta vaikutuksesta oli yleensä havaittavissa hoidon kahden ensimmäisen viikon kuluessa.

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

Jos potilas sai edelleen pelkästään 20 mg:n olmesartaanimedoksomiiliannoksia, systolinen/diastolinen verenpaine aleni -10,6/-7,8 mmHg, kun hoitoa jatkettiin vielä kahdeksan viikkoa. Kun hoitoon lisättiin 5 mg 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 olmesartaanimedoksomiiliannoksilla.

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

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

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

amlodipiiniannoksia, 53,5 % hoidossa olmesartaanimedoksomiili/amlodipiini 20 mg/5 mg kalvopäällysteisillä tableteilla ja 50,5 % hoidossa olmesartaanimedoksomiili/amlodipiini 40 mg/5 mg - kalvopäällysteisillä tableteilla.

Hoitamattomista verenpainepotilaista ei ole saatavilla tietoa satunnaistetuista tutkimuksista, joissa olisi verrattu keskiuuren olmesartaanimedoksomiili/amlodipiini kalvopäällysteisten tablettien yhdistelmäannoksen käyttöä amlodipiiniin tai olmesartaaniin yksinään käytettynä, kun annosta nostetaan maksimiannokseen saakka.

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

Olmesartaanimedoksomiili/amlodipiini kalvopäällysteisten tablettien verenpainetta alentava vaikutus oli samankaltainen iästä ja sukupuolesta riippumatta. Vaikutus oli samankaltainen myös diabeetikoilla ja ei-diabeetikoilla.

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

Olmesartaanimedoksomiili (Olmesartaanimedoksomiili/amlodipiini kalvopäällysteisten tablettien vaikuttava aine)

Olmesartaanimedoksomiili/amlodipiini kalvopäällysteisten tablettien olmesartaanimedoksomiilaineosa on selektiivinen angiotensiini II tyyppin 1 (AT1) -reseptorin salpaaja. Olmesartaanimedoksomiili muuntuu nopeasti farmakologisesti aktiiviseksi metaboliitiksi, olmesartaaniksi. Angiotensiini II on primaarinen vasoaktiivinen reniini-angiotensiinialdosteronijärjestelmän 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 AT1reseptoreihin 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 olmesartaanimedoksomiili aiheuttaa annoksesta riippuvaisen, pitkäkestoisen valtimoverenpaineen alenemisen. Ensimmäiseen annokseen liittyvästä hypotensiosta, pitkäkestoisen hoidon aiheuttamasta takyfylaksiasta tai hoidon lopettamisen jälkeisestä verenpaineen äkillisestä noususta ei ole näyttöä.

Verenpainetautia sairastaville potilaille annettu yksi vuorokausiannos olmesartaanimedoksomiilia 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.

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

Amlodipiini (Olmesartaanimedoksomiili/amlodipiini kalvopäällysteisten tablettien vaikuttava aine)

Olmesartaanimedoksomiili/amlodipiini kalvopäällysteisten tablettien amlodipiiniaineosa on kalsiumkanavan salpaaja, joka estää kalsiumionin solukalvojen läpi tapahtuvaa sisäänvirtausta jännitteestä riippuvaisen 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 takyfylyksiasta tai hoidon lopettamisen jälkeisestä verenpaineen äkillisestä

noususta ei ole näyttöä.

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

Sydämen vajaatoimintaa poteville tehdyissä hemodynaamisissa tutkimuksissa ja rasisuuskoe-tutkimuksissa potilaille, joilla on NYHA-luokkaa II-IV oleva sydämen vajaatoiminta, amlodipiini ei huonontanut kliinistä tilaa mitattuna rasisuksen 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 kuolleisuusrisktiin eikä yhdistettyyn kuolleisuus- ja sairastuvuusriskiin.

Amlodipiinilla tehdyssä lumelääkekontrolloidussa pitkäaikaisessa seuranta-tutkimuksessa (PRAISE-2) NYHA-luokan III tai IV sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla ei ollut kliinisiä oireita tai taustalla olevaan iskeemiseen sairauteen viittaavia objektiivisiä löydöksiä ja jotka saivat ACE:n estäjiä, digitaalista ja diureetteja vakioannoksina, amlodipiini ei vaikuttanut kokonaiskuolleisuuteen eikä kardiovaskulaarikuolleisuuteen. Tässä samassa potilasjoukossa raportoitiin amlodipiiniin yhteydessä useammin keuhkoedeemaa, vaikka sydämen vajaatoiminnan pahenemisen ilmaantuvuudessa ei ollut merkityksellisiä eroja lumelääkkeeseen verrattuna.

Sydäninfarktin ehkäisyn hoitotutkimus (ALLHAT)

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu sairastuvuuskuolleisuustutkimus ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) tehtiin potilailla, joilla oli lievästi tai kohtalaisesti kohonnut verenpaine. Tutkimuksessa vertailtiin 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 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 verisuonitaudin päätetapahtumasta) oli merkitsevästi suurempi amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs. 7,7 %, suhteellinen riski 1,38 (luottamusväli 9 % [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 tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 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 tyyppin 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

Olmesartaanimedoksomiili/amlodipiini kalvopäällysteiset tabletit

Kun olmesartaanimedoksomiili/amlodipiini kalvopäällysteisiä tabletteja otetaan suun kautta, olmesartaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5–2 tunnissa ja amlodipiinin huippupitoisuus saavutetaan 6–8 tunnissa. Olmesartaanimedoksomiili/amlodipiini kalvopäällysteisten tablettien vaikuttavien aineiden imeytymisnopeus ja -laajuus ovat vastaavat kuin silloin, kun nämä aineosat otetaan erillisinä tabletteina. Ruoka ei vaikuta olmesartaanimedoksomiili/amlodipiini kalvopäällysteisten tablettien sisältämän olmesartaanin ja amlodipiinin hyötyosuuteen.

Olmesartaanimedoksomiili (Olmesartaanimedoksomiili/amlodipiini kalvopäällysteisten tablettien vaikuttava aine)

Imeytyminen ja jakaantuminen:

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.

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

Olmესartaanin farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei ole havaittu kliinisesti merkitseviä sukupuolieroja.

Olmесartaani 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:

Olmесartaanin kokonaispuhdistuma oli yleensä 1,3 l/h (vaihtelukerroin 19 %), mikä oli suhteellisen hidas verrattuna maksan verenvirtaukseen (noin 90 l/h). Yhden oraalisen annoksen jälkeen ¹⁴C-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 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).

Olmесartaanin 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 (Olmесartaanimedoksomiili/amlodipiini kalvopäällysteisten tablettien vaikuttava aine)

Imeytyminen ja jakaantuminen:

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.

Olmesartaanimedoksiili ja amlodipiini (Olmesartaanimedoksiili/amlodipiini kalvopäällysteisten tablettien vaikuttavat aineet)

Erityispotilasryhmät

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat):

Lapsipotilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat):

Olmesartaanin vakaan tilan AUC-arvo oli iäkkäistä (65–75-vuotiaat) verenpainetautipotilaista otetuissa verinäytteissä noin 35 % ja hyvin iäkkäistä (75-vuotiaat ja sitä vanhemmat) otetuissa noin 44 % suurempi nuorempiin ikäryhmiin verrattuna (ks. kohta 4.2). Tämä voi liittyä ainakin osittain tämän ikäryhmän munuaisten toiminnan keskimääräiseen heikkenemiseen. Suositusannokset ovat iäkkäille 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. Kongestivista 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 oraalisen 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. Olmesartaanimedoksoomiilia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (ks. kohdat 4.2, 4.4).

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Kolme kuukautta kestäneessä rotilla tehdyssä toistettujen oraalisten olmesartaanimedoksoomiilin ja amlodipiinin yhdistelmäannosten toksisuutta selvittävässä tutkimuksessa havaittiin seuraavia muutoksia: punasoluparametrien pieneneminen ja munuaismuutokset, jotka molemmat voivat johtua olmesartaanimedoksoomiilista; suolistomuutokset (luminaalinen laajentuminen ja diffuusi ileuminen 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 (Olmesartaanimedoksoomiili/amlodipiini kalvopäällysteisten tablettien vaikuttava aine)

Rotilla ja koirilla tehdyissä kroonista toksisuutta selvittävässä tutkimuksessa olmesartaanimedoksoomiililla oli samankaltaisia vaikutuksia muihin AT1-reseptorin salpaajiin ja ACE:n estäjiin: veren urea- ja kreatiniiniarvojen suureneminen, sydämen painon väheneminen, punasoluparametrien pieneneminen (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti), histologiset viitteet munuaisvauriosta (munuaisepiteelin regeneratiiviset vammat, tyvilevyn paksuuntuminen, munuaistiehyiden laajeneminen). Näistä olmesartaanimedoksoomiilin farmakologisista vaikutuksista aiheutuvia haittavaikutuksia on esiintynyt myös muilla AT1-reseptorin 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, olmesartaanimedoksoomiilin todettiin lisäävän kromosomin katkeamisia soluviljelyssä in vitro. Merkittäviä vaikutuksia ei todettu useissa in vivo tutkimuksissa, joissa käytettiin olmesartaanimedoksoomiilia erittäin suurina oraalisisina annoksina aina annokseen 2000 mg/kg asti. Tulokset laajoista geenitoksisuustutkimuksista viittaavat siihen, että on erittäin epätodennäköistä, että olmesartaanilla olisi geenitoksisia vaikutuksia kliinisessä käytössä.

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

Rotilla tehdyissä reproduktiotutkimuksissa olmesartaanimedoksoomiili ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä esiin tullut näyttöä teratogeenisista vaikutuksista. Muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien tavoin jälkeläisten eloonjäänti heikentyi olmesartaanimedoksoomiialtistuksen 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 (Olmesartaanimedoksomili/amlodipiini kalvopäällysteisten tablettien vaikuttava aine)

Lisääntymistoksisuus

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

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8 kertaa ihmiselle suositeltu ihon pinta-alaan perustuva [mg/m^2] 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^2) 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/m^2] 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:

Esigelatinoitu maissitärkkelys

Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa (mikrokiteinen selluloosa ja kolloidinen vedetön piidioksidi)

Laktoosimonohydraatti

Magnesiumstearaatti

Povidoni K-30

Tabletin päällys:

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord 20 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Opadry II 85F18422 valkoinen

Polyvinyylialkoholi

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350

Talkki

Olmesartan medoxomil/ Amlodipine Accord 40 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Opadry II 85F520132 keltainen

Polyvinyylialkoholi

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350

Talkki

Keltainen rautaoksidi (E172)

Olmesartan medoxomil/ Amlodipine Accord 40 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Opadry II 85F565114 ruskea:

Polyvinyylialkoholi

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350

Talkki

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

HDPE-purkki: Käytettävä 90 päivän kuluessa ensimmäisestä avaamisesta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

OPA/alumiini/PVC-alumiini läpipainopakkaus:

OPA/alumiini/PVC- alumiini läpipainopakkaus, joka sisältää 28, 30, 56, 90 **tai** 98 tablettia tai yksittäispakattu OPA/alumiini/PVC- alumiini läpipainopakkaus, joka sisältää 28 **tai** 30 tablettia.

HDPE-purkki:

Valkoinen, läpikuultamaton HDPE-purkki, jossa on valkoinen lapsiturvallinen polypropeenikorkki, ja joka sisältää 30 **tai** 90 tablettia.

Valkoinen, läpikuultamaton HDPE-purkki, jossa on valkoinen polypropyleenikierrekorkki ja joka sisältää 500 **tai** 1000 tablettia.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

20 mg/5 mg: 34492
40 mg/5 mg: 34493
40 mg/10 mg: 34494

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 09.02.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.01.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller olmesartanmedoxomil 20 mg och amlodipinbesilat motsvarande 5 mg amlodipin.

Varje filmdragerad tablett innehåller olmesartanmedoxomil 40 mg och amlodipinbesilat motsvarande 5 mg amlodipin.

Varje filmdragerad tablett innehåller olmesartanmedoxomil 40 mg och amlodipinbesilat motsvarande 10 mg amlodipin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje 20 mg / 5 mg filmdragerad tablett innehåller 5 mg laktosmonohydrat.

Varje 40 mg / 5 mg filmdragerad tablett innehåller 10 mg laktosmonohydrat.

Varje 40 mg / 10 mg filmdragerad tablett innehåller 10 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad.

20 mg / 5 mg filmdragerade tabletter:

Vit, rund filmdragerad tablett märkt "OA1" på ena sidan och slät på den andra.

Mått: Diameter 6,10 mm ± 0,20 mm

40 mg / 5 mg filmdragerade tabletter:

Vit eller benvit, rund filmdragerad tablett märkt "OA3" på ena sidan och slät på den andra.

Mått: Diameter 8,10 mm ± 0,20 mm

40 mg / 10 mg filmdragerade tabletter:

Brunröd, rund, filmdragerad tablett märkt "OA4" på ena sidan och slät på den andra.

Mått: Diameter 8,10 mm ± 0,20 mm

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Olmesartan medoxomil / Amlodipine Accord är indicerat till vuxna patienter, vars blodtryck inte kan kontrolleras tillräckligt med enbart olmesartanmedoxomil eller amlodipin (se avsnitt 4.2 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade dosen av Olmesartan medoxomil / Amlodipine Accord är en tablett om dagen.

Olmesartan medoxomil / Amlodipine Accord 20 mg / 5 mg tabletter är indicerade för patienter, vars blodtryck inte kan kontrolleras tillräckligt med enbart en dos olmesartanmedoxomil på 20 mg eller en dos amlodipin på 5 mg.

Olmesartan medoxomil / Amlodipine Accord 40 mg / 5 mg tabletter är indicerade för patienter, vars blodtryck inte kan kontrolleras tillräckligt med Olmesartan medoxomil / Amlodipine Accord 20 mg / 5 mg tabletter.

Olmesartan medoxomil / Amlodipine Accord 40 mg / 10 mg tabletter indicerade för patienter, vars blodtryck inte kan kontrolleras tillräckligt med Olmesartan medoxomil / Amlodipine Accord 40 mg / 5 mg tabletter.

Det rekommenderas att dosen titreras separat för beståndsdelarna som produkten innehåller före övergång till den fasta doskombinationen. Byte från monoterapi direkt till den fasta doskombinationen kan övervägas om det är kliniskt lämpligt.

Om en patient tar olmesartanmedoxomil och amlodipin som separata tabletter, kan byte till Olmesartan medoxomil / Amlodipine Accord-tabletter, som innehåller samma beståndsdelar, underlätta behandlingen.

Olmesartan medoxomil / Amlodipine Accord-tabletter kan tas med eller utan mat.

Äldre (65 år och äldre)

Ingen dosjustering krävs vanligtvis för behandling av äldre patienter, men försiktighet bör iakttas vid ökning av dosen (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Om den maximala dagliga dosen behöver titreras till 40 mg olmesartanmedoxomil, ska patientens blodtryck övervakas noggrant.

Njursvikt

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 20-60 ml/min) är den maximala dosen av olmesartanmedoxomil 20 mg olmesartanmedoxomil en gång dagligen på grund av begränsad erfarenhet av användning av högre doser i denna patientpopulation. Användning av Olmesartan medoxomil / Amlodipine Accord till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 20 ml/min) rekommenderas inte (se avsnitt 4.4, 5.2).

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

Leversvikt

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord ska användas med försiktighet till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4, 5.2).

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas en startdos på 10 mg olmesartanmedoxomil en gång dagligen, och den maximala dosen får inte överstiga 20 mg en gång

dagligen. Om en patient med nedsatt leverfunktion redan behandlas med diuretika och/eller andra antihypertensiva medel, rekommenderas noggrann övervakning av hans eller hennes blodtryck och njurfunktion. Det finns ingen erfarenhet av användning av olmesartanmedoxomil hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Som för andra kalciumkanalblockerare är halveringstiden för amlodipin förlängd hos patienter med nedsatt leverfunktion och ingen dosrekommendation har gjorts. Därför ska Olmesartan medoxomil / Amlodipine Accord användas med försiktighet i denna population. Farmakokinetiken för amlodipin har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Amlodipinbehandling ska inledas hos patienter med nedsatt leverfunktion med den lägsta dosen som ökas långsamt. Olmesartan medoxomil / Amlodipine Accord är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord-tabletter hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Information är inte tillgänglig.

Administreringsätt

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, dihydropyridinderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

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

Svårt nedsatt leverfunktion och gallvägsobstruktion (se avsnitt 5.2).

Samtidig användning av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord och preparat som innehåller aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

På grund av amlodipin ska Olmesartan medoxomil / Amlodipine Accord-tabletter inte användas hos patienter med

- allvarlig hypotoni
- chock (inklusive kardiogen chock)
- ocklusion av det vänstra ventrikulära utflödesområdet (t.ex. svår 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 minskad blodvolym och/eller natriumbrist på grund av stark diuretikabehandling, minskad salt i kosten, diarré eller kräkningar. Sådana tillstånd ska korrigeras före administrering av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord-tabletter, eller så ska patienten övervakas noggrant i början av behandlingen.

Andra tillstånd som stimulerar renin-angiotensin-aldosteronsystemet:

Om patientens kärntonus och njurfunktion främst är beroende av renin-angiotensinaldosteronsystemet (t.ex. patienter med svår kongestiv hjärtsvikt, underliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos), har andra läkemedel som påverkar detta system, såsom angiotensin II-receptorantagonister, varit förknippade med akut hypotoni, azotemi, oliguri eller i sällsynta fall akut njursvikt.

Renovaskulär hypertoni:

Läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan öka risken för svår hypotoni och nedsatt njurfunktion hos patienter med bilateral njurartärstenos eller stenos av en enda fungerande njure.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation:

När Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord-tabletter används hos patienter med nedsatt njurfunktion, rekommenderas regelbunden övervakning av serumnivåerna av kalium och kreatinin. Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord rekommenderas inte för användning hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 20 ml/min) (se avsnitt 4.2, 5.2). Det finns ingen erfarenhet av administrering av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord-tabletter till patienter som nyligen genomgått njurtransplantation eller patienter som lider av njurinsufficiens i slutskedet (kreatininclearance mindre än 12 ml/min).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS):

Det finns bevis för att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Därför rekommenderas inte dubbel blockad av RAAS genom samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren (se avsnitt 4.5 och 5.1). Om dubbel blockad anses vara absolut nödvändigt ska den endast ges under översyn av en specialist och njurfunktion, elektrolyter och blodtryck ska övervakas regelbundet och noggrant.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister ska inte användas samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Nedsatt leverfunktion:

Exponeringen för amlodipin och olmesartanmedoxomil ökar hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord ska användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion får dosen av olmesartanmedoxomil inte överstiga 20 mg (se avsnitt 4.2). Hos patienter med nedsatt leverfunktion ska behandling med amlodipin påbörjas med lägre doser och försiktighet ska iakttas i början av behandlingen eller vid ökning av dosen. Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord-tabletterna är kontraindicerade hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Hyperkalemi:

I likhet med andra angiotensin II-receptorantagonister och ACE-hämmare kan hyperkalemi inträffa under behandlingen, särskilt hos patienter med njur- och/eller hjärtinsufficiens (se avsnitt 4.5). Noggrann övervakning av kaliumvärden i serum rekommenderas hos riskpatienter.

Samtidig användning av kaliumtillskott, kaliumsparande diuretika, kaliuminnehållande saltersättningsmedel eller andra läkemedel som kan öka kaliumnivåerna (t.ex. heparin) ska utföras med försiktighet och kaliumnivåerna ska övervakas noggrant.

Litium:

I likhet med andra angiotensin II-receptorantagonister rekommenderas inte samtidig användning av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord-tabletter och litium (se avsnitt 4.5).

Aorta- eller mitralklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Liksom vid användning av andra vasodilatatorer ska särskild försiktighet iakttas vid behandling av patienter med aorta- eller mitralklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati på grund av amlodipinet som Olmesartan medoxomil / Amlodipine Accord-tabletterna innehåller.

Primär aldosteronism:

Patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom blockad av renin-angiotensinsystemet. Därför rekommenderas inte Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord för behandling av denna patientgrupp.

Hjärtsvikt:

Blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan resultera i förändrad njurfunktion hos predisponerade patienter. Om en patient har svår hjärtsvikt kan dennes njurfunktion vara beroende av funktionen av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. I sådana fall har behandling med angiotensinkonverterande enzymhämmare (ACE)-hämmare och angiotensinreceptorantagonister associerats med oliguri och/eller progressiv azotemi och (i sällsynta fall) akut njursvikt och/eller död.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med hjärtsvikt. I en långvarig, placebokontrollerad studie på patienter med svår hjärtsvikt (NYHA-klass III eller IV) rapporterades lungödem oftare vid användning av amlodipin än i placebogruppen (se avsnitt 5.1). Kalciumkanalhämmare, såsom amlodipin, ska användas med försiktighet hos patienter med kongestiv hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för efterföljande kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Celiakiliknande tarmsjukdom:

Mycket sällsynta fall av svår kronisk diarré, eventuellt på grund av en lokal fördröjd överkänslighetsreaktion med betydande viktnedgång, har rapporterats hos patienter som fått olmesartan efter behandling som pågått i några månader eller år. Villusatrofi har ofta rapporterats i biopsi från patientens tarm. Om en patient utvecklar sådana symptom under olmesartanbehandlingen utan någon annan uppenbar anledning, ska behandlingen med olmesartan avslutas omedelbart och inte återupptas. Om diarrén inte förbättras inom en vecka efter avslutad behandling ska konsultation med en specialist (t.ex. gastroenterolog) övervägas.

Skillnader mellan etniska grupper:

I likhet med andra angiotensin II-receptorantagonister kan den antihypertensiva effekten av Olmesartan medoxomil / Amlodipine Accord-tabletterna vara något svagare hos mörkhyade patienter än hos andra patienter på grund av en högre incidens av lågt renin i den mörkhyade populationen med hypertoni.

Äldre:

Hos äldre ska dosen ökas med försiktighet (se avsnitt 5.2).

Graviditet:

Användning av angiotensin II-receptorantagonister ska inte påbörjas under graviditet. Om en kvinna som tar angiotensin II-receptorantagonister planerar att bli gravid, ska hon byta till ett annat antihypertensivt medel som är säkert även under graviditeten, såvida inte användningen av angiotensin II-receptorantagonister anses vara nödvändig. När graviditet konstateras ska användningen av angiotensin II-receptorantagonister avslutas omedelbart och alternativ behandling påbörjas vid behov (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Övrigt:

Liksom med andra antihypertensiva medel kan allvarlig hypotoni hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller ischemisk cerebrovaskulär sjukdom resultera i hjärtinfarkt eller stroke.

Hjälpämnen:

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner

Potentiella interaktioner associerade med Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord:

Följande måste observeras vid samtidig användning.

Andra antihypertensiva medel:

Den antihypertensiva effekten av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord kan öka vid samtidig användning av andra antihypertensiva medel (t.ex. alfa-hämmare, diuretika).

Potentiella interaktioner associerade med olmesartanmedoxomilkomponenten i Olmesartan medoxomil / Amlodipine Accord:

Samtidig användning av följande rekommenderas inte

ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren:

Kliniska undersökningar har visat att dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) genom samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren är förknippad med en ökad incidens av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) jämfört med användning av endast en substans som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Läkemedel som påverkar kaliumnivåerna:

Användning av kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, kaliuminnehållande saltersättningsmedel eller andra läkemedel som kan öka kaliumhalten i serum (t.ex. heparin, ACE-hämmare) kan leda till en ökning av kaliumhalten i serum (se avsnitt 4.4). Om läkemedel som påverkar kaliumnivåer måste förskrivas vid samtidig användning av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord-tabletter, rekommenderas övervakning av kaliumnivåerna i serum.

Litium:

Reversibla ökning av litiumkoncentrationer i serum och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av angiotensinkonverterande enzymhämmare (ACE-hämmare) med litium, och i sällsynta fall angiotensin II-receptorantagonister. Därför rekommenderas inte samtidig användning av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord-tabletter och litium (se avsnitt 4.4). Om samtidig användning av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord-tabletter och litium visar sig vara nödvändig, rekommenderas noggrann övervakning av litiumnivåerna i serum.

Samtidig användning kräver försiktighet

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

När angiotensin II-receptorantagonister administreras samtidigt med NSAID kan den antihypertensiva

effekten försämras. Dessutom kan samtidig användning av angiotensin II-receptorantagonister och NSAID öka risken för nedsatt njurfunktion och leda till ökade kaliumnivåer i serum. Därför rekommenderas övervakning av njurfunktionen vid inledande av sådan samtidig behandling, samt säkerställande av adekvat hydrering av patienten.

Kolesevelam, gallsyraubindande läkemedel:

Samtidig administrering av gallsyraubindande kolesevelamhydroklorid minskar den systemiska exponeringen för och maximala plasmakoncentrationen av olmesartan och förkortar halveringstiden ($t_{1/2}$). Administrering av olmesartanmedoxomil minst 4 timmar före administrering av kolesevelamhydroklorid minskar läkemedelsinteraktioner. Administrering av olmesartanmedoxomil minst 4 timmar före kolesevelamhydroklorid ska övervägas (se avsnitt 5.2).

Läs mer

Efter administrering av antacida (aluminiummagnesiumhydroxid) har en liten minskning av biotillgängligheten av olmesartan observerats.

Olmesartanmedoxomil hade ingen betydlig effekt på farmakokinetiken eller farmakodynamiken för warfarin eller på farmakokinetiken för digoxin. Samtidig administrering av olmesartanmedoxomil och pravastatin hade inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken för någondera substansen hos friska försökspersoner.

Olmesartan hade ingen kliniskt signifikant hämmande effekt på de humana cytokrom P450-enzymerna 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4 *in vitro*. Det hade ingen eller ringa effekt på funktionen av cytokrom P450-systemet hos råttor. Inga kliniskt relevanta interaktioner förväntas mellan olmesartan och andra preparat som metaboliseras av det ovan nämnda cytokrom P450-enzymssystemet.

Potentiella interaktioner associerade med amlodipinkomponenten i Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord-tabletter:

Effekt av andra läkemedel på amlodipin

CYP3A4-hämmare:

Samtidig användning av amlodipin med potenta eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, azol-antimykotika, makrolider, som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan resultera i en signifikant ökning av exponeringen för amlodipin. Den kliniska effekten av dessa farmakokinetiska variationer kan vara starkare hos äldre patienter. Risken för hypotoni är ökad. Noggrann övervakning av patienter rekommenderas och dosjustering kan vara nödvändig. Således kan klinisk övervakning av patienterna och dosjustering vara nödvändig.

CYP3A4-inducerare:

Plasmakoncentrationen av amlodipin kan variera vid samtidig användning av kända inducerare av CYP3A4. Därför ska blodtrycket övervakas och dosjustering övervägas, särskilt under och efter samtidig användning av starka inducerare av CYP3A4 (t.ex. rifampicin, äkta johannesört). Samtidig administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte, eftersom biotillgängligheten av amlodipin kan öka hos vissa patienter, vilket leder till förstärkning av den antihypertensiva effekten.

Dantrolen (infusion): Dödligt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps i samband med hyperkalemi har rapporterats hos djur som behandlats med intravenös verapamil och dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi bör samtidig administrering av kalciumkanalblockerare, såsom amlodipin, undvikas hos patienter med predisponering för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

Effekter av amlodipin på andra läkemedel

Den antihypertensiva effekten av amlodipin förstärker den antihypertensiva effekten av andra antihypertensiva medel.

Amlodipin påverkade inte farmakokinetiken för atorvastatin, digoxin eller warfarin i kliniska interaktionsstudier.

Simvastatin: Upprepad samtidig administrering av 10 mg amlodipin och 80 mg simvastatin ökade simvastatinexponeringen med 77 % jämfört med enbart simvastatin. Om en patient använder amlodipin måste simvastatindosen begränsas till 20 mg dagligen.

Takrolimus: Det finns en risk för att takrolimushalten i blodet ökar vid samtidig administrering med amlodipin. För att undvika toxicitet av takrolimus ska blodnivåerna av takrolimus övervakas och takrolimusdosen justeras vid behov när amlodipin ges till en patient som får takrolimusbehandling.

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: En prospektiv studie av patienter som fått njurtransplantat visade att blodnivåerna av ciklosporin ökade med cirka 40 % när det användes i kombination med amlodipin. Samtidig användning av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord och ciklosporin kan öka exponeringen för ciklosporin. Blodnivåerna av ciklosporin ska övervakas vid samtidig användning och vid behov ska ciklosporindosen reduceras.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet (se avsnitt 4.3)

Det finns inga data om användning av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord-tabletter under graviditet. Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord.

Olmesartanmedoxomil (den aktiva substansen i Olmesartan medoxomil / Amlodipine Accord-tabletter)

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

Resultaten av epidemiologiska studier tyder på att exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester ökar risken för fostermisbildningar. Resultaten är dock inte övertygande, men en liten riskökning kan inte uteslutas. Även om det inte finns några kontrollerade epidemiologiska data om angiotensin II-receptorantagonister, kan andra läkemedel i denna kategori vara förknippade med liknande risker. Om en kvinna som tar angiotensin II-receptorantagonister planerar att bli gravid, ska hon byta till ett annat antihypertensivt medel som är säkert även under graviditeten, såvida inte användningen av angiotensin II-receptorantagonister anses vara nödvändig. När graviditeten fastställs ska behandling med angiotensin II-receptorantagonister avslutas omedelbart och alternativ behandling påbörjas vid behov.

Det är känt att exponering för angiotensin II-receptorantagonister under andra och tredje trimestern av graviditeten är skadligt för fostrets utveckling (nedsatt njurfunktion, mängden av fostervatten minskar, långsammare förbening av skallen) och det nyfödda barnets hälsa (njurfunktionen kan svika och

hypotoni, hyperkalemi kan förekomma). (Se avsnitt 5.3).

Om fostret har exponerats för angiotensin II-receptorantagonister under andra och tredje trimestern av graviditeten rekommenderas en ultraljudsundersökning av fostrets njurar och skalle. Spädbarn, vars mödrar har tagit angiotensin II-receptorantagonister, bör observeras noggrant för fall av hypotoni (se även avsnitt 4.3 och 4.4).

Amlodipin (den aktiva substansen i Olmesartan medoxomil / Amlodipine Accord-tabletter)

Data från ett litet antal graviditeter som exponerats för amlodipin tyder på att amlodipin eller andra kalciumkanalblockerare inte har skadliga effekter på fostrets hälsa. Det kan dock finnas risk för utdragen förlossning.

Därför rekommenderas inte användning av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord under graviditetens första trimester, och det är kontraindicerat under andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

Olmesartan utsöndras i mjölken hos digivande råttor. Det är dock inte känt om olmesartan utsöndras i human bröstmjolk.

Amlodipin utsöndras i human bröstmjolk. Barnets andel av moderns dos är 3–7 % (uppskattat kvartilintervall), upp till maximalt 15 %. Effekten av amlodipin på spädbarnet är okänd. Olmesartan medoxomil / Amlodipine Accord rekommenderas inte under amning, och andra behandlingar med bättre kända säkerhetsprofiler under amning rekommenderas. Detta gäller särskilt för ammande av nyfödda eller prematura barn.

Fertilitet

Reversibla biokemiska förändringar i spermiehuvudet har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumkanalblockerare. Det finns otillräckliga kliniska data om den potentiella effekten av amlodipin på fertiliteten. Skadliga effekter på hanens fertilitet observerades i en studie på råttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

Patienter som tar antihypertensiva läkemedel kan ibland uppleva yrsel, huvudvärk, illamående eller trötthet, vilket kan försämra deras reaktionsförmåga. Försiktighet ska iaktas särskilt i början av behandlingen.

4.8 Biverkningar

Olmesartan medoxomil / Amlodipine Accord

De vanligaste rapporterade biverkningarna under behandling med Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord är perifert ödem (11,3 %), huvudvärk (5,3 %) och yrsel (4,5 %).

Biverkningar som framkommit vid användningen av Olmesartan medoxomil / Amlodipine Accord i kliniska prövningar, säkerhetsstudier efter erhållande av försäljningstillstånd och spontanrapportering presenteras i tabellen nedan, tillsammans med biverkningarna för de enskilda substanserna olmesartanmedoxomil och amlodipin baserat på den kända säkerhetsprofilen för dessa läkemedel.

Följande terminologi har använts för att klassificera förekomsten av biverkningar:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

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

MedDRA organsystem	Biverkningar	Frekvens		
		Olmes artan / Amlodipin kombination	Olmes artan	Amlodipin
Blodet och lymfsystemet	Leukocytopeni			Mycket sällsynta
	Trombocytopeni		Mindre vanliga	Mycket sällsynta
Immunsystemet	Allergisk reaktion / Överkänslighet mot läkemedlet	Sällsynta		Mycket sällsynta
	Anafylaktisk reaktion		Mindre vanliga	
Metabolism och nutrition	Hyperglykemi			Mycket sällsynta
	Hyperkalemi	Mindre vanliga	Sällsynta	
	Hypertriglyceridemi		Vanliga	
	Hyperurikemi		Vanliga	
Psykiska störningar	Förvirring			Sällsynta
	Depression			Mindre vanliga
	Sömlöshet			Mindre vanliga
	Irritabilitet			Mindre vanliga
	Minskad libido	Mindre vanliga		
	Humörsvängningar (inklusive ångest)			Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Svindel	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Smakrubbing			Mindre vanliga
	Huvudvärk	Vanliga	Vanliga	Vanliga (särskilt i början av behandlingen)
	Hypertoni			Mycket sällsynta
	Hypestesi	Mindre vanliga		Mindre vanliga
	Letargi	Mindre vanliga		
	Parestesier	Mindre vanliga		Mindre vanliga
	Perifer neuropati			Mycket sällsynta

	Postural yrsel	Mindre vanliga		
	Sömnstörning			Mindre vanliga
	Sömnighet			Vanliga
	Svimning	Sällsynta		Mindre vanliga
	Darrning			Mindre vanliga
	Extrapyramidala symtom			Ingen känd frekvens
Ögon	Synstörningar (inklusive dubbelseende)			Vanliga
Öron och balansorgan	Tinnitus			Mindre vanliga
	Yrsel	Mindre vanliga	Mindre vanliga	
Hjärtat	Angina pectoris		Mindre vanliga	Mindre vanliga (inklusive försämring av angina pectoris)
	Arytmier (inklusive bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksarytmier)			Mindre vanliga
	Hjärtinfarkt			Mindre vanliga
	Hjärtklappning	Mindre vanliga		Vanliga
	Takykardi	Mindre vanliga		
Blodkärl	Hypotoni	Mindre vanliga	Sällsynta	Mindre vanliga
	Ortostatisk hypotension	Mindre vanliga		
	Rodnad	Sällsynta		Vanliga
	Vaskulit			Mycket sällsynta
Andningsorgan, bröstorg och mediastinum	Bronkit		Vanliga	
	Hosta	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
	Andnöd	Mindre vanliga		Vanliga
	Faryngit		Vanliga	
	Rinit		Vanliga	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Magont		Vanliga	Vanliga
	Matsmältningsbesvär (inklusive diarré och förstoppning)			Vanliga
	Förstoppning	Mindre vanliga		
	Diarré	Mindre vanliga	Vanliga	

	Torr mun	Mindre vanliga		Mindre vanliga
	Dyspepsi	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Gastrit			Mycket sällsynta
	Gastroenterit		Vanliga	
	Tandköttshyperplasi			Mycket sällsynta
	Illamående	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Pankreatit			Mycket sällsynta
	Smärta i övre buken	Mindre vanliga		
	Kräkningar	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Celiakiliknande tarmsjukdom (se avsnitt 4.4)		Mycket sällsynta	
Lever och gallvägar	Förhöjda leverenzymmer		Vanliga	Mycket sällsynta (främst i samband med kolestas)
	Hepatit			Mycket sällsynta
	Ikterus			Mycket sällsynta
	Autoimmun hepatit*		Ingen känd frekvens	
Hud och subkutan vävnad	Håravfall			Mindre vanliga
	Angioneurotiskt ödem		Sällsynta	Mycket sällsynta
	Allergisk dermatit		Mindre vanliga	
	Erythema multiforme			Mycket sällsynta
	Exantem		Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Exfolierande utslag			Mycket sällsynta
	Ökad svettning			Mindre vanliga
	Ljusöverkänslighet			Mycket sällsynta
	Klåda		Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Purpura			Mindre vanliga
	Angioödem			Mycket sällsynta
	Utslag	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga

	Hudens missfärgning			Mindre vanliga
	Stevens-Johnsons syndrom			Mycket sällsynta
	Toxisk epidermal nekrolys			Ingen känd frekvens
	Nässelfeber	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Svullnad av vristerna			Vanliga
	Ledvärk			Mindre vanliga
	Ledinflammation		Vanliga	
	Ryggont	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
	Muskelkramper	Mindre vanliga	Sällsynta	Vanliga
	Muskelvärk		Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Smärta i extremiteter	Mindre vanliga		
	Bensmärta		Vanliga	
Njurar och urinvägar	Akut störning i njurfunktionen		Sällsynta	
	Hematuri		Vanliga	
	Ökat behov att urinera			Mindre vanliga
	Urineringsbesvär			Mindre vanliga
	Nykturi			Mindre vanliga
	Pollakisuri	Mindre vanliga		
	Njursvikt		Sällsynta	
	Urinvägsinfektion		Vanliga	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Erekttil dysfunktion / impotens	Mindre vanliga		Mindre vanliga
	Gynekomasti			Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Bröstsmärta		Vanliga	Mindre vanliga
	Ansiktssvullnad	Sällsynta	Mindre vanliga	
	Trötthet	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Influensaliknande symtom		Vanliga	
	Svår dåsigheit (letargi)		Sällsynta	
	Sjukdomskänsla		Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Svullnad	Vanliga		Mycket vanliga
	Smärta		Vanliga	Mindre vanliga

	Perifert ödem	Vanliga	Vanliga	
	Pittingödem	Vanliga		
Undersökningar	Ökning av kreatininvärden i blodet	Mindre vanliga	Sällsynta	
	Ökning av kreatinfosfokinas i blodet		Vanliga	
	Minskade nivåer av kalium i blodet	Mindre vanliga		
	Ökad ureahalt i blodet		Vanliga	
	Ökning av urinsyra i blodet	Mindre vanliga		
	Ökning av gamma-glutamyltransferasnivåer	Mindre vanliga		
	Viktminskning			Mindre vanliga
	Viktökning			Mindre vanliga

Enstaka fall av rabdomyolys har rapporterats och har tidsmässigt associerats med användning av angiotensin II-receptorantagonister. Enstaka fall av extrapyramidalt syndrom har rapporterats hos patienter som behandlats med amlodipin.

*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.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Överdosis

Symtom:

Det finns ingen erfarenhet av överdosering av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord-tabletter. De mest sannolika effekterna av överdosering av olmesartanmedoxomil är hypotoni och takykardi. Bradykardi kan uppstå om en patient upplever parasympatisk (vagal) stimulering. En överdos av amlodipin kan förväntas leda till överdriven perifer vasodilatation, vilket resulterar i markant hypotoni och eventuellt reflextakykardi. Signifikant och möjligen långvarig systemisk hypotoni kan uppstå, vilket kan resultera i chock som har rapporterats vara dödlig.

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

Vård:

Om läkemedlet har intagits nyligen kan magsköljning övervägas. Administrering av medicinskt kol omedelbart eller högst två timmar efter intag av amlodipin till friska frivilliga har visats signifikant

minska absorptionen av amlodipin.

Kliniskt signifikant hypotension på grund av överdosering av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord kräver aktivt stöd för det kardiovaskulära systemet, inklusive noggrann övervakning av kardiopulmonell funktion, höjning av armar och ben samt övervakning av blodomloppets vätskevolym och urinutsöndring. Kärksammandragande terapi kan hjälpa till att korrigera käriltonus och blodtryck, förutsatt att det inte finns några kontraindikationer för användningen. Intravenöst kalciumglukonat kan vara användbart för att upphäva den kalciumkanalblockerande effekten.

Eftersom amlodipin är starkt proteinbundet är det osannolikt att dialys är till nytta. Det är inte känt om olmesartan elimineras genom dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-receptorblockerare och kalciumantagonister, ATC-kod: C09DB02.

Verkningsmekanism

Olmesartanmedoxomil / Amlodipine Accord är ett kombinationspreparat som innehåller en angiotensin II-receptorantagonist, olmesartanmedoxomil, och en kalciumkanalantagonist, amlodipinbesilat. Kombinationen av dessa aktiva substanser har en additiv blodtryckssänkande effekt som sänker blodtrycket mer än någon av de enskilda substanserna.

Klinisk effekt och säkerhet

Olmesartanmedoxomil/amlodipin filmdragerade tabletter

I en åtta veckor lång, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie med faktoriell design med 1940 patienter (71 % kaukasiska och 29 % icke-kaukasiska) resulterade behandling med kombinationen av substanserna i olmesartanmedoxomil/amlodipin filmdragerade tabletter i en signifikant större sänkning av diastoliskt och systoliskt blodtryck än endera beståndsdelarna i monoterapi. Den genomsnittliga förändringen i systoliskt/diastoliskt blodtryck var dosberoende: -24/-14 mmHg (20 mg/5 mg kombination), -25/-16 mmHg (40 mg/5 mg kombination) och -30/-19 mmHg (40 mg/10 mg kombination).

Olmesartanmedoxomil/amlodipin 40 mg/5 mg filmdragerade tabletter sänkte sittande systoliskt/diastoliskt blodtryck med ytterligare 2,5/1,7 mmHg jämfört med olmesartanmedoxomil/amlodipin 20 mg/5 mg filmdragerade tabletter. Likaså sänkte olmesartanmedoxomil/amlodipin 40 mg/10 mg filmdragerade tabletter sittande systoliskt/diastoliskt blodtryck med ytterligare 4,7/3,5 mmHg jämfört med olmesartan medoxomil/amlodipin 40 mg/5 mg filmdragerade tabletter.

Andelen patienter som uppnådde målvärden för blodtrycket (<140/90 mmHg hos icke-diabetiker och <130/80 mmHg hos diabetiker) var 42,5 % för olmesartanmedoxomil/amlodipin 20 mg/5 mg filmdragerade tabletter, 51,0 % för olmesartanmedoxomil/amlodipin 40 mg/5 mg filmdragerade tabletter och 49,1 % för olmesartanmedoxomil/amlodipin 40 mg/10 mg filmdragerade tabletter.

Majoriteten av den antihypertensiva effekten av olmesartanmedoxomil/amlodipin filmdragerade tabletter var generellt uppenbar under de första två veckorna av behandlingen.

En annan dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie utvärderade effekten av att lägga till

amlodipin till behandlingen av vithyade patienter, vars blodtryck inte uppnådde tillräcklig vårdbalans med hjälp av enbart olmesartanmedoxomildoser på 20 mg under åtta veckor.

Om patienten fortsatte att få enbart olmesartanmedoxomildoser på 20 mg minskade systoliskt/diastoliskt blodtryck med -10,6/-7,8 mmHg efter ytterligare åtta veckors behandling. När 5 mg amlodipin sattes till behandlingen under åtta veckor minskade det systoliska/diastoliska blodtrycket med -16,2 /-10,6 mmHg ($p = 0,0006$).

Andelen patienter som uppnådde målnivåerna för blodtrycket ($<140/90$ mmHg hos icke-diabetiker och $<130/80$ mmHg hos diabetiker) var 44,5 % med kombinationen 20 mg/5 mg jämfört med 28,5 % med olmesartanmedoxomildoser på 20 mg.

I en studie utvärderades tillägget av olika doser av olmesartanmedoxomil till vithyade patienter, vars blodtryck inte uppnådde tillräcklig vårdbalans med amlodipin 5 mg monoterapi under åtta veckor.

Om patienten fortsatte att få enbart 5 mg amlodipindoser minskade det systoliska/diastoliska blodtrycket med -9,9/-5,7 mmHg efter ytterligare åtta veckors behandling. Tillsats av 20 mg olmesartanmedoxomil resulterade i en sänkning av systoliskt/diastoliskt blodtryck på -15,3/-9,3 mmHg, och tillägg av 40 mg olmesartanmedoxomil resulterade i en minskning av systoliskt/diastoliskt blodtryck på -16,7/-9,5 mmHg ($p < 0,0001$).

Andelen patienter som uppnådde målblodtrycket (icke-diabetiker $<140/90$ mmHg och diabetiker $<130/80$ mmHg) var 29,9 % i gruppen som fortfarande fick amlodipindoser på 5 mg som monoterapi och 53,5 % som fick olmesartanmedoxomil/amlodipin 20 mg/5 mg filmdragerade tabletter och 50,5 % för olmesartanmedoxomil/amlodipin 40 mg/5 mg filmdragerade tabletter.

Inga data finns tillgängliga från obehandlade patienter med hypertoni i randomiserade studier som jämför kombinationen av måttliga doser av olmesartanmedoxomil/amlodipin filmdragerade tabletter med amlodipin eller olmesartan som monoterapi med maximal dos.

Tre studier bekräftade att den antihypertensiva effekten av olmesartanmedoxomil/amlodipin filmdragerade tabletter bibehölls under hela doseringsintervallet på 24 timmar, med en systolisk min-maxförhållanden på 71 % för systoliskt svar och 82 % för diastoliskt svar, och varaktigheten av effekten under 24 timmar bekräftades genom ambulatorisk blodtrycksmätning.

Den antihypertensiva effekten av olmesartanmedoxomil/amlodipin filmdragerade tabletter var likartad oavsett ålder och kön. Effekten var också liknande hos diabetiker och icke-diabetiker.

I två öppna, icke-randomiserade uppföljningsstudier visades olmesartanmedoxomil/amlodipin 40 mg/5 mg filmdragerade tabletter vara effektiva i ett år hos 49–67 % av patienterna.

Olmesartanmedoxomil (aktiv substans i olmesartanmedoxomil/amlodipin filmdragerade tabletter)

Olmesartanmedoxomilkomponenten i olmesartanmedoxomil/amlodipin filmdragerade tabletter är en selektiv angiotensin typ 1 (AT1)-receptorblockerare. Olmesartanmedoxomil omvandlas snabbt till den farmakologiskt aktiva metaboliten olmesartan. Angiotensin II är ett primärt vasoaktivt hormon i renin-angiotensin-aldosteronsystemet som spelar en viktig roll i patofysiologin för hypertoni. Effekterna av angiotensin II inkluderar vasokonstriktion, stimulering av aldosteronsyntes och frisättning, stimulering av hjärtat och njurreabsorption av natrium. Olmesartan hämmar effekten av angiotensin II på vasokonstriktion och aldosteronsekretion genom att blockera dess bindning till AT1-receptorerna i vävnader, som glatt muskulatur och binjurar. Effekten av Olmesartan är oberoende av ursprunget eller syntesvägen för angiotensin II. Olmesartans selektiva antagonism av angiotensin II (AT1)-receptorer ökar reninhalten samt angiotensin I- och angiotensin II-koncentrationer i plasma och minskar plasmans aldosteronhalt.

Vid hypertoni orsakar olmesartanmedoxomil en dosberoende, långvarig sänkning av det arteriella blodtrycket. Det finns inga bevis på hypotoni i samband med den första dosen, takyfylax på grund av långtidsbehandling eller en plötslig höjning av blodtrycket efter avslutad behandling.

En dygnsdos av olmesartanmedoxomil till patienter med hypertoni sänker blodtrycket effektivt och jämnt under de 24 timmarna mellan doserna. En dos per dag sänkte blodtrycket lika mycket som två doser per dag, med samma totala dagliga dos.

Den största sänkningen av blodtrycket uppnås med kontinuerlig behandling 8 veckor efter påbörjad behandling, men den blodtryckssänkande effekten ses redan två veckor efter påbörjad behandling.

Effekten av olmesartanmedoxomil på mortalitet och morbiditet är ännu okänd.

I studien Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) undersöktes om behandling med olmesartan kan fördröja uppkomsten av mikroalbuminuri. Studien omfattade 4 447 patienter med typ 2-diabetes som hade normoalbuminuri och minst en annan riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom. Uppföljningstiden var 3,2 år (median), under vilken patienterna fick antingen olmesartan eller placebo samt något annat antihypertensivt medel, förutom ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister.

För det primära effektmåttet visade studien att olmesartan medför en signifikant riskreduktion i tid till förekomst av mikroalbuminuri jämfört med placebo. Efter justering för skillnader i blodtryck var riskreduktionen inte längre statistiskt signifikant. Mikroalbuminuri utvecklades hos 8,2 % av patienterna i olmesartangruppen (178 av 2 160 patienter) och hos 9,8 % av patienterna i placebogruppen (210 av 2 139 patienter).

För sekundära effektmått inträffade kardiovaskulära händelser hos 96 patienter (4,3 %) i olmesartangruppen och hos 94 patienter (4,2 %) i placebogruppen. Dödligheten på grund av kardiovaskulära händelser var högre i olmesartangruppen än i placebogruppen (15 patienter (0,7%) vs. 3 patienter (0,1 %)), även om incidensen av icke-dödlig stroke (14 patienter (0,6 %) vs. 8 patienter (0,4 %)) och incidensen av icke-dödlig hjärtinfarkt (17 patienter (0,8 %) vs. 26 patienter (1,2%)) och icke-kardiovaskulär mortalitet (11 patienter (0,5%) vs. 12 patienter (0,5%)) var av samma frekvens. Den totala dödligheten var numeriskt högre i olmesartangruppen (26 patienter (1,2 %) vs. 15 patienter (0,7%)), främst på grund av en högre incidens av dödliga kardiovaskulära händelser.

I studien Olmesartan Reducing Incident of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) undersöktes effekten av olmesartan på behandlingsresultat vid njursjukdomar och kardiovaskulära sjukdomar. Studien omfattade 577 randomiserade japanska och kinesiska patienter med typ 2-diabetes med klar nefropati. Uppföljningstiden var 3,1 år (median), under vilken patienterna fick antingen olmesartan eller placebo samt något annat antihypertensivt medel, inklusive ACE-hämmare.

Det primära kombinerade effektmåttet (tid till första fördubblingen av serumkreatinin, utveckling av njursjukdom i slutstadiet, dödsfall av vilken som helst orsak) inträffade hos 116 patienter (41,1 %) i olmesartangruppen och 129 patienter (45,4 %) i placebogruppen (riskförhållande 0,97, 95 % konfidensintervall 0,75–1,24, $p = 0,791$). Det kombinerade sekundära kardiovaskulära effektmåttet inträffade hos 40 patienter (14,2 %) i olmesartangruppen och hos 53 patienter (18,7 %) i placebogruppen. Det kombinerade kardiovaskulära effektmåttet omfattade kardiovaskulära dödsfall (10 patienter (3,5 %) i olmesartangruppen och 3 patienter (1,1 %) i placebogruppen), total mortalitet (19 patienter (6,7 %) vs. 20 patienter (7,0 %)), icke-dödlig stroke (8 patienter (2,8 %) vs. 11 patienter (3,9 %)) och icke-dödlig hjärtinfarkt (3 patienter (1,1 %) vs. 7 patienter (2,5%)).

Amlodipin (aktiv substans i olmesartanmedoxomil/amlodipin filmdragerade tabletter)

Amlodipinkomponenten i olmesartanmedoxomil/amlodipin filmdragerade tabletter är en

kalciumkanalantagonist som hämmar det transmembrana inflödet av kalciumjoner genom spänningsberoende kanaler av L-typen in i hjärt- och glattmuskulatur. Data från studier tyder på att amlodipin binds till både dihydropyridinbindningsställen och icke-dihydropyridinbindningsställen. Amlodipin är relativt kärlelektivt och har en starkare effekt på vaskulär glattmuskulatur än på hjärtmuskelceller. Den antihypertensiva effekten av amlodipin beror på dess direkt avslappnande effekt på arteriell glattmuskulatur, vilket leder till en minskning av det perifera motståndet och därmed en sänkning av blodtrycket.

Vid hypertoni orsakar amlodipin en dosberoende, långvarig sänkning av arteriellt blodtryck. Det finns inga tecken på hypotoni i samband med den första dosen, takyfyax på grund av långtidsbehandling eller en plötslig höjning av blodtrycket efter avslutad behandling.

När amlodipin administreras i terapeutiska doser till patienter med hypertoni, åstadkommer amlodipin en effektiv sänkning av blodtrycket i liggande, sittande och stående positioner. Långtidsanvändning av amlodipin är inte associerad med signifikanta förändringar i hjärtfrekvens eller katekolaminnivåer i plasma. När amlodipin administreras i terapeutiska doser till hypertoni-patienter med normal njurfunktion minskar det renala vaskulära motståndet och glomerulär filtration och det nuvarande renala plasmaflödet förstärks utan att ändra filtrationsfraktion eller proteinuri.

I hemodynamiska studier och stresstudier på patienter med hjärtsvikt (NYHA-klass II–IV) försämrade amlodipin inte det kliniska tillståndet mätt som träningstolerans, vänstra kammarens ejektionsfraktion och kliniska symtom.

I en placebokontrollerad studie (PRAISE) utvärderades patienter med hjärtsvikt (NYHA klass III–IV) som fick digoxin, diuretika och ACE-hämmare. I den konstaterades att amlodipin inte leder till en ökad risk för dödlighet eller en kombinerad risk för mortalitet och morbiditet hos dessa patienter.

I en placebokontrollerad långtidsuppföljningsstudie med amlodipin (PRAISE-2) på patienter med hjärtsvikt av NYHA-klass III eller IV som inte hade kliniska symtom eller objektiva tecken på underliggande ischemisk sjukdom och som fick ACE-hämmare, digitalis och diuretika i standarddoser, påverkade amlodipin varken den totala dödligheten eller den kardiovaskulära dödligheten. Lungödem rapporterades oftare i samband med amlodipin i denna patientpopulation, även om det inte fanns några signifikanta skillnader i förekomsten av förvärrad hjärtsvikt jämfört med placebo.

Behandlingsstudie av förebyggande av hjärtinfarkt (ALLHAT)

En randomiserad, dubbelblind morbiditets-mortalitetsstudie ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) utfördes på patienter med mild till måttlig hypertoni. I studien jämfördes nyare läkemedelsbehandlingar: amlodipin 2,5–10 mg/dag (kalciumkanalblockerare) eller lisinopril 10–40 mg/dag (ACE-hämmare) som förstahandsbehandling jämfört med tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5–25 mg/dag.

Totalt 33 357 hypertoni-patienter i minst 55 års ålder randomiserades till studien, som följdes under en 4,9 års period i genomsnitt. Patienterna hade också minst en annan riskfaktor för kranskärslsjukdom, såsom en historia av hjärtinfarkt eller stroke (> 6 månader före deltagande i studien) eller indikationer av annan aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-kolesterol < 0,90 mmol/l (< 35 mg/dl) (11,6%), vänsterkammerhypertrofi diagnostiserat med EKG eller ekokardiografi (20,9 %) eller nuvarande rökning (21,9 %).

Det primära effektmåttet var en kombination av dödlig kranskärslsjukdom och icke-dödlig hjärtinfarkt. För det primära effektmåttet observerades ingen signifikant skillnad mellan amlodipinbaserad och klortalidonbaserad behandling: relativ risk 0,98 (95 % konfidensintervall [0,90–1,07], $p = 0,65$). Av de sekundära effektmåtten var incidensen av hjärtsvikt (en del av det kombinerade kardiovaskulära effektmåttet) signifikant högre i amlodipingruppen jämfört med klortalidongruppen (10,2 % vs. 7,7 %, relativ risk 1,38 (konfidensintervall 9 % [1,25–1,52] $p < 0,001$)). Skillnaden mellan amlodipingruppen

och klortalidongruppen var dock inte signifikant med tanke på total dödlighet: relativ risk 0,96 (95 % konfidensintervall [0,89–1,02] p = 0,20).

Övrigt:

I två stora randomiserade, kontrollerade studier (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] och VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) undersöktes samtidig användning av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorantagonist.

I ONTARGET-studien hade patienterna en historia av kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom eller typ 2-diabetes samt tecken på målorganskada. I VA NEPHRON-D-studien hade patienter typ 2-diabetes och diabetisk nefropati.

Dessa studier visade ingen signifikant gynnsam effekt på renala eller kardiovaskulära utfall och mortalitet, men en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Dessa resultat är också tillämpliga på andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister, med tanke på deras liknande farmakodynamiska egenskaper.

Därför ska patienter med diabetisk nefropati inte använda ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister samtidigt.

I studien ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) testades fördelen med att lägga till aliskiren till standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med både typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller båda. Studien avslutades i förtid på grund av ökad risk för biverkningar. Kardiovaskulära dödsfall och stroke var vanligare i aliskirengruppen än i placebogrupper, och biverkningar och allvarliga biverkningar (hyperkalemi, hypotoni och nedsatt njurfunktion) rapporterades oftare i aliskirengruppen än i placebogrupper.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Olmesartanmedoxomil/amlodipin filmdragerade tabletter

När olmesartanmedoxomil/amlodipin filmdragerade tabletter intas oralt uppnås maximal plasmakoncentration av olmesartan inom 1,5-2 timmar och maximal plasmakoncentration av amlodipin inom 6-8 timmar. Absorptions hastigheten och -graden av de aktiva substanserna i olmesartanmedoxomil/amlodipin filmdragerade tabletter motsvarar dem som ses när dessa substanser tas som separata tabletter. Mat påverkar inte biotillgängligheten av olmesartan och amlodipin i olmesartanmedoxomil/amlodipin filmdragerade tabletter.

Olmesartanmedoxomil (aktiv substans i olmesartanmedoxomil/amlodipin filmdragerade tabletter)

Absorption och distribution:

Olmesartanmedoxomil är en prodrug. Det omvandlas snabbt till den farmakologiskt aktiva metaboliten olmesartan av esteraser i tarmslemhinnan och portblodet vid absorption från magtarmkanalen. Inget oförändrat olmesartanmedoxomil eller oförändrade delar av medoxomilsidokedjor har hittats i plasma eller sekret. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten av olmesartan när det intogs som tabletter var 25,6 %.

Maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) av olmesartan uppnås inom cirka 2 timmar efter oral administrering av olmesartanmedoxomil, och plasmakoncentrationerna av olmesartan ökar ungefär linjärt när en enskild dos höjs till cirka 80 mg.

Mat hade endast en lindrig effekt på biotillgängligheten av olmesartan och därför kan olmesartanmedoxomil tas med eller utan mat.

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för olmesartan observerades mellan könen.

Olmesartan binds starkt till plasmaproteiner (99,7 %), men potentialen är liten för kliniskt signifikanta interaktioner i form av bortträngning från proteinbindningsställen mellan olmesartan och andra läkemedel med hög proteinbindning som används samtidigt (eftersom det inte observerats kliniskt relevanta interaktioner mellan olmesartanmedoxomil och warfarin). Bindningen av Olmesartan till blodkroppar är mycket låg. Den genomsnittliga distributionsvolymen efter intravenös administrering är liten (16-29 l).

Metabolism och eliminering:

Total clearance av olmesartan var i allmänhet 1,3 l/h (variationskoefficient 19%), vilket var relativt långsamt jämfört med leverns blodflöde (cirka 90 l/h). Efter en oral dos utsöndrades 10-16 % av radioaktiviteten av ¹⁴C-märkt olmesartanmedoxomil i urinen (största delen inom 24 timmar från dosen) och resten i avföringen. Baserat på den systemiska biotillgängligheten (25,6 %) elimineras absorberat olmesartan genom både renal utsöndring (cirka 40 %) och utsöndring via lever och gallan (cirka 60 %). All kvarvarande radioaktivitet identifierades som olmesartan. Inga andra signifikanta metaboliter observerades. Den enterohepatiska cirkulationen av olmesartan är mycket begränsad. Eftersom en stor del av olmesartan utsöndras via gallan är användning av olmesartan kontraindicerat hos patienter med gallvägsobstruktion (se avsnitt 4.3).

Den terminala halveringstiden för olmesartan är 10-15 timmar efter upprepade orala doser. Steady-state nåddes efter de första doserna och ingen kumulering observerades efter upprepade doser i 14 dagar. Renal clearance var cirka 0,5-0,7 l/h oavsett dos.

Läkemedelsinteraktioner

Kolesevelam, gallsyrabindande läkemedel:

Samtidig administrering av 40 mg olmesartanmedoxomil och 3750 mg kolesevelamhydroklorid till friska försökspersoner resulterade i en 28 % minskning av olmesartans toppkoncentrationer (C_{max}) och en 39 % minskning av total exponering (AUC). Toppkoncentrationer och total exponering minskade mindre (4 % minskning av C_{max} och 15 % minskning av AUC) när olmesartanmedoxomil administrerades 4 timmar före kolesevelamhydroklorid. Halveringstiden för eliminering av olmesartan minskade med 50–52 % oavsett om olmesartan administrerades samtidigt med eller 4 timmar före kolesevelamhydroklorid (se avsnitt 4.5).

Amlodipin (aktiv substans i olmesartanmedoxomil/amlodipin filmdragerade tabletter)

Absorption och distribution:

Vid orala terapeutiska doser absorberas amlodipin väl och uppnår maximala koncentrationer 6–12 timmar efter dosering. Den absoluta biotillgängligheten uppskattas vara 64–80%.

Distributionsvolymen är cirka 21 l/kg. *In vitro*-studier har visat att cirka 97,5 % av cirkulerande amlodipin är bunds till plasmaproteiner.

Absorptionen av amlodipin påverkas inte av samtidigt ätande.

Metabolism och eliminering:

Den terminala halveringstiden för elimineringen av amlodipin i plasma är cirka 35–50 timmar, vilket möjliggör dosering en gång dagligen. Amlodipin metaboliseras i stor utsträckning i levern till dess inaktiva metaboliter. Amlodipin utsöndras i urinen som 10 % modersubstans och 60 % metaboliter.

Olmesartanmedoxomil och Amlodipin (de aktiva substanserna i olmesartanmedoxomil/amlodipin filmdragerade tabletter)

Särskilda patientgrupper

Pediatrika patienter (under 18 år):

Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för pediatrika patienter.

Äldre (65 år och äldre):

Steady-state AUC för olmesartan var cirka 35 % högre i blodprov tagna från äldre hypertoni-patienter (65-75 år) och cirka 44 % högre hos mycket äldre (75 år och äldre) jämfört med yngre åldersgrupper (se avsnitt 4.2). Detta kan åtminstone delvis vara relaterat till den genomsnittliga försämringen av njurfunktionen i denna åldersgrupp. De rekommenderade doserna för äldre är dock desamma, men deras dosering bör ökas med försiktighet.

Tiden till maximala plasmakoncentrationer av amlodipin är liknande hos äldre och yngre patienter. Hos äldre patienter är clearance av amlodipin ofta minskad, vilket leder till en ökning av AUC och en förlängning av halveringstiden för eliminering. En ökning av AUC och en förlängning av halveringstiden för eliminering hos patienter med kongestiv hjärtsvikt förväntades i enlighet med patienternas åldersgrupp (se avsnitt 4.4).

Njursvikt:

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ökade steady-state AUC för olmesartan jämfört med friska kontroller. Ökningen var 62 % hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion, 82 % hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och 179 % hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Amlodipin metaboliseras i stor utsträckning till inaktiva metaboliter. 10 % av ämnet utsöndras oförändrat i urinen. Förändringar i plasmakoncentrationer av amlodipin korrelerar inte med svårighetsgraden av nedsatt njurfunktion. Normala doser av amlodipin kan ges till denna patientgrupp. Amlodipin elimineras inte genom dialys.

Leversvikt:

Efter en oral var AUC för olmesartan 6 % högre hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion och 65 % högre hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska kontroller. Den obundna fraktionen av olmesartan två timmar efter dosering var 0,26 % hos friska försökspersoner, 0,34 % hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion och 0,41 % hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Efter upprepad dosering till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion var medel-AUC för olmesartan återigen cirka 65 % högre än hos motsvarande friska kontroller. Medelvärden för C_{max} för olmesartan är likartade hos patienter med nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner. Olmesartanmedoxomil har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Det finns mycket begränsade kliniska data om administrering av amlodipin till patienter med nedsatt leverfunktion. Hos patienter med nedsatt leverfunktion reduceras clearance av och förlängs halveringstiden för amlodipin, vilket resulterar i en ökning av AUC med cirka 40-60 % (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Baserat på den prekliniska toxicitetsprofilen för båda substanserna förväntas kombinationen inte förstärka toxiciteten, eftersom båda substanserna har olika målorgan. Målorganet för olmesartanmedoxomil är njurarna och målorganet för amlodipin är hjärtat.

I en tre månader lång toxicitetsstudie med upprepad oral kombinerad dosering av olmesartanmedoxomil och amlodipin hos råttor observerades följande förändringar: minskade parametrar för röda blodkroppar och njurförändringar, som båda kan bero på olmesartanmedoxomil; tarmförändringar (luminal dilatation och diffus slemginneförtjockning av ileum kolon), binjurförändringar (hypertrofi i glomerulära kortikala celler, vakuolering av de fascikala kortikala cellerna) och hypertrofi av kanalerna i bröstkörtlarna som kan bero på amlodipin. Dessa förändringar ökade inte den tidigare rapporterade eller nuvarande toxiciteten för någondera substansen och resulterade inte i ny slags toxicitet. Inga synergistiska toxiska effekter observerades.

Olmesartanmedoxomil (aktiv substans i olmesartanmedoxomil/amlodipin filmdragerade tabletter)

I kroniska toxicitetsstudier på råttor och hundar hade olmesartanmedoxomil liknande effekter som andra AT1-receptorblockerare och ACE-hämmare: ökning av blodurea och kreatinin, minskning av hjärtvikt, minskning av parametrar för röda blodkroppar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit), histologiska tecken på njurskada (regenerativa lesioner av njurepitel, förtjockning av basalmembranet, dilatation av njurtubuli). Dessa biverkningar på grund av de farmakologiska effekterna av olmesartanmedoxomil har också förekommit i prekliniska studier med andra AT1-receptorblockerare och ACE-hämmare och kan reduceras vid samtidig oral administrering av natriumklorid. Ökning av plasmareninaktivitet och renal juxtaglomerulär cellhypertrofi/hyperplasi observerades hos båda arterna. Dessa effekter, som är typiska för ACE-hämmargruppen och andra AT1-receptorblockerare, verkar inte vara av klinisk betydelse.

I likhet med andra AT1-receptorblockerare visade sig olmesartanmedoxomil öka kromosombrott i cellodling in vitro. Inga signifikanta effekter observerades i flera in vivo-studier med mycket höga orala doser upp till 2000 mg/kg olmesartanmedoxomil. Resultaten av omfattande genotoxicitetsstudier tyder på att olmesartan har genotoxiska effekter vid klinisk användning.

Olmesartanmedoxomil var inte karcinogent i en tvåårig studie på råttor eller i två sex månader långa karcinogenicitetsstudier på transgena möss.

I reproduktionsstudier på råttor hade olmesartanmedoxomil ingen effekt på fertiliteten och inga tecken på teratogena effekter. I likhet med andra angiotensin II-receptorantagonister minskade avkommans överlevnad efter exponering för olmesartanmedoxomil, och njurförstoring observerades i bäckenområdet när modern exponerades för preparatet under de sista stadierna av dräktigheten och digivningen. I likhet med andra blodtryckssänkande medel har olmesartanmedoxomil visats vara mer toxiskt för dräktiga kaniner än för dräktiga råttor, men det fanns inga tecken på fostertoxiska effekter.

Amlodipin (aktiv substans i olmesartanmedoxomil/amlodipin filmdragerade tabletter)

Reproduktionstoxicitet

Reproduktionstoxicitetsstudier på råttor och möss visade försenad förlossning, förlängd förlossning och minskad överlevnad av avkomman vid doser som var cirka 50 gånger den maximala rekommenderade dosen (mg/kg) för människor.

Nedsatt fertilitet

Inga effekter på fertiliteten observerades hos råttor som fått amlodipin (hanar 64 dagar och honor 14 dagar före parning) vid doser upp till 10 mg amlodipin/kg/dag (cirka 8 gånger den maximala rekommenderade dosen för människa baserat på kroppsytan [mg/m^2] maximal dos 10 mg). I en annan studie på råttor, där hanråttor gavs amlodipinbesilat i 30 dagar i doser som var jämförbara med de

doser som baserades på mänsklig kroppsytta (mg/m²), konstaterades att plasmanivåerna av föllikelstimulerande hormon och testosteron minskade, liksom spermadensiteten och antalet mogna spermatiser och sertoliceller.

Karcinogenicitet, mutagenitet

Ingen karcinogenicitet observerades hos råttor och möss som fick amlodipin med födan i 2 år vid koncentrationer motsvarande dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (motsvarande hos möss och hos råttor 2 gånger* den maximala rekommenderade terapeutiska dosen på 10 mg baserat på kroppsytan [mg/m²]) var nära den maximalt tolererade dosen hos möss men inte hos råttor.

Mutagenitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gener eller kromosomer.

*Baserat på en patientvikt på 50 kg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Förgelatinerad majsstärkelse

Silikoniserad mikrokristallin cellulosa (mikrokristallin cellulosa och kolloidal vattenfri kiseldioxid)

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Povidon K-30

Filmdragering:

Olmesartan medoxomil / Amlodipine Accord 20 mg / 5 mg filmdragerade tabletter

Opadry II 85F18422 vit

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk

Olmesartan medoxomil / Amlodipine Accord 40 mg / 5 mg filmdragerade tabletter

Opadry II 85F520132 gul

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk

Gul järnoxid (E172)

Olmesartan medoxomil / Amlodipine Accord 40 mg / 10 mg filmdragerade tabletter

Opadry II 85F565114 brun:

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

HDPE-burk: Används inom 90 dagar efter första öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och förpackningsstorlekar

OPA/aluminium/PVC-aluminiumblisterförpackning:

OPA/aluminium/PVC-aluminiumblisterförpackning med 28, 30, 56, 90 **eller** 98 tabletter eller individuellt förpackad OPA/aluminium/PVC-aluminiumblisterförpackning med 28 **eller** 30 tabletter.

HDPE-burk:

Vit, ogenomskinlig HDPE-burk med vit barnsäker polypropenkork som innehåller 30 **eller** 90 tabletter.

Vit, ogenomskinlig HDPE-burk med vitt polypropenskruvlock som innehåller 500 **eller** 1000 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg/5 mg: 34492

40 mg/5 mg: 34493

40 mg/10 mg: 34494

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 09.02.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.01.2023