

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Sevikar HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
Sevikar HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
Sevikar HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
Sevikar HCT 40 mg/5 mg/25 mg filmsko obložene tablete
Sevikar HCT 40 mg/10 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Sevikar HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete:
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg medoksomilolmesartanata, 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Sevikar HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete:
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg medoksomilolmesartanata, 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Sevikar HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete:
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg medoksomilolmesartanata, 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Sevikar HCT 40 mg/5 mg/25 mg filmsko obložene tablete:
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg medoksomilolmesartanata, 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 25 mg hidroklorotiazida.

Sevikar HCT 40 mg/10 mg/25 mg filmsko obložene tablete:
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg medoksomilolmesartanata, 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 25 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi:

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Sevikar HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete:
Svetlo oranžne, okrogle filmsko obložene tablete, velike 8 mm z vtisnjeno oznako C51 na eni strani.

Sevikar HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete:
Svetlo rumene, okrogle filmsko obložene tablete, velike 9,5 mm z vtisnjeno oznako C53 na eni strani.

Sevikar HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete:
Sivkastordeče, okrogle filmsko obložene tablete, velike 9,5 mm z vtisnjeno oznako C55 na eni strani.

Sevikar HCT 40 mg/5 mg/25 mg filmsko obložene tablete:
Svetlo rumene, ovalne filmsko obložene tablete, velike 15 x 7 mm z vtisnjeno oznako C54 na eni strani.

Sevikar HCT 40 mg/10 mg/25 mg filmsko obložene tablete:
Sivkastordeče, ovalne filmsko obložene tablete, velike 15 x 7 mm z vtisnjeno oznako C57 na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Dodatno zdravljenje

Zdravilo Sevikar HCT je indicirano pri odraslih bolnikih, kjer krvni tlak ni zadostno uravnan s kombinacijo medoksomilolmesartanata in amlodipina v enem zdravilu z dvema učinkovinama.

Nadomestno zdravljenje

Zdravilo Sevikar HCT je indicirano kot zamenjava zdravljenja pri odraslih bolnikih, ki imajo krvni tlak ustrezno urejen s kombinacijo medoksomilolmesartanata, amlodipina in hidroklorotiazida, uporabljeno v enem zdravilu z dvema učinkovinama (medoksomilolmesartanat in amlodipin ali medoksomilolmesartanat in hidroklorotiazid) in enem zdravilu z eno učinkovino (hidroklorotiazid ali amlodipin).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek zdravila Sevikar HCT je 1 tableta na dan.

Dodatno zdravljenje

Zdravilo Sevikar HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg se lahko uporabi pri bolnikih, ki nimajo zadostno uravnanega krvnega tlaka z enim zdravilom z dvema učinkovinama (20 mg medoksomilolmesartanata in 5 mg amlodipina).

Zdravilo Sevikar HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg se lahko uporabi pri bolnikih, ki nimajo zadostno uravnanega krvnega tlaka z enim zdravilom z dvema učinkovinama (40 mg

medoksomilolmesartanata in 5 mg amlodipina) ali pri bolnikih, ki nimajo zadostno uravnanega krvnega tlaka z zdravilom Sevikar HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg.

Zdravilo Sevikar HCT 40 mg/5 mg/25 mg se lahko uporabi pri bolnikih, ki nimajo zadostno uravnanega krvnega tlaka z zdravilom Sevikar HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Zdravilo Sevikar HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg se lahko uporabi pri bolnikih, ki nimajo zadostno uravnanega krvnega tlaka z enim zdravilom z dvema učinkovinama (40 mg medoksomilolmesartanata in 10 mg amlodipina) ali z zdravilom Sevikar HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Zdravilo Sevikar HCT 40 mg/10 mg/25 mg se lahko uporabi pri bolnikih, ki nimajo zadostno uravnanega krvnega tlaka z zdravilom Sevikar HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg ali z zdravilom Sevikar HCT 40 mg/5 mg/25 mg.

Preden se zdravljenje nadaljuje z enim zdravilom, ki vsebuje tri učinkovine je priporočljiva postopna titracija odmerka posameznega zdravila. Če je klinično primerno, se lahko premisli o neposredni zamenjavi zdravila z dvema učinkovinama z zdravilom, ki vsebuje tri učinkovine.

Nadomestno zdravljenje

Bolniki, ki imajo urejen krvni tlak s stabilnimi odmerki medoksomilolmesartanata, amlodipina in hidroklorotiazida, uporabljenimi v enem zdravilu z dvema učinkovinama (medoksomilolmesartanat in amlodipin ali medoksomilolmesartanat in hidroklorotiazid) in enem zdravilu z eno učinkovino (hidroklorotiazid ali amlodipin) lahko preidejo na zdravljenje z zdravilom Sevikar HCT, ki vsebuje enake odmerke zdravilnih učinkovin.

Največji priporočeni odmerek zdravila Sevikar HCT je 40 mg/10 mg/25 mg na dan.

Starejši (stari 65 let ali več):

Previdnost, vključno s pogostejšimi kontrolami krvnega tlaka, je priporočljiva pri starejših bolnikih, zlasti v primeru uporabe največjega odmerka zdravila Sevikar HCT 40 mg/10 mg/25 mg na dan.

Pri starejših bolnikih je pri povečevanju odmerkov potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Na voljo so zelo omejeni podatki o uporabi zdravila Sevikar HCT pri bolnikih starih 75 let ali več. Zato se priporoča zelo strog nadzor, vključno s pogostejšimi kontrolami krvnega tlaka.

Okvara ledvic

Izkušenj z odmerkom 40 mg medoksomilolmesartanata je pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30-60 ml/min) malo, zato je največji odmerek zdravila Sevikar HCT pri takšnih bolnikih 20 mg/5 mg/12,5 mg.

Bolnikom z zmerno okvaro ledvic je priporočljivo kontrolirati koncentracijo kalija in kreatinina.

Uporaba zdravila Sevikar HCT je kontraindicirana pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Zdravilo Sevikar HCT je treba previdno uporabljati pri bolnikih z blago okvaro jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter največji odmerek zdravila Sevikar HCT ne sme preseči 20 mg/5 mg/12,5 mg enkrat na dan. Bolnikom z okvaro jeter je treba natančno kontrolirati krvni tlak in delovanje ledvic.

Kot pri drugih kalcijevih antagonistih je tudi pri amlodipinu razpoloven čas podaljšan pri bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo, vendar priporočila za prilagoditev odmerkov niso bila izoblikovana. Zato je potrebno pri teh bolnikih odmerke zdravila Sevikar HCT izbrati previdno. Farmakokinetike amlodipina pri hudi okvari jeter niso preučili. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je priporočljivo uvesti najnižji odmerek amlodipina in ga povečevati počasi.

Zdravilo Sevikar HCT je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2), holestazo ali biliarno obstrukcijo (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Sevikar HCT zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti ni priporočljiva pri bolnikih, mlajših od 18 let.

Način uporabe:

Tableto je treba zaužiti z zadostno količino tekočine (npr. s kozarcem vode). Bolnik tablete ne sme zgristi in jo mora vzeti vsak dan ob istem času.

Zdravilo Sevikar HCT se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilne učinkovine, dihidropiridinske derivate ali sulfonamidne derivate (ker je hidroklorotiazid sulfonamiden derivat) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda okvara ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Refraktarna hipokaliemija, hiperkalcemija, hiponatriemija in simptomatska hiperurikemija.

Huda insuficienca jeter, holestaza in obstruktivne biliarne motnje (glejte poglavje 5.2).

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Zaradi amlodipina, ki je sestavina zdravila Sevikar HCT, je zdravilo kontraindicirano pri bolnikih s:

- šokom, (vključno s kardiogenim šokom)
- hudo hipotenzijo
- obstrukcijo iztočnega dela levega prekata (npr. aortno stenozo visoke stopnje)
- hemodinamsko nestabilnim srčnim popuščanjem po akutnem miokardnem infarktu.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki s hipovolemijo ali pomanjkanjem soli:

Bolnikom, ki imajo zaradi intenzivnega zdravljenja z diuretiki, prehranskega omejevanja soli, driske ali bruhanja hipovolemijo in/ali pomanjkanje natrija, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, še zlasti po prvem odmerku. Pred začetkom uporabe zdravila Sevikar HCT je to stanje priporočljivo korigirati ali bolniku na začetku zdravljenja zagotoviti natančen zdravniški nadzor.

Druga stanja s stimulacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron:

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in delovanje ledvic odvisna predvsem od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali osnovno boleznijo ledvic, vključno s stenozo ledvične arterije), so zdravljenje z drugimi zdravili, ki vplivajo na ta sistem, spremljale akutna hipotenzija, azotemija, oligurija ali, redko, akutna odpoved ledvic.

Renovaskularna hipertenzija:

Tiste bolnike z bilateralno stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije edine delujoče ledvice, ki prejemajo zdravila z vplivom na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, bolj ogrožata huda hipotenzija in insuficienca ledvic.

Okvara ledvic in presaditev ledvice:

Med uporabo zdravila Sevikar HCT pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic so priporočljive redne kontrole kalija in kreatinina v serumu.

Zdravila Sevikar HCT ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic se lahko pojavi s tiazidnimi diuretiki povezana azotemija.

Če se pojavijo znaki napredujoče okvare ledvic, je treba zdravljenje znova natančno oceniti; v poštevek pride prekinitve zdravljenja z diuretikom.

Pri bolnikih, ki so imeli pred kratkim presajeno ledvico, in bolnikih s končno odpovedjo ledvic (tj. očistkom kreatinina < 12 ml/min) ni izkušenj z uporabo zdravila Sevikar HCT.

Okvara jeter:

Pri bolnikih z okvaro jeter se poveča izpostavljenost amlodipinu in medoksomilolmesartanatu (glejte poglavje 5.2).

Poleg tega lahko pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali progresivno boleznijo jeter že majhne spremembe ravnovesja tekočin in elektrolitov, ki jih povzročijo zdravljenje s tiazidi, povzročijo jetrno komo.

V primeru uporabe zdravila Sevikar HCT pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je potrebna previdnost.

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter odmerek medoksomilolmesartanata ne sme preseči 20 mg (glejte poglavje 4.2).

Bolnikom z okvarjenim jetrnim delovanjem, je amlodipin treba uvesti v odmerkih s spodnje meje odmernega območja in ga uporabljati previdno, tako ob začetku zdravljenja kot tudi ob povečanju odmerka.

Uporaba zdravila Sevikar HCT je kontraindicirana pri bolnikih s hudo okvaro jeter, holestazo ali biliarno obstrukcijo (glejte poglavje 4.3).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija:

Zaradi amlodipinske komponente v zdravilu Sevikar HCT, je pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo potrebna posebna previdnost, tako kot velja za uporabo drugih vazodilatatorjev.

Primarni aldosteronizem:

Bolniki s primarnim aldosteronizmom se praviloma ne odzovejo na antihipertenzivna zdravila, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin. Zato uporaba zdravila Sevikar HCT pri takšnih bolnikih ni priporočljiva.

Presnovni in endokrini učinki:

Zdravljenje s tiazidi lahko poslabša toleranco za glukozo. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je lahko potrebna prilagoditev odmerkov insulina ali peroralnih antidiabetikov (glejte poglavje 4.5). Prikrita sladkorna bolezen lahko postane med zdravljenjem s tiazidi očitna.

Zvišana koncentracija holesterola in trigliceridov je znan neželen učinek tiazidnih diuretikov.

Pri nekaterih bolnikih, ki dobivajo tiazide, se lahko pojavi hiperurikemija ali se razvije protin.

Neravnovesje elektrolitov:

Elektrolite v serumu je treba redno kontrolirati v ustreznih presledkih, tako kot pri vseh bolnikih, ki dobivajo diuretike.

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povzročijo neravnovesje tekočine ali elektrolitov (vključno s hipokaliemijo, hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo). Opozorilni znaki neravnovesja tekočin ali elektrolitov so suhost ust, žeja, šibkost, letargija, zaspanost, nemir, mišične bolečine ali krči, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, npr. navzea ali bruhanje (glejte poglavje 4.8).

Tveganje hipokaliemije je največje pri bolnikih s cirozo jeter, bolnikih, ki se jim pojavi hitra diureza, bolnikih, ki ne uživajo dovolj elektrolitov, in bolnikih, ki sočasno prejemajo kortikosteroide ali ACTH (glejte poglavje 4.5).

Nasprotno se lahko zaradi antagonističnega učinka, ki ga ima medoksomilolmesartanat v zdravilu Sevikar HCT na receptorje angiotenzina II (AT₁) pojavi hiperkaliemija, zlasti v primeru okvare ledvic in/ali srčnega popuščanja, ali sladkorne bolezni. Pri ogroženih bolnikih je priporočljivo skrbno kontrolirati kalij v serumu. Diuretike, ki zadržujejo kalij, dodatke kalija, nadomestke soli, ki vsebujejo kalij, ter druga zdravila, ki bi lahko zvišala koncentracijo kalija v serumu (npr. heparin), je treba sočasno z zdravilom Sevikar HCT uporabljati previdno (glejte poglavje 4.5) in ob pogostem spremljanju nivoja kalija.

Ni dokazov, da bi medoksomilolmesartanat zmanjšal ali preprečil z diuretiki povzročeno hiponatriemijo. Pomanjkanje klorida je praviloma blago in običajno ne zahteva zdravljenja.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom ter povzročijo intermitentno in rahlo zvišanje kalcija v serumu, ne da bi imel bolnik kakšne znane motnje presnove kalcija. Hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred preiskavami delovanja obščitnic je treba prekiniti uporabo tiazidov.

Tiazidi povečajo izločanje magnezija z urinom; posledica je lahko hipomagneziemija.

Edematoznim bolnikom se lahko v vročem vremenu pojavi dilucijska hiponatriemija.

Litij:

Zdravila Sevikar HCT ni priporočljivo uporabljati skupaj z litijem, tako kot tudi ne drugih antagonistov receptorjev angiotenzina II (glejte poglavje 4.5).

Srčno popuščanje:

Zaradi zavrtja sistema renin-angiotenzin-aldosteron je pri dovzetnih posameznikih mogoče pričakovati spremenjeno delovanje ledvic.

Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron, so se med zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) in antagonisti receptorjev angiotenzina pojavile oligurija in/ali napredujoča azotemija ter (redko) akutna odpoved ledvic in/ali smrt.

Bolnike s srčnim popuščanjem je potrebno zdraviti previdno. V dolgoročni, s placebom kontrolirani študiji je bila pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred III in IV po NYHA) amlodipinska skupina povezana s številnejšimi opisanimi primeri pljučnega edema v primerjavi s placebo skupino (glejte poglavje 5.1). Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za nadaljnje srčnožilne zaplete in umrljivost.

Nosečnost:

Antagonistov receptorjev angiotenzina II se ne sme uvesti med nosečnostjo. Če nadaljnje zdravljenje z antagonisti receptorjev angiotenzina II ni nujno, je treba bolnice, ki načrtujejo nosečnost, prevesti na druga antihipertenzivna zdravila, katerih varnostne značilnosti med nosečnostjo so ugotovljene. Zdravljenje z antagonisti receptorjev angiotenzina II je treba prekiniti takoj po ugotovitvi nosečnosti in uvesti drugo zdravljenje, če je primerno (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Pediatrična populacija:

Zdravilo Sevikar HCT ni indicirano pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let).

Starejši bolniki:

Pri starejših bolnikih je pri povečanju odmerka potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Fotosenzibilnost:

Med uporabo tiazidnih diuretikov so bile opisane fotosenzibilnostne reakcije (glejte poglavje 4.8). Če se med zdravljenjem z zdravilom Sevikar HCT pojavi fotosenzibilnostna reakcija, je zdravljenje priporočljivo prekiniti. Če je diuretik treba uporabiti znova, je izpostavljen predele priporočljivo zaščititi pred soncem ali umetno svetlobo UVA.

Drugo:

Kot velja za vsa antihipertenzivna zdravila, lahko čezmerno znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali ishemično cerebrovaskularno boleznijo izzove miokardni infarkt ali možgansko kap.

Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid se lahko pojavijo tako pri bolnikih z anamnezo alergije ali bronhialne astme kot pri bolnikih brez takšne anamneze, vendar so pri bolnikih s takšno anamnezo verjetnejše.

Med uporabo tiazidnih diuretikov je opisano poslabšanje ali aktiviranje sistemskega eritematoznega lupusa.

Tako kot pri drugih antagonistih receptorjev angiotenzina II je učinek olmesartana na znižanje krvnega tlaka nekoliko manjši pri bolnikih črne rase kot pri ostalih, vendar tega učinka v enem od treh kliničnih preskušanj z zdravilom Sevikar HCT, ki je vključevalo bolnike črne rase (30%), niso opazili, glejte tudi poglavje 5.1.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možne interakcije, povezane s kombinacijo v zdravilu Sevikar HCT:

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Litij:

Med sočasno uporabo litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali, redko, antagonistov receptorjev angiotenzina II so poročali o reverzibilnem zvišanju litija v serumu in povečanju njegovih toksičnih učinkov. Poleg tega tiazidi zmanjšajo ledvični očistek litija in toksični učinki litija se lahko povečajo. Zato hkratna uporaba zdravila Sevikar HCT in litija ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je takšna kombinacija potrebna, je priporočljivo natančno kontrolirati koncentracijo litija v serumu.

Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

Baklofen:

Antihipertenzivni učinek lahko postane izrazitejši.

Nesteroidna protivnetna zdravila:

Nesteroidna protivnetna zdravila (tj. acetilsalicilna kislina (> 3 g/dan), zaviralci COX-2 in neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila) lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek tiazidnih diuretikov in antagonistov receptorjev angiotenzina II.

Nekaterim bolnikom s prizadetim delovanjem ledvic (npr. dehidriranim bolnikom ali starejšim bolnikom s prizadetim delovanjem ledvic) lahko sočasna uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II in zaviralcev ciklooksigenaze dodatno poslabša delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic), kar pa je po navadi reverzibilno. Zato je

treba takšno kombinacijo uporabljati previdno, še posebno pri starejših. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani; po začetku sočasnega zdravljenja in občasno med zdravljenjem je treba kontrolirati delovanje ledvic.

Sočasna uporaba, na katero je treba paziti

Amifostin:

Antihipertenzivni učinek lahko postane izrazitejši.

Drugi antihipertenzivi:

Sočasna uporaba drugih antihipertenzivnih zdravil lahko poveča učinek zdravila Sevikar HCT na znižanje krvnega tlaka.

Alkohol, barbiturati, narkotiki, antidepresivi:

Ortostatska hipotenzija lahko postane izrazitejša.

Možne interakcije, povezane z medoksomilolmesartanom

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija:

Sočasna uporaba diuretikov, ki zadržujejo kalij, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečajo serumske vrednosti kalija (npr. heparin, zaviralci ACE), lahko poveča koncentracijo kalija v serumu (glejte poglavje 4.4). Če je treba v kombinaciji z zdravilom Sevikar HCT predpisati zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija, je priporočljivo kontrolirati koncentracijo kalija v plazmi.

Dodatne informacije

Po zdravljenju z antacidi (aluminijev magnezijev hidroksid) so opažali zmerno zmanjšanje biološke uporabnosti olmesartana.

Medoksomilolmesartan ne vpliva pomembno na farmakokinetiko ali farmakodinamiko varfarina ali na farmakokinetiko digoksina.

Sočasna uporaba medoksomilolmesartana in pravastatina pri zdravih preiskovancih ni pomembno vplivala na farmakokinetiko enega ali drugega.

Olmestartan *in vitro* ni klinično pomembno zaviral encimov 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4 človeškega citokroma P450 ter ni imel ali je imel le minimalen indukcijski učinek na aktivnost podganjega citokroma P450. Med olmesartanom in zdravili, ki se presnavljajo z omenjenimi encimi P450, ni pričakovati klinično pomembnih interakcij.

Možne interakcije, povezane z amlodipinom

Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

Učinki drugih zdravil na amlodipin

Zaviralci CYP3A4:

Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolni antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

Induktorji CYP3A4:

Podatkov o učinku induktorjev CYP3A4 na amlodipin ni. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicina, *Hypericum perforatum*) lahko zniža koncentracijo amlodipina v plazmi. Amlodipin je treba skupaj z induktorji CYP3A4 uporabljati previdno.

Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkinega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

Dantrolen (infuzija): Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčnožilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Učinki amlodipina na druga zdravila

Učinek amlodipina na znižanje krvnega tlaka dodatno prispeva k učinkom drugih antihipertenzivnih zdravil na znižanje krvnega tlaka.

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina, varfarina ali ciklosporina.

Simvastatin: Sočasna uporaba večkratnih odmerkov amlodipina po 10 mg in simvastatina po 80 mg je povzročila 77 % povečanje izpostavljenosti simvastatinu v primerjavi z uporabo simvastatina samega. Dnevni odmerek simvastatina je potrebno pri bolnikih, ki prejemajo amlodipin, omejiti na 20 mg dnevno.

Možne interakcije, povezan s hidroklorotiazidom:

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija:

Hidroklorotiazid izplavlja kalij (glejte poglavje 4.4); ta učinek lahko stopnjuje sočasna uporaba drugih zdravil, ki jih spremljata izgubljanje kalija in hipokaliemija (npr. drugih kaliuretičnih diuretikov, odvajal, kortikosteroidov, ACTH, amfotericina, karbenoksolona, natrijeve soli penicilina G ali derivatov salicilne kisline). Zato sočasna uporaba s takšnimi zdravili ni priporočljiva.

Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

Kalcijeve soli:

Tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija in tako povečajo njegovo koncentracijo v serumu. Če je treba predpisati dodatke kalcija, je treba kontrolirati koncentracijo kalcija v serumu in odmerjanje kalcija ustrezno prilagoditi.

Holestiramin in holestipolski izmenjevalci:

V prisotnosti anionskih izmenjevalcev se absorpcija hidroklorotiazida poslabša.

Glikozidi digitalisa:

Hipokaliemija ali hipomagneziemija zaradi tiazidov lahko poveča tveganje za motnje srčnega ritma, povzročene z digitalisom.

Zdravila, na katera vplivajo motnje kalija v serumu:

Občasne kontrole kalija v serumu in EKG so priporočljive med uporabo zdravila Sevikar HCT z zdravili, na katera vplivajo motnje kalija v serumu (npr. digitalisni glikozidi in antiaritmiki) in naslednjimi zdravili (vključno z nekaterimi antiaritmiki), ki lahko izzovejo *torsades de pointes* (ventrikularno tahikardijo), kajti hipokaliemija povečuje nagnjenost k *torsades de pointes* (ventrikularni tahikardiji):

- antiaritmiki iz skupine Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid).
- antiaritmiki iz skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- nekaterimi antipsihotiki (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- drugimi zdravili (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.).

Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin):

Hidroklorotiazid lahko poveča učinek nedepolarizirajočih relaksantov skeletnih mišic.

Antiholinergiki (npr. atropin, biperiden):

Povečajo biološko uporabnost tiazidnih diuretikov, ker zmanjšajo gastrointestinalno motiliteto in hitrost praznjenja želodca.

Antidiabetična zdravila (peroralna zdravila in insulin):

Zdravljenje s tiazidom lahko vpliva na toleranco za glukozo. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka antidiabetičnega zdravila (glejte poglavje 4.4).

Metformin:

Metformin je treba uporabljati previdno: zaradi možne funkcijske odpovedi ledvic, povezane s hidroklorotiazidom, namreč obstaja tveganje laktacidoze.

Blokatorji beta in diazoksid:

Tiazidi lahko stopnjujejo hiperglikemični učinek blokatorjev beta in diazoksida.

Presorski amini (npr. noradrenalin):

Učinek presorskih aminov se lahko zmanjša.

Zdravila za zdravljenje protina (npr. probenecid, sulfinpirazon in alopurinol):

Morda bo potrebna prilagoditev odmerka urikozuričnih zdravil, kajti hidroklorotiazid lahko zviša koncentracijo sečne kisline v serumu. Morda bo potrebno zvišanje odmerkov probenecida ali sulfipirazona. Sočasna uporaba tiazida lahko poveča incidenco preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Amantadin:

Tiazidi lahko povečajo tveganje neželenih učinkov amantadina.

Citotoksična zdravila (npr. ciklofosamid, metotreksat):

Tiazidi lahko zmanjšajo ledvično izločanje citotoksičnih zdravil in stopnjujejo njihove mielosupresivne učinke.

Salicilati:

Ob velikih odmerkih salicilatov lahko hidroklorotiazid poveča njihov toksični učinek na osrednje živčevje.

Metildopa:

Obstajajo posamezna poročila o hemolitični anemiji, ki se je pojavila med sočasno uporabo hidroklorotiazida in metildope.

Ciklosporin:

Sočasno zdravljenje s ciklosporinom lahko poveča tveganje hiperurikemije in protinskih zapletov.

Tetraciklini:

Sočasna uporaba tetraciklinov in tiazidov poveča tveganje zvišanja sečnine, izzvanega s tetraciklini. Ta interakcija verjetno ne velja za doksiciklin.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zdravila Sevikar HCT je kontraindicirana v 2. in 3. trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Glede na učinke posameznih sestavin tega kombiniranega zdravila v nosečnosti zdravila Sevikar HCT ni priporočljivo uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.4).

Medoksomilolmesartanat

Antagonistov receptorjev angiotenzina II ni priporočljivo uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II v 2. in 3. trimesečju nosečnosti je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4)

Epidemiološki izsledki o tveganju teratogenih učinkov po izpostavljenosti zaviralcem ACE v prvem trimesečju nosečnosti niso dokončni, toda majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. O tveganju z antagonisti receptorjev angiotenzina II ni kontroliranih epidemioloških podatkov, vendar lahko s to skupino zdravil obstajajo podobna tveganja. Če je nadaljnje zdravljenje z blokatorjem receptorjev angiotenzina nujno, je treba bolnice, ki načrtujejo nosečnost, prevesti na druga antihipertenzivna zdravila, katerih varnostne značilnosti med nosečnostjo so ugotovljene. Zdravljenje z antagonisti receptorjev angiotenzina II je treba prekiniti takoj po ugotovitvi nosečnosti in uvesti drugo zdravljenje, če je primerno.

Znano je, da ima izpostavljenost antagonistom receptorjev angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju pri človeku toksične učinke na plod (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznena osifikacija lobanje) in novorojenčka (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte tudi poglavje 5.3).

Če od drugega trimesečja nosečnosti naprej pride do izpostavljenosti antagonistom receptorjev angiotenzina II, je priporočljivo z ultrazvokom preveriti delovanje ledvic in lobanjo.

Dojenčke, katerih matere so jemale antagoniste receptorjev angiotenzina II, je treba natančno kontrolirati glede hipotenzije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid

Izkušenj s hidroklorotiazidom med nosečnostjo je malo, še zlasti v prvem trimesečju. Študij na živalih ni dovolj.

Hidroklorotiazid prehaja skozi placento. Na podlagi farmakološkega mehanizma delovanja hidroklorotiazida obstaja možnost, da hidroklorotiazid v 2. in 3. trimesečju poslabša fetoplacentno perfuzijo ter pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so zlatenica, motnje ravnovesja elektrolitov in trombocitopenija.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje gestacijskih edemov, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije; obstaja namreč tveganje zmanjšane volumna plazme in hipoperfuzije placente, brez ugodnega vpliva na potek bolezni.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v tistih redkih primerih, ko ni mogoče uporabiti nobenega drugega zdravila.

Amlodipin

Podatki o majhnem številu izpostavljenih nosečnosti ne kažejo, da bi amlodipin ali drugi antagonisti kalcijevih receptorjev škodovali zdravju ploda. Obstaja pa lahko tveganje dolgotrajnejšega porajanja.

Dojenje

Ker informacij o uporabi zdravila Sevikar HCT med obdobjem dojenja ni, njegova uporaba med tem obdobjem ni priporočljiva. Prednost imajo druga zdravila, katerih varnostne značilnosti med dojenjem so bolj ugotovljene; to še posebej velja pri dojenju novorojenčkov ali nedonošenčkov.

Olmesartan se izloča v mleko doječih podgan. Ni znano, ali olmesartan prehaja v materino mleko pri človeku. Ni znano, ali se amlodipin izloča v materino mleko. Podobni zaviralci kalcijevih kanalčkov dihidropiridinskega tipa se izločajo v materino mleko.

Hidroklorotiazid se izloča v materino mleko v majhnih količinah. Tiazidi v velikih odmerkih povzročajo močno diurezo, ki lahko zavre nastajanje mleka. Uporaba zdravila Sevikar HCT med dojenjem ni priporočljiva. Če se zdravilo Sevikar HCT uporablja med dojenjem, ga je potrebno vzdrževati v najmanjših možnih odmerkih.

Plodnost

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavi semenčic. Klinični podatki o možnem

učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vendar se je treba zavedati, da se bolnikom, ki jemljejo antihipertenzivna zdravila, lahko občasno pojavi omotica, glavobol, navzea ali utrujenost; to lahko vpliva na reakcijsko sposobnost. Previdnost je še zlasti priporočljiva na začetku zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

Varnost zdravila Sevikar HCT je bila raziskana v kliničnih študijah na 7826 bolnikih, ki so prejeli medoksomilolmesartan v kombinaciji z amlodipinom in hidroklorotiazidom.

Neželeni učinki opisani v kliničnih študijah, varnostnih študijah iz obdobja po trženju in spontanah poročilih so povzeti v preglednici 1 tako za zdravilo Sevikar HCT kot tudi za posamezne zdravilne učinkovine (medoksomilolmesartan, amlodipin in hidroklorotiazid), kjer neželeni učinki temeljijo na že znanem varnostnem profilu posameznih učinkovin.

Najpogostejši neželeni učinki opisani med zdravljenjem z zdravilom Sevikar HCT so periferni edem, glavobol in omotica.

Za razvrstitev pojavljanja neželenih učinkov so uporabljeni naslednji izrazi:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Preglednica 1: Pregled neželenih učinkov za zdravilo Sevikar HCT in posamezne zdravilne učinkovine

MedDRA organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost			
		Sevikar HCT	olmesartan	amlodipin	HCTZ
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal	pogosti			
	nazofaringitis	pogosti			
	okužba sečil	pogosti	pogosti		
	sialoadenitis				redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	levkopenija			zelo redki	redki
	trombocitopenija		občasni	zelo redki	redki
	depresija kostnega mozga				redki
	nevtropenija/agranulocitoza				redki
	hemolitična anemija				redki
	aplastična anemija				redki
Bolezni imunskega sistema	anafilaški reakcije		občasni		
	preobčutljivost na zdravilo			zelo redki	
Presnovne in prehranske motnje	hiperkaliemija	občasni	redki		
	hipokaliemija	občasni			pogosti
	anoreksija				občasni
	glikozurija				pogosti
	hiperkalcemija				pogosti
	hiperglikemija				pogosti
	hipomagneziemija				pogosti
	hiponatriemija				pogosti
	hipokloremija				pogosti
	hipertrigliceridemija		občasni		zelo pogosti
	hiperholesterolemija				zelo pogosti
	hiperurikemija		občasni		zelo pogosti
	hiperkloremična alkalozna				zelo redki
	hiperamilazemija				pogosti
Psihiatrične motnje	zmedenost			redki	pogosti
	depresija			občasni	redki
	apatija				redki
	razdražljivost			občasni	
	nemir				redki

	spremembe razpoloženja (vključno z anksioznostjo)			občasni	
	motnje spanja (vključno z nespečnostjo)			občasni	redki

Bolezni živčevja	omotica	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
	glavobol	pogosti	pogosti	pogosti	redki
	posturalna omotica	občasni			
	predsinkopa	občasni			
	disgevizija			občasni	
	hipertonija			zelo redki	
	hipoastezija			občasni	
	parestezija			občasni	redki
	periferna nevropatija			zelo redki	
	somnolenca			pogosti	
	sinkopa			občasni	
	konvulzije				redki
	izguba apetita				občasni
	tremor			občasni	
Očesne bolezni	motnje vida (vključno z diplopijo, zamegljen vid)			občasni	redki
	zmanjšanje solzenja				redki
	poslabšanje kratkovidnosti				občasni
	ksantopsija				redki
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vertoglavica	občasni	občasni		redki
	tinitus			občasni	
Srčne bolezni	palpitacije	pogosti		občasni	
	tahikardija	občasni			
	miokardni infarkt			zelo redki	
	aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)			zelo redki	redki
	angina pektoris		občasni	Občasni (vključno s poslabšanjem angine pektoris)	
Žilne bolezni	hipotenzija	pogosti	redki	občasni	
	zardevanje	občasni		pogosti	
	ortostatska hipotenzija				občasni

	vaskulitis (vključno z nekrotizirajočim angiitisom)			zelo redki	redki
	tromboza				redki
	embolizem				redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	občasni	pogosti	zelo redki	
	bronhitis		pogosti		
	dispnea			občasni	redki
	faringitis		pogosti		
	rinitis		pogosti	občasni	
	akutna intersticijska pljučnica				redki
	dihalna stiska				občasni
	pljučni edem				redki
Bolezni prebavil	driska	pogosti	pogosti		pogosti
	navzea	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
	zaprtost	pogosti			pogosti
	suha usta	občasni		občasni	
	bolečine v trebuhu		pogosti	pogosti	pogosti
	spremembe v odvajanju blata (vključno z drisko in zaprtjem)			občasni	
	meteorizem				pogosti
	dispepsija		pogosti	občasni	
	gastritis			zelo redki	
	draženje želodca				pogosti
	gastroenteritis		pogosti		
	hiperplazija dlesni			zelo redki	
	paralitični ileus				zelo redki
	pankreatitis			zelo redki	redki
	bruhanje		občasni	občasni	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis			zelo redki	
	zlatenica (intrahepatični holestatični ikterus)			zelo redki	redki
	akutni holecistitis				redki
Bolezni kože in podkožja	alopecija			občasni	
	angioedem		redki	zelo redki	
	alergijski dermatitis		občasni		
	multiformni eritem			zelo redki	
	eritem				občasni
	reakcije, podobne kožnemu eritematoznemu lupusu				redki
	eksantem		občasni	občasni	
	eksfoliativni dermatitis			zelo redki	

	hiperhidroza			občasni	
	fotosenzitivne reakcije			zelo redki	občasni
	srbenje		občasni	občasni	občasni
	purpura			občasni	občasni
	Quinckejev edem			zelo redki	
	izpuščaj		občasni	občasni	občasni
	reaktiviranje kožnega eritematoznega lupusa				redki
	toksična epidermalna nekroliza				redki
	sprememba barve kože			občasni	
	Stevens- Johnsonov sindrom			zelo redki	
	urtikarija		občasni	zelo redki	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	spazem mišic	pogosti	redki	občasni	
	oteklost sklepov	pogosti			
	šibkost mišic	občasni			redki
	otekanje gležnjev			pogosti	
	artralgijska			občasni	
	artritis		pogosti		
	bolečine v hrbtu		pogosti	občasni	
	pareza				redki
	mialgija		občasni	občasni	
	skeletne bolečine		pogosti		
Bolezni sečil	polakisurija	pogosti			
	povečana pogostnost uriniranja			občasni	
	akutna odpoved ledvic		redki		
	hematurija		pogosti		
	motnja mikcije			občasni	
	nikturija			občasni	
	intersticijski nefritis				redki
	insuficienca ledvic		redki		redki
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija	občasni		občasni	občasni
	ginekomastija			občasni	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	pogosti	občasni	občasni	
	periferni edem	pogosti	pogosti		
	utrujenost	pogosti	pogosti	pogosti	
	bolečina v prsnem košu		pogosti	občasni	
	zvišana telesna temperatura				redki
	gripi podobni simptomi		pogosti		
	letargija		redki		
	splošno slabo počutje		občasni	občasni	

	edem			pogosti	
	bolečina		pogosti	občasni	
	edem obraza		občasni		
Preiskave	zvišanje kreatinina v krvi	pogosti	redki		pogosti
	zvišanje sečnine v krvi	pogosti	pogosti		pogosti
	zvišanje sečne kisline v krvi	pogosti			
	znižanje kalija v krvi	občasni			
	zvišanje gama-glutamyltransferaze	občasni			
	zvišanje alanin-aminotransferaze	občasni			
	zvišanje aspartat-aminotransferaze	občasni			
	zvišanje jetrnih encimov		pogosti	zelo redki (večinoma predstavljajo holestazo)	
	zvišanje kreatin-fosfokinaze v krvi		pogosti		
	zmanjšanje telesne mase			občasni	
	povečanje telesne mase			občasni	

Opisani so posamezni primeri rabdomiolize, ki so časovno povezani z jemanjem blokatorjev receptorjev angiotenzina II. Pri bolnikih, ki se zdravijo z amlodipinom, so opisani posamezni primeri ekstrapiramidalnega sindroma.

Dodatni neželeni učinki, opisani v kliničnih študijah ali v obdobju po trženju s kombinacijo fiksnih odmerkov medoksomilolmesartanata in amlodipina, ki še niso bili opisani z zdravilom Sevkar HCT ali monoterapijo z medoksomilolmesartanatom ali amlodipinom ali tisti, ki še niso bili opisani z večjo pogostnostjo za dvojno kombinacijo (preglednica 2):

Preglednica 2: Kombinacija medoksomilolmesartanata in amlodipina		
Organski sistem	pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	redki	preobčutljivost na zdravilo
Bolezni prebavil	občasni	bolečine v zgornjem delu trebuha
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	manjši libido
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	testasti edemi
	občasni	letargija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	bolečine v okončinah

Dodatni neželeni učinki, opisani v kliničnih študijah ali v obdobju po trženju s kombinacijo fiksnih odmerkov medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida, ki še niso bili opisani z zdravilom Sevikar HCT ali monoterapijo z medoksomilolmesartanatom ali hidroklorotiazidom ali tisti, ki še niso bili opisani z večjo pogostnostjo za dvojno kombinacijo (preglednica 3):

Preglednica 3: Kombinacija medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida		
Organski sistem	pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni živčevja	redki	motnje zavesti (npr. izguba zavesti)
Bolezni kože in podkožja	občasni	ekcem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	bolečine v okončinah
Preiskave	redki	majhno znižanje povprečnih vrednosti hemoglobina in hematokrita

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi:

Največji odmerek zdravila Sevikar HCT je 40 mg/10 mg/25 mg enkrat na dan. O prevelikem odmerjanju zdravila Sevikar HCT pri ljudeh ni informacij. Najverjetnejši učinek prevelikega odmerjanja zdravila Sevikar HCT je hipotenzija.

Najverjetnejša učinka prevelikega odmerjana medoksomilolmesartanata sta hipotenzija in tahikardija; možna je bradikardija, če se pojavi parasimpatična (vagalna) stimulacija.

Pričakovati je mogoče, da bo preveliko odmerjanje amlodipina povzročilo čezmerno periferno vazodilatacijo z izrazito hipotenzijo in morda refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in lahko dolgotrajni sistemski hipotenziji, vse do šoka, vključno šoka s smrtnim izidom.

Preveliko odmerjanje hidroklorotiazida je povezano z izgubo elektrolitov (hipokalemija, hipokloremija) in dehidracijo zaradi čezmerne diureze.

Najpogostejša znaka oz. simptoma prevelikega odmerjanja sta navzea in zaspanost. Hipokaliemija lahko povzroči spazem mišic in/ali stopnjuje motnje srčnega ritma, povezane s sočasno uporabo glikozidov digitalisa ali določenih antiaritmičnih zdravil.

Zdravljenje:

V primeru prevelikega odmerjanja zdravila Sevikar HCT mora biti zdravljenje simptomatsko in podporno. Obvladovanje je odvisno od časa od zaužitja in od izrazitosti simptomov.

Če je bolnik zdravilo zaužil pred kratkim, pride v poštev izpiranje želodca. Pri zdravih preiskovancih je uporaba aktivnega oglja tik po zaužitju ali do 2 uri po zaužitju amlodipina bistveno zmanjšala absorpcijo amlodipina.

Klinično pomembna hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja zdravila Sevikar HCT zahteva aktivno podporo kardiovaskularnemu sistemu, vključno z natančnim kontroliranjem delovanja srca in pljuč, dvigom okončin in spremljanjem volumna tekočine v obtoku in izločanja urina. Za obnovitev žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko koristi vazokonstriktor, če ni kontraindiciran. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.

Pogosto je treba kontrolirati elektrolite in kreatinin v serumu. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika poleči in mu hitro nadomestiti sol in volumen.

Ker je amlodipin v veliki meri vezan na beljakovine, ni verjetno, da bi dializa koristila. Koliko se olmesartan ali hidroklorotiazid lahko dializirata, ni znano.

V kolikšni meri se olmesartan in hidroklorotiazid odstranita s hemodializo, ni ugotovljeno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina antagonisti angiotenzina II, zaviralci kalcijevih kanalčkov in diuretiki.

Oznaka ATC: C09DX03.

Zdravilo Sevikar HCT je kombinacija antagonista receptorjev angiotenzina II medoksomilolmesartanata, zaviralca kalcijevih kanalčkov amlodipinijevega besilata in tiazidnega diuretika hidroklorotiazida. Kombinacija teh sestavin ima aditiven antihipertenziven učinek in znižuje krvni tlak bolj kot vsaka sestavina zase.

Medoksomilolmesartanat je peroralno aktiven, selektiven antagonist receptorjev angiotenzina II (tipa AT₁). Angiotenzin II je primarni vazoaktivni hormon sistema renin-angiotenzin-aldosteron in ima pomembno vlogo v patofiziologiji hipertenzije. Med učinki angiotenzina II so vazokonstrikcija, stimulacija sinteze in sproščanja aldosterona, stimulacija srca in ledvična reabsorpcija natrija. Olmesartan zavira učinke angiotenzina II na vazokonstrikcijo in izločanje aldosterona tako, da zavre vezavo angiotenzina II na receptorje AT₁ v tkivih, vključno z žilnimi gladkimi mišicami in nadledvično žlezo. Delovanje olmesartana ni odvisno od vira ali poti sinteze angiotenzina II. Posledica selektivnega antagonizma olmesartana na receptorjih angiotenzina II (AT₁) je zvišanje plazemske ravni renina in koncentracije angiotenzina I in II ter nekoliko znižanje plazemske koncentracije aldosterona.

Pri hipertenziji medoksomilolmesartanat povzroči od odmerka odvisno, dolgotrajno znižanje arterijskega krvnega tlaka. Ni ugotovitev o hipotenziji po prvem odmerku, tahifilaksiji med dolgotrajnim zdravljenjem ali povratni ("rebound") hipertenziji po nenadnem prenehanju zdravljenja.

Odmerjanje medoksomilolmesartanata enkrat na dan zagotavlja učinkovito in enakomerno znižanje krvnega tlaka v celotnem 24-urnem odmernem intervalu. Odmerjanje enkrat na dan je povzročilo podobno znižanje krvnega tlaka kot uporaba enakega celotnega dnevnega odmerka, razdeljenega v dva odmerka na dan.

Med nadaljevanjem zdravljenja je največje znižanje krvnega tlaka doseženo v 8 tednih po začetku zdravljenja, a bistven delež učinka na znižanje krvnega tlaka je opazen že po 2 tednih zdravljenja.

Učinek medoksomilolmesartanata na umrljivost in obolevnost še ni znan.

Amlodipin v zdravilu Sevikar HCT je zaviralec kalcijevih kanalčkov; zavira transmembranski vtok kalcijevih ionov v srčne in gladke mišice skozi napetostno odvisne kanalčke tipa L. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta. Amlodipin je razmeroma selektiven za žile in bolj učinkuje na gladke mišične celice v žilah kot na srčne mišične celice. Antihipertenzivni učinek amlodipina je posledica neposredne sprostitve arterijskih gladkih mišic, ki zmanjša periferni upor in tako zniža krvni tlak.

Pri hipertenzivnih bolnikih povzroči amlodipin od odmerka odvisno, dolgotrajno znižanje arterijskega krvnega tlaka. Ni ugotovitev o hipotenziji po prvem odmerku, tahifilaksiji med dolgotrajnim zdravljenjem ali povratni ("rebound") hipertenziji po nenadnem prenehanju zdravljenja.

Po uporabi terapevtskih odmerkov amlodipina pri bolnikih s hipertenzijo to zdravilo povzroči učinkovito znižanje krvnega tlaka leže, sede in stoje. Kronične uporabe amlodipina ne spremljajo pomembne spremembe srčne frekvence ali koncentracije kateholaminov v plazmi. Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic terapevtski odmerki amlodipina zmanjšajo žilni upor v ledvicah ter povečajo hitrost glomerulne filtracije in učinkoviti ledvični pretok plazme, ne da bi spremenili filtracijsko frakcijo ali proteinurijo.

Opravljeni so bile hemodinamske študije pri bolnikih s srčnim popuščanjem in klinične študije z obremenitvenim testiranjem bolnikov s srčnim popuščanjem v razredih od II do IV po NYHA. Na podlagi prenašanja telesne obremenitve, iztisnega deleža levega prekata ter kliničnih znakov in simptomov so v teh študijah ugotovili, da amlodipin ni povzročil kliničnega poslabšanja.

S placebom kontrolirana študija (PRAISE), izvedena za ocenjevanje bolnikov s srčnim popuščanjem III-IV po NYHA, ki so prejeli digitalis, diuretike in zaviralce ACE, je pokazala, da amlodipin pri bolnikih s srčnim popuščanjem ni povečal tveganja za umrljivost in obolevnost.

V nadaljevalni dolgoročni s placebom kontrolirani študiji (PRAISE-2) amlodipina pri bolnikih s srčnim popuščanjem razredov III in IV po NYHA brez kliničnih simptomov ali objektivnih izvidov, ki bi kazali na osnovno ishemično bolezen, in zdravljenih s stabilnimi odmerki zaviralcev ACE, digitalisa in diuretikov amlodipin ni vplival na celotno ali kardiovaskularno umrljivost. V isti populaciji je bil amlodipin povezan s številnejšimi primeri pljučnega edema, čeprav se incidenca poslabšanja srčnega popuščanja ni značilno razlikovala od tiste pri placebu.

Randomizirana dvojno slepa študija o obolevnost-umrljivosti z imenom Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) je bila izvedena z namenom primerjave novejšega zdravljenja z amlodipinom 2,5-10 mg/dan (zaviralci

kalcijevih kanalčkov) ali lizinoprilom 10-40 mg/dan (zaviralec ACE), ki sta bili uporabljeni kot zdravili prve izbire, z učinki tiazidnega diuretika klortalidona v odmerku 12,5-25 mg/dan, pri blagi do zmerni hipertenziji.

Randomizirali so skupno 33.357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali več, in jih spremljanih v povprečju 4,9 let. Bolniki so imeli vsaj en dodaten koronarni dejavnik tveganja za pojav srčne bolezni, vključno s predhodnim miokardnim infarktom ali možgansko kapjo (> 6 mesecev pred vključitvijo) ali potrjeno drugo aterosklerotično srčno-žilno bolezen (skupno 51,5%), sladkorno bolezen tipa 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), z elektrokardiogramom ali ehokardiografom diagnosticirano hipertrofijo levega ventrikla (20,9%), kajenje v času raziskave (21,9%).

Primarna končna točka je predstavljala koronarno srčno bolezen s smrtnim izidom ali miokardni infarkt brez smrtnega izida. Primarna končna točka, kjer je osnovno zdravljenje amlodipin oziroma klortalidon, se ni značilno razlikovala: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0.65. Med sekundarnimi končnimi točkami je bila pogostnost pojavljanja srčnega popuščanja (sestavni del sestavljenega kombiniranega srčno-žilnega opazovanega dogodka) značilno večja v skupini z amlodipinom v primerjavi s skupino s klortalidonom (10,2% v primerjavi z 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0.001). Vendar pa med zdravljenjem na osnovi amlodipina oziroma klortalidona ni bilo značilno pomembne razlike v umrljivosti zaradi vseh razlogov (RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

Hidroklorotiazid je tiaziden diuretik. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja tiazidnih diuretikov ni povsem znan. Tiazidi vplivajo na mehanizme reabsorpcije elektrolitov v ledvičnih tubulih ter neposredno in v približno enaki meri povečajo izločanje natrija in klorida. Diuretični učinek hidroklorotiazida zmanjša volumen plazme, poveča aktivnost renina v plazmi in poveča izločanje aldosterona. Posledici sta večje izgubljanje kalija in bikarbonata z urinom in znižanje kalija v serumu. Povezavo renin-aldosteron posreduje angiotenzin II, zato sočasna uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II do neke mere odpravi izgubljanje kalija, ki spremlja tiazidne diuretike. Pri hidroklorotiazidu se diureza začne približno 2 uri po odmerku in doseže vrh približno 4 ure po odmerku, delovanje pa traja približno 6-12 ur.

Epidemiološke študije so pokazale, da dolgotrajna monoterapija s hidroklorotiazidom zmanjša tveganje kardiovaskularne umrljivosti in obolevnosti.

Rezultati kliničnih študij

V 12-tedenski dvojno slepi, randomizirani, s paralelno skupino preskušani študiji na 2492 bolnikih (67 % belcev) je zdravljenje z zdravilom Sevikaar HCT 40 mg/10 mg/25 mg znižalo diastolični in sistolični krvni tlak značilno bolj kot zdravljenje s katerokoli dvojno kombinacijo (medoksomilolmesartanat 40 mg in amlodipin 10 mg, medoksomilolmesartanat 40 mg in hidroklorotiazid 25 mg, amlodipin 10 mg in hidroklorotiazid 25 mg).

Dodatno znižanje krvnega tlaka z zdravilom Sevikaar HCT 40 mg/10 mg/25 mg v primerjavi z analognimi dvojnimi kombinacijami je bilo od -3,8 do -6,7 mmHg za diastolični tlak sede in od -7,1 do 9,6 mmHg za sistolični tlak sede; pojavilo se je v prvih 2 tednih.

Deleži bolnikov, ki so po 12 tednih dosegli ciljni krvni tlak (< 140/90 mmHg za bolnike brez sladkorne bolezni in < 130/80 mmHg za bolnike s sladkorno boleznijo), so bili za

dvojne kombinacije od 34,9 % do 46,6 %, za zdravilo Sevikar HCT 40 mg/10 mg/25 mg pa 64,3 %.

V drugi 10-tedenski, dvojno slepi, randomizirani, s paralelno skupino preskušani študiji na 2690 bolnikih (99,9 % belcev), se je z zdravilom Sevikar HCT (20 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/25 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg) diastolični in sistolični krvni tlak značilno znižal bolj kot po zdravljenju z ustrezno dvojno kombinacijo (medoksomilolmesartanat 20 mg in amlodipin 5 mg, medoksomilolmesartanat 40 mg in amlodipin 5 mg, medoksomilolmesartanat 40 mg in amlodipin 10 mg).

Dodatno znižanje krvnega tlaka z zdravilom Sevikar HCT v primerjavi z analognimi dvojnimi kombinacijami je bilo od -1,3 do -1,9 mmHg za diastolični tlak sede in od -2,7 do 4,9 mmHg za sistolični tlak sede.

Deleži bolnikov, ki so po 10 tednih dosegli ciljni krvni tlak (< 140/90 mmHg za bolnike brez sladkorne bolezni in < 130/80 mmHg za bolnike s sladkorno boleznijo), so bili za dvojne kombinacije od 42,7 % do 49,6 %, za zdravilo Sevikar HCT pa 52,4 % do 58,8%.

V randomizirani, dvojno slepi študiji dodatnega zdravljenja na 808 bolnikih (99,9 % bela rasa), ki po 8 tednih niso imeli zadostno uravnanega krvnega tlaka z dvojno kombinacijo (40 mg medoksomilolmesartanata, 10 mg amlodipina), je zdravilo Sevikar HCT povzročilo številna dodatna znižanja krvnega tlaka sede. Po zdravljenju z zdravilom Sevikar HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg se je krvni tlak sede dodatno znižal od -1,8 do -1,0 mmHg, po zdravljenju z zdravilom Sevikar HCT 40 mg/10 mg/25 mg pa se je v primerjavi z dvojno kombinacijo 40 mg medoksomilolmesartanata in amlodipina 10 mg statistično značilno znižal od -3,6 do -2,8 mmHg.

Z zdravilom Sevikar HCT 40 mg/10 mg/25 mg, trojno kombinacijo, je statistično značilno večji odstotek bolnikov doseglo ciljni krvni tlak kot po zdravljenju z dvojno kombinacijo (40 mg medoksomilolmesartanata, 10 mg amlodipina), (41,3 % proti 24,2 %). Medtem ko je z zdravilom Sevikar HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg, trojno kombinacijo, numerično večji odstotek bolnikov doseglo ciljni krvni tlak, v primerjavi z bolniki, ki niso bili ustrezno nadzorovani z dvojno kombinacijo (40 mg medoksomilolmesartanata, 10 mg amlodipina) (29,5 % proti 24,2 %).

Antihipertenziven učinek zdravila Sevikar HCT je bil podoben ne glede na starost in spol in prav tako je bil podoben pri bolnikih s sladkorno boleznijo kot tudi bolnikih brez sladkorne bolezni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sočasna uporaba medoksomilolmesartanata, amlodipina in hidroklorotiazida pri zdravih preiskovancih ni pomembno vplivala na farmakokinetiko katerekoli od teh treh učinkovin.

Po peroralni uporabi zdravila Sevikar HCT pri normalnih zdravih odraslih je olmesartan dosegel največjo koncentracijo v plazmi po približno 1,5 do 3 urah, amlodipin po približno 6 do 8 urah in hidroklorotiazid po približno 1,5 od 2 urah. Hitrost in obseg absorpcije medoksomilolmesartanata, amlodipina in hidroklorotiazid iz zdravila Sevikar

HCT sta enaka, kot če so te učinkovine uporabljene v tabletah s posamično učinkovino v enakih odmerkih. Hrana ne vpliva na biološko uporabnost zdravila Sevikar HCT.

Medoksomilolmesartanat:

Absorpcija in porazdelitev:

Medoksomilolmesartanat je predzdravilo. Esteraze v črevesni sluznici in portalni krvi ga med absorpcijo iz prebavil hitro pretvorijo v farmakološko aktivni presnovek, olmesartan. V plazmi in izločkih niso odkrili nespremenjenega medoksomilolmesartanata ali intaktne stranske verige medoksomilne skupine. Povprečna absolutna biološka uporabnost olmesartana iz tablet je 25,6 %.

Povprečna največja koncentracija olmesartana v plazmi (C_{max}) je dosežena v približno 2 urah po uporabi medoksomilolmesartanata in koncentracija olmesartana v plazmi narašča približno linearno z naraščajočim enkratnimi peroralnimi odmerki do približno 80 mg.

Hrana le minimalno vpliva na biološko uporabnost olmesartana, zato je medoksomilolmesartanat mogoče jemati s hrano ali brez nje.

Med spoloma niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki olmesartana.

Olmesartan je v veliki meri (99,7 %) vezan na beljakovine v plazmi, a možnost za klinično pomembne interakcije zaradi izpodrivanja z beljakovin med olmesartanom in drugimi sočasno uporabljenimi učinkovinami, ki so v veliki meri vezana nanje, je majhna (kar potrjuje odsotnost klinično pomembne interakcije med medoksomilolmesartanatom in varfarinom). Vezava olmesartana na krvne celice je zanemarljiva. Povprečni volumen distribucije po intravenski uporabi je majhen (16-29 l).

Presnova in izločanje:

Celotni plazemski očistek olmesartana je bil po navadi 1,3 l/uro (KV 19 %) in je bil razmeroma počasen v primerjavi z jetrnim pretokom krvi (približno 90 l/uro). Po enem peroralnem odmerku s ^{14}C označenega medoksomilolmesartanata se je 10-16 % aplicirane radioaktivnosti izločilo v urinu (velika večina v 24 urah po uporabi odmerka), preostanek radioaktivnosti pa v blatu. Na podlagi 25,6-odstotne sistemske uporabnosti je mogoče izračunati, da se absorbirani olmesartan odstrani z ledvičnim (približno 40 %) in hepatobiliarnim (približno 60 %) izločanjem. Vso najdeno radioaktivnost so identificirali kot olmesartan. Odkrili niso nobenega drugega pomembnega presnovka. Enterohepatično kroženje olmesartana je minimalno. Ker se velik delež olmesartana izloči biliarno, je njegova uporaba kontraindicirana pri bolnikih z biliarno obstrukcijo (glejte poglavje 4.3).

Terminalni eliminacijski razpolovni čas olmesartana po večkratni peroralni uporabi je bil med 10 in 15 ur. Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo po 2 do 5 dneh uporabe in po 14 dneh ponavljajoče se uporabe ni bilo opaznega dodatnega kopičenja. Ledvični očistek je bil približno 0,5-0,7 l/uro in ni bil odvisen od odmerka.

Amlodipin:

Absorpcija in porazdelitev:

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira in doseže najvišje vrednosti ravni v krvi med 6-12 ur po odmerku. Ocenjena absolutna biološka uporabnost nespremenjene spojine je od 64 do 80 %. Volumen porazdelitve je približno 20 l/kg. *In vitro* študije so pokazale, da je približno 97,5% amlodipina v krvnem obtoku vezanega na beljakovine v plazmi.

Na absorpcijo amlodipina ne vpliva sočasno zaužita hrana.

Presnova in izločanje:

Terminalni eliminacijski razpolovni čas iz plazme je od 35 do 50 ur, kar je v skladu odmerjanjem enkrat na dan.

Amlodipin se v jetrih v veliki meri presnovi v neaktivne presnovke, pri čemer se 10 % osnovne učinkovine in 60% presnovkov izloči v urinu.

Hidroklorotiazid:

Absorpcija in porazdelitev:

Po peroralni uporabi kombinacije medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida je mediani čas do največje koncentracije hidroklorotiazida od 1,5 do 2 uri po uporabi. Hidroklorotiazid je v 68 % vezan na beljakovine v plazmi in njegov navidezni volumen porazdelitve je 0,83-1,14 l/kg.

Presnova in izločanje:

Hidroklorotiazid se pri človeku ne presnavlja in se izloči skoraj izključno kot nespremenjena učinkovina v urinu. Približno 60 % peroralnega odmerka se v 48 urah izloči kot nespremenjena učinkovina. Ledvični očistek je približno 250-300 ml/min. Terminalni eliminacijski razpolovni čas hidroklorotiazida je od 10 do 15 ur.

Farmakokinetika v posebnih populacijah

Pediatrična populacija:

Evropska agencija za zdravila (EMA) je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Sevkar HCT za vse skupine pediatrične populacije pri esencialni hipertenziji.

Starejši:

Pri hipertenzivnih bolnikih je bila AUC olmesartana v stanju dinamičnega ravnovesja pri starejših bolnikih (starih 65-75 let) v primerjavi z mlajšo starostno skupino večja za približno 35 %, pri zelo starih bolnikih (starih ≥ 75 let) pa za približno 44 % (glejte poglavje 4.2).

To je morda vsaj deloma povezano s povprečnim zmanjšanjem delovanja ledvic v tej skupini bolnikov. Priporočena shema odmerjanja je pri starejših bolnikih enaka, previdnost pa je potrebna pri povečevanju odmerka.

Čas do največje koncentracije amlodipina v plazmi je pri starejših in mlajših preiskovancih podoben. Pri starejših bolnikih obstaja težnja k zmanjšanju očistka amlodipina; posledica je povečanje AUC in podaljšanje eliminacijskega razpolovnega časa. Povečanje AUC in podaljšanje eliminacijskega razpolovnega časa pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem sta bila takšna, kot je bilo pričakovano za starostno skupino bolnikov v tej študiji (glejte poglavje 4.4).

Omejeni podatki kažejo, da je sistemski očistek hidroklorotiazida pri zdravih in hipertenzivnih starejših osebah manjši kot pri mladih zdravih prostovoljcih.

Okvara ledvic:

V primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami je bila AUC olmesartana v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z blago okvaro ledvic za 62 % večja, z zmerno okvaro za 82 % večja in s hudo okvaro za 179 % večja (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri bolnikih, zdravljenih s hemodializo, farmakokinetika medoksomilolmesartanata ni raziskana.

Amlodipin se v veliki meri presnovi v neaktivne presnovke. Deset odstotkov se ga nespremenjenega izloči v urinu. Spremembe koncentracije amlodipina v plazmi ne korelirajo s stopnjo okvare ledvic. Pri teh bolnikih je mogoče amlodipin uporabljati v normalnem odmerku. Amlodipin se ne dializira.

Razpolovni čas hidroklorotiazida je pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic podaljšan.

Okvara jeter:

Po enkratni peroralni uporabi je AUC olmesartana pri bolnikih z blago okvaro jeter za 6 % večja, pri tistih z zmerno okvaro pa za 65 % večja kot pri ujemajočih se zdravih kontrolnih osebah. Nevezani delež olmesartana je 2 uri po odmerku pri zdravih preiskovancih 0,26 %, pri bolnikih z blago okvaro jeter 0,34 % in pri bolnikih z zmerno okvaro jeter 0,41 %.

Tudi po večkratnem odmerjanju pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je povprečna AUC olmesartana okrog 65 % večja kot pri ujemajočih se zdravih kontrolnih osebah. Povprečne vrednosti C_{max} olmesartana so pri bolnikih z okvaro jeter in zdravih osebah podobne. Medoksomilolmesartanata niso ocenili pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter so zelo omejeni. Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter imajo manjši očistek in daljši razpolovni čas amlodipina; posledica je povečanje AUC za približno 40-60 % (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara jeter ne vpliva pomembno na farmakokinetiko hidroklorotiazida.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kombinacija medoksomilolmesartanat/amlodipin/hidroklorotiazid

Študija toksičnosti ponavljajočih se odmerkov na podganah je pokazala, da kombinirana uporaba medoksomilolmesartanata, amlodipina in hidroklorotiazida ni niti povečala katerega od predhodno opisanih in obstoječih toksičnih učinkov posameznih učinkovin niti povzročila kakšnih novih toksičnih učinkov; toksikološko sinergističnih učinkov niso opazili.

Ker so varnostne značilnosti posameznih učinkovin v zdravilu Sevikar HCT dobro znane, dodatne študije mutagenosti, kancerogenosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja z zdravilom Sevikar HCT niso bile izvedene.

Medoksomilolmesartanat

V raziskavah kronične toksičnosti pri podganah in psih je medoksomilolmesartanat pokazal podobne učinke kot drugi antagonisti receptorjev AT₁ in zaviralci ACE: zvišanje sečnine in kreatinina, zmanjšanje mase srca, zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), histološke znake okvare ledvic (regeneracijske lezije ledvičnega epitela, zadebelitev bazalne membrane, razširitev tubulov). Ti neželeni učinki, ki jih povzroči farmakološko delovanje medoksomilolmesartanata, so se v predkliničnih preizkušanjih pojavili tudi po drugih antagonistih receptorjev AT₁ in zaviralcih ACE; zmanjšati jih je mogoče s sočasnim peroralnim dajanjem natrijevega klorida.

Tako kot za druge antagoniste receptorjev AT₁ so tudi za medoksomilolmesartanat ugotovili, da poveča incidenco prelomov kromosomov v celičnih kulturah *in vitro*, ne pa *in vivo*. Celotni podatki obsežnega programa testiranja genotoksičnosti kažejo, da so genotoksični učinki med klinično uporabo olmesartana zelo malo verjetni.

Medoksomilolmesartanat pri podganah in transgenskih miših ni bil kancerogen.

V študijah razmnoževanja na podganah medoksomilolmesartanat ni vplival na plodnost in ni pokazal znakov teratogenega delovanja. Tako kot pri drugih antagonistih angiotenzina II se je po izpostavljenosti samic-mater med pozno brejostjo in dojenjem zmanjšalo preživetje potomstva in opazili so razširitev ledvičnih mehov. Pri kuncih ni bilo znakov fetotoksičnosti.

Amlodipin

Škodljiv vpliv na sposobnost za razmnoževanje

Študije o vplivu na sposobnost za razmnoževanje na podganah in miših so pokazale zapoznele kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji kot je največji priporočen odmerek pri ljudeh, izražen v mg/kg.

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerku do 10 mg/kg/dan (8 kratni* največji priporočen odmerek 10 mg na mg/m² za človeka), niso opazili nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter zmanjšanje gostote sperme in števila zrelih spermatoidov ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so bile na dieti z amlodipinom dve leti, pri koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenih dokazov o kancerogenosti. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil za miši, vendar ne za podgane, blizu največjega odmerka, ki ga še prenašajo.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*Podatek temelji na bolnikih, ki tehtajo 50 kg

Hidroklorotiazid

Študije s hidroklorotiazidom so pokazale negotove izsledke glede genotoksičnih oz. kancerogenih učinkih v nekaterih eksperimentalnih modelih. Toda obsežne izkušnje s hidroklorotiazidom pri človeku doslej niso pokazale povezave med njegovo uporabo in večjim pojavljanjem neoplazem.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

- predgelirani koruzni škrob
- silicizirana mikrokristalna celuloza (mikrokristalna celuloza in koloidni brezvodni silicijev dioksid)
- premreženi natrijev karmelozat
- magnezijev stearat

Filmska obloga

- polivinilalkohol
- makrogol 3350
- smukec
- titanov dioksid (E 171)
- rumeni železov (III) oksid (E172)
- rdeči železov (III) oksid (E 172) (samo 20 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg filmsko obložene tablete)
- črni železov (II, III) oksid (E 172) (samo 20 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Laminiran pretisni omot iz poliamida/aluminija/polivinilklorida/aluminija.

Pakiranja s 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 10 x 28 in 10 x 30 filmsko obloženimi tabletami.

Pakiranja s perforiranimi pretisnimi omoti za enkratni odmerek z 10, 50 in 500 filmsko obloženimi tabletami.

30 cc plastenke iz HDPE, ki imajo polipropilenske, za otroke varne zaporce, obložene z "innerseal"-om in opremljene s silikagelskim sušilnim sredstvom.
Pakiranja s 7 in 30 filmsko obloženimi tabletami.

60 cc plastenke iz HDPE, ki imajo polipropilenske, za otroke varne zaporce, obložene z "innerseal"-om in opremljene s silikagelskim sušilnim sredstvom.
Pakiranja z 90 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

DAIICHI SANKYO EUROPE GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-1570/11 (20/5/12,5)

5363-I-1571/11 (40/5/12,5)

5363-I-1572/11 (40/10/12,5)

5363-I-1573/11 (40/5/25)

5363-I-1574/11 (40/10/25)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

29.8.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11.12.2012