

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sevikar HCT, 20 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane
Sevikar HCT, 40 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane
Sevikar HCT, 40 mg + 10 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane
Sevikar HCT, 40 mg + 5 mg + 25 mg, tabletki powlekane
Sevikar HCT, 40 mg + 10 mg + 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sevikar HCT, 20 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg olmesartanu medoksomilu, 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu) i 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

Sevikar HCT, 40 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu, 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu) i 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

Sevikar HCT, 40 mg + 10 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu, 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu) i 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

Sevikar HCT, 40 mg + 5 mg + 25 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu, 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu) i 25 mg hydrochlorotiazidu.

Sevikar HCT, 40 mg + 10 mg + 25 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu, 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu) i 25 mg hydrochlorotiazidu.

Substancje pomocnicze:
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Sevikar HCT, 20 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane:
Jasnopomarańczowa, okrągła, o średnicy 8 mm tabletki powlekana z oznaczeniem C51 po jednej stronie.

Sevikar HCT, 40 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane:
Jasnożółta, okrągła, o średnicy 9,5 mm tabletki powlekana z oznaczeniem C53 po jednej stronie.

Sevikar HCT, 40 mg + 10 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane:
Szaro-czerwona, okrągła, o średnicy 9,5 mm tabletki powlekana z oznaczeniem C55 po jednej stronie.

Sevikar HCT, 40 mg + 5 mg + 25 mg, tabletki powlekane:
Jasnożółta, owalna, o wymiarach 15 x 7 mm tabletki powlekana z oznaczeniem C54 po jednej stronie

Sevikar HCT, 40 mg + 10 mg + 25 mg, tabletki powlekane:
Szaro-czerwona, owalna, o wymiarach 15 x 7 mm tabletki powlekane z oznaczeniem C57 po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

Leczenie skojarzone

Produkt leczniczy Sevikar HCT jest wskazany u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane poprzez skojarzenie olmesartanu medoksomilu i amlodypiny przyjmowanych w produkcie dwuskładnikowym.

Leczenie zastępcze

Produkt leczniczy Sevikar HCT jest wskazany w leczeniu zastępczym u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane poprzez skojarzenie olmesartanu medoksomilu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu, przyjmowanych w produkcie dwuskładnikowym (olmesartan medoksomil i amlodypina lub olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd) i w produkcie jednoskładnikowym (hydrochlorotiazyd lub amlodypina).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Zalecana dawka produktu leczniczego Sevikar HCT to jedna tabletka na dobę.

Leczenie skojarzone

Sevikar HCT 20 mg + 5 mg + 12,5 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane poprzez skojarzenie 20 mg olmesartanu medoksomilu i 5 mg amlodypiny przyjmowanych w produkcie dwuskładnikowym.

Sevikar HCT 40 mg + 5 mg + 12,5 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane poprzez skojarzenie 40 mg olmesartanu medoksomilu i 5 mg amlodypiny przyjmowanych w produkcie dwuskładnikowym lub pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane poprzez stosowanie Sevikar HCT 20 mg + 5 mg + 12,5 mg.

Sevikar HCT 40 mg + 5 mg + 25 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane poprzez stosowanie Sevikar HCT 40 mg + 5 mg + 12,5 mg.

Sevikar HCT 40 mg + 10 mg + 12,5 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane poprzez skojarzenie 40 mg olmesartanu medoksomilu i 10 mg amlodypiny przyjmowanych w produkcie dwuskładnikowym lub poprzez stosowanie Sevikar HCT 40 mg + 5 mg + 12,5 mg.

Sevikar HCT 40 mg + 10 mg + 25 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane poprzez stosowanie Sevikar HCT 40 mg + 10 mg + 12,5 mg lub Sevikar HCT 40 mg + 5 mg + 25 mg .

Zaleca się stopniowe dostosowanie dawkowania poszczególnych substancji czynnych przed zmianą na skojarzenie trzyskładnikowe. Jeżeli jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć bezpośrednią zmianę leczenia z produktu złożonego o skojarzonym działaniu dwóch składników na leczenie produktem złożonym o skojarzonym działaniu trzech składników.

Leczenie zastępcze

Pacjenci z ustabilizowanym ciśnieniem tętniczym podczas przyjmowania stałych dawek olmesartanu medoksomilu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu podawanych w tym samym czasie w postaci produktu dwuskładnikowego (olmesartan medoksomil i amlodypina lub olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd) i produktu jednoskładnikowego (hydrochlorotiazyd lub amlodypina) mogą być przestawieni na produkt Sevika HCT zawierający te same dawki składników.

Maksymalna zalecana dawka Sevika HCT to 40 mg + 10 mg + 25 mg na dobę.

Sposób podawania:

Tabletkę należy połączyć popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody). Tabletki nie należy żuć i należy ją przyjmować codziennie o tej samej porze.

Produkt Sevika HCT można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

Osoby w podeszłym wieku (65 lat i więcej)

Zaleca się zachowanie ostrożności, w tym uważne monitorowanie ciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku, szczególnie podczas stosowania maksymalnej dawki Sevika HCT wynoszącej 40 mg + 10 mg + 25 mg na dobę.

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Sevika HCT u pacjentów w wieku 75 lat i starszych. Zaleca się szczególną ostrożność, w tym częstszą kontrolę ciśnienia tętniczego.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania olmesartanu medoksomilu w dawce 40 mg, u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30 – 60 ml/min) maksymalna dawka Sevika HCT to 20 mg + 5 mg + 12,5 mg na dobę.

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek zaleca się monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) stosowanie produktu leczniczego Sevika HCT jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3, 4.4, 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania Sevika HCT u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.4, 5.2).

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby maksymalna dawka Sevika HCT nie może być większa niż 20 mg + 5 mg + 12,5 mg raz na dobę. U pacjentów z niewydolnością wątroby, zaleca się ściśle monitorowanie ciśnienia tętniczego i czynności nerek.

Produktu leczniczego Sevika HCT nie wolno stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2), cholestazą lub niedrożnością dróg żółciowych (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sevika HCT u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny lub substancje będące pochodnymi sulfonamidu (hydrochlorotiazyd jest pochodną sulfonamidu) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).

Ciężka niewydolność nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia, hiponatremia i objawowa hiperurykemia.

Ciężka niewydolność wątroby, cholestaza i niedrożność dróg żółciowych (patrz punkt 5.2).

Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6).

Ze względu na zawartość amlodypiny przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Sevika HCT są również:

- wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny)
- ciężkie niedociśnienie
- zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia)
- niestabilna hemodynamicznie niewydolność serca po ostrym zawale serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z hipowolemią lub niedoborem sodu:

U pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) niedoborem sodu spowodowanymi podawaniem dużych dawek leków moczopędnych, ograniczeniem soli w diecie, biegunką lub wymiotami, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po przyjęciu pierwszej dawki. Zaleca się wyrównanie tych zaburzeń przed podaniem produktu leczniczego Sevika HCT lub ścisłą obserwacją lekarza podczas rozpoczynania leczenia.

Inne stany przebiegające z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron:

U pacjentów, u których napięcie mięśni naczyń krwionośnych i czynność nerek zależą głównie od działania układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie lekami wpływającymi na ten układ, wiąże się z ostrym niedociśnieniem tętniczym, azotemią, oligurią lub, rzadko, ostrą niewydolnością nerek.

Nadciśnienie nerkowo-naczyniowe:

Istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy prowadzącej do jedynej czynnej nerki, leczonych lekami wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Niewydolność nerek i stan po przeszczepieniu nerki:

Podczas stosowania produktu leczniczego Sevika HCT u pacjentów z niewydolnością nerek zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu i kreatyniny w surowicy.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) nie wolno stosować produktu leczniczego Sevika HCT (patrz punkty 4.2, 4.3, 5.2).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić azotemia związana ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych.

W przypadku nasilania się zaburzeń czynności nerek, konieczna jest ponowna ocena leczenia i ewentualne odstawienie leku moczopędnego.

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu leczniczego Sevika HCT u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki lub u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (tj. klirens kreatyniny < 12 ml/min).

Niewydolność wątroby:

U pacjentów z niewydolnością wątroby zwiększa się narażenie na amlodypinę i olmesartan medoksomil (patrz punkt 5.2).

Dodatkowo niewielkie zmiany równowagi płynów i elektrolitów występujące w czasie leczenia tiazydami mogą sprzyjać wystąpieniu śpiączki wątrobowej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby.

Należy zachować ostrożność podając Sevikar HCT pacjentom z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby.

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby dawka olmesartanu medoksomilu nie może być większa niż 20 mg (patrz punkt 4.2).

Stosowanie produktu leczniczego Sevikar HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, cholestazą i niedrożnością dróg żółciowych (patrz punkt 4.3).

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu:

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze stenozą aortalną lub mitralną, lub kardiomiopatią przerostową.

Pierwotny hiperaldosteronizm:

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem z reguły nie reagują na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sevikar HCT u tych pacjentów.

Wpływ na metabolizm i czynność wewnętrzwydzielniczą:

Leczenie tiazydami może prowadzić do pogorszenia tolerancji glukozy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczna modyfikacja dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.5). W czasie leczenia tiazydami utajona cukrzyca może przejść w jawną cukrzycę.

Zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów to znane działania niepożądane towarzyszące leczeniu tiazydowymi lekami moczopędnymi.

U niektórych pacjentów leczonych tiazydami może wystąpić hiperurykemia lub dna moczanowa.

Zaburzenia elektrolitowe:

Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, należy okresowo kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy krwi.

Tiazydy, także hydrochlorotiazyd, mogą prowadzić do zaburzenia równowagi wodnej lub elektrolitowej (w tym hipokaliemii, hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej). Objawy ostrzegające o zaburzeniach równowagi wodnej lub elektrolitowej to suchość błony śluzowej jamy ustnej, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, niepokój, ból lub kurcze mięśni, zmęczenie mięśni, niedociśnienie, skąpomocz, tachykardia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności lub wymioty (patrz punkt 4.8).

Największe ryzyko wystąpienia hipokaliemii dotyczy pacjentów z marskością wątroby, pacjentów z nasiloną diurezą, pacjentów otrzymujących drogą doustną niedostateczną ilość elektrolitów i pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami lub ACTH (patrz punkt 4.5).

Natomiast w związku z antagonistycznym działaniem olmesartanu medoksomilu, wchodzącego w skład produktu Sevikar HCT, na receptory angiotensyny II (AT_1), może wystąpić hiperkaliemia, szczególnie w przypadku współistniejącej niewydolności nerek i (lub) niewydolności serca i cukrzycy. Zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi u pacjentów należących do grupy ryzyka. Należy zachować ostrożność podczas podawania leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, substytutów soli zawierających potas oraz innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu w osoczu (np. heparyny) jednocześnie z produktem Sevikar HCT (patrz punkt 4.5).

Nie ma dowodów na to, że olmesartan medoksomil może zmniejszyć lub zapobiec wystąpieniu hiponatremii wywołanej lekami moczopędnymi. Niedobór chlorków jest przeważnie niewielki i zazwyczaj nie wymaga leczenia.

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować przejściowe i niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi, mimo braku rozpoznanych zaburzeń metabolizmu wapnia.

Przyczyną wystąpienia hiperkalcemii może być ukryta nadczynność przytarczyc. W tej sytuacji należy przerwać podawanie leku i przeprowadzić badanie czynności przytarczyc.

Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie magnezu wraz z moczem, co może prowadzić do hipomagnezмии.

W czasie upałów u pacjentów ze skłonnością do obrzęków może wystąpić hiponatremia z rozcieńczenia.

Lit:

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptorów angiotensyny II nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Sevika HCT i soli litu (patrz punkt 4.5).

Niewydolność serca:

U podatnych osób może dojść do zaburzeń czynności nerek w wyniku hamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron.

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) i antagonistami receptora angiotensyny wiąże się z występowaniem oligurii i (lub) postępującej azotemii oraz (rzadko) ostrej niewydolności nerek i (lub) zgonu.

W długoterminowym, kontrolowanym placebo badaniu (PRAISE-2) dotyczącym stosowania amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca III i IV stopnia wg skali NYHA o etiologii innej niż niedokrwienność, podawanie amlodypiny było związane ze zwiększeniem częstości występowania obrzęku płuc, mimo że nie odnotowano znaczącej różnicy w liczbie przypadków pogorszenia się niewydolności serca w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (patrz punkt 5.1).

Ciąża:

Nie należy rozpoczynać podawania antagonistów receptora angiotensyny II podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia antagonistami receptora angiotensyny II, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie antagonistów receptora angiotensyny II i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Dzieci i młodzież:

Sevika HCT nie jest wskazany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Nadwrażliwość na światło:

Odnotowano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią reakcje nadwrażliwości na światło podczas przyjmowania Sevika HCT, należy przerwać leczenie. Jeżeli ponowne podanie leku moczopędnego okaże się niezbędne, zaleca się ochronę skóry narażonej na słońce lub sztuczne promieniowanie UVA.

Inne:

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwiennością serca lub chorobą naczyniowo – mózgową może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar.

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą wystąpić u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie lub bez takiego wywiadu, ale są bardziej prawdopodobne u pacjentów z dodatnim wywiadem.

Opisywano zaostrzenie lub ujawnienie się układowego tocznia rumieniowatego podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych.

Podobnie jak w przypadku wszystkich innych antagonistów receptora angiotensyny II, działanie obniżające ciśnienie tętnicze olmesartanu może być słabsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, jednak skutek ten nie został zaobserwowany w jednym z trzech badań klinicznych prowadzonych z Sevikar HCT obejmujących pacjentów rasy czarnej (30%), patrz również punkt 5.1.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwe interakcje dotyczące produktu złożonego Sevikar HCT:

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Lit:

Podczas jednoczesnego podawania litu i inhibitorów konwertazy angiotensyny lub (rzadko) antagonistów receptora angiotensyny II obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz objawy toksyczności litu. Dodatkowo, klirens nerkowy litu zmniejsza się podczas podawania tiazydów i w związku z tym ryzyko zatrucia litem może rosnąć. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego Sevikar HCT i litu (patrz punkt 4.4). Jeśli stosowanie produktu leczniczego Sevikar HCT i litu okaże się niezbędne, zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Baklofen:

Może wystąpić nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ):

NLPZ (np. kwas acetylosalicylowy (> 3 g / dobę), inhibitory COX-2 i niewybiórcze NLPZ) mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie tiazydowych leków moczopędnych i antagonistów receptora angiotensyny II.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podawanie antagonistów receptora angiotensyny II i leków, które hamują cyklooksygenazę może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek z możliwością wystąpienia ostrej niewydolności nerek, która jest zwykle odwracalna. Dlatego takie skojarzenie należy podawać ostrożnie, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz rozważyć ocenę czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo w późniejszym czasie.

Jednoczesne stosowanie wymagające wzięcia pod uwagę

Amifostyna:

Może wystąpić nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe:

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze produktu leczniczego Sevikar HCT może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Alkohol, barbiturany, opioidy lub leki przeciwdepresyjne:

Może wystąpić nasilenie niedociśnienia ortostatycznego.

Możliwe interakcje dotyczące olmesartanu medoksomilu:

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu:

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, substytutów soli zawierających potas lub innych leków (np. heparyna, inhibitory ACE) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4). W przypadku stosowania leków, które wpływają na stężenie potasu w skojarzeniu z Sevikar HCT, należy monitorować stężenie potasu w surowicy krwi.

Dodatkowe informacje

Po leczeniu preparatami zobojętniającymi kwas żołądkowy (wodorotlenek glinowo-magnezowy) obserwowano niewielkie zmniejszenie biodostępności olmesartanu.

Olmesartan medoksomil nie wywiera istotnego wpływu na farmakokinetykę ani farmakodynamikę warfaryny, ani na farmakokinetykę digoksyny.

Jednoczesne podawanie olmesartanu medoksomilu z prawastatyną u zdrowych osobników nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę żadnego z leków.

Olmesartan nie wywierał istotnego klinicznie hamującego wpływu na enzymy cytochromu P450 u ludzi: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 ani 3A4 w badaniach *in vitro* oraz nie wywierał wpływu lub w nieznacznym stopniu indukował aktywność cytochromu P450 u szczura. Z tego powodu nie należy oczekiwać żadnych istotnych klinicznie interakcji pomiędzy olmesartanem a lekami metabolizowanymi przez powyższe enzymy cytochromu P450.

Możliwe interakcje dotyczące amlodypiny:

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4:

Podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorem CYP3A4 erytromycyną u młodych pacjentów i diltiazemem u pacjentów w podeszłym wieku, stężenie amlodypiny w osoczu zwiększyło się odpowiednio o 22% i 50%. Jednak znaczenie klinicznej tej obserwacji jest niepewne. Nie można wykluczyć, że silne inhibitory CYP3A4 (tj. ketokonazol, itraconazol, rytonawir) mogą zwiększać stężenie amlodypiny w osoczu w większym stopniu niż diltiazem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania amlodypiny z inhibitorami CYP3A4. Jednak nie odnotowano działań niepożądanych związanych z tego rodzaju interakcjami.

Leki indukujące CYP3A4:

Brak dostępnych danych odnośnie wpływu leków indukujących CYP3A4 na amlodypinę. Jednoczesne ich stosowanie (tj. ryfampicyna, *Hypericum perforatum*) może zmniejszać stężenie amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania amlodypiny z lekami indukującymi CYP3A4.

W badaniach klinicznych interakcji sok grejpfrutowy, cymetydyna, glin/magnez (leki zobojętniające kwas solny) i sildenafil nie wpływały na farmakokinetykę amlodypiny.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze amlodypiny sumuje się z działaniem obniżającym ciśnienie tętnicze innych leków przeciwnadciśnieniowych.

W badaniach klinicznych interakcji amlodypina nie wpływała na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny, etanolu (alkohol), warfaryny lub cyklosporyny.

Brak wpływu amlodypiny na wyniki badań diagnostycznych.

Możliwe interakcje dotyczące hydrochlorotiazydu

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu:

Utrata potasu powodowana przez hydrochlorotiazyd (patrz punkt 4.4) może zostać nasilona przez jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych prowadzących do utraty potasu i hipokaliemii (np. inne leki moczopędne powodujące zwiększone wydalenie potasu, leki przeczyszczające, kortykosteroidy, ACTH, amfoterycyna, karbenoksolon, sól sodowa penicyliny G lub pochodne kwasu salicylowego). W związku z tym ich jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Sole wapnia:

Tiazydowe leki moczopędne mogą prowadzić do zwiększenia stężenia wapnia w surowicy krwi ze względu na jego zmniejszone wydalenie. Jeżeli istnieje konieczność stosowania suplementacji wapnia, należy kontrolować jego stężenie w surowicy krwi pacjenta i odpowiednio do wyniku modyfikować dawkę wapnia.

Żywiec - kolestiramina i kolestypol:

W obecności żywic jonowymiennych wchłanianie hydrochlorotiazydu jest zaburzone.

Glikozydy naparstnicy:

Hipokaliemia lub hipomagnezemia spowodowana działaniem hydrochlorotiazydu może sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytmu serca wywołanych przez glikozydy naparstnicy.

Produkty lecznicze, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi:

Okresowa kontrola stężenia potasu we krwi i badanie EKG zalecane jest podczas podawania produktu Sevika HCT z lekami, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu we krwi (np. glikozydy naparstnicy i leki przeciwaritmiczne) oraz z następującymi lekami mogącymi wywołać częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes* (w tym niektóre leki przeciwaritmiczne), ponieważ hipokaliemia jest czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*:

- leki przeciwaritmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid).
- leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid).
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol).
- inne (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna IV, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina IV).

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna):

Hydrochlorotiazyd może nasilać działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających.

Leki o działaniu przeciwcholinolitycznym (np. atropina, biperyden):

Zwiększenie dostępności biologicznej tiazydowych leków moczopędnych przez zwolnienie motoryki jelit oraz szybkości opróżniania żołądka.

Leki przeciwcukrzycowe (doustne i insulina):

Leczenie tiazydem może wpływać na tolerancję glukozy. Konieczna może okazać się modyfikacja dawki leku przeciwcukrzycowego (patrz punkt 4.4).

Metformina:

Metforminę należy stosować ostrożnie ze względu na ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej wywołanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

Beta-adrenolityki i diazoksyd:

Tiazydy mogą nasilać hiperglikemizujące działanie beta-adrenolityków i diazoksydu.

Aminy presyjne (np. noradrenalina):

Działanie amin presyjnych może być osłabione.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfinpirazon i allopurynol):

Może być konieczne dostosowanie dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi. Konieczne może być zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie tiazydu może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Amantadyna:

Tiazydy mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych powodowanych przez amantadynę.

Leki o działaniu cytotoksycznym (np. cyklofosfamid, metotreksat):

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych przez nerki i nasilać ich działanie mielosupresyjne.

Salicylany:

W przypadku stosowania dużych dawek salicylanów hydrochlorotiazyd może nasilać toksyczne działanie salicylanów na ośrodkowy układ nerwowy.

Metylodopa:

Opisywano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej po jednoczesnym stosowaniu hydrochlorotiazydu i metylodopy.

Cyklosporyna:

Jednoczesne podawanie cyklosporyny może zwiększyć ryzyko hiperurykemii i powikłań o typie dny moczanowej.

Tetracykliny:

Jednoczesne podawanie tetracyklin i tiazydów zwiększa ryzyko wzrostu stężenia mocznika w osoczu krwi spowodowanego przez tetracykliny. Ta interakcja prawdopodobnie nie dotyczy doksykliny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Przyjmowanie produktu leczniczego Sevika HCT jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4). Ze względu na wpływ poszczególnych składników produktu złożonego na ciążę, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sevika HCT w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4).

Olmesartan medoksomil

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3. i 4.4).

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka odnośnie antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRAs), podobne ryzyko może dotyczyć tej grupy produktów leczniczych. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRAs, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie AIIRAs i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na AIIRAs w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia). (Patrz punkt 5.3).

Jeśli narażenie na AIIRAs wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały AIIRAs należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania hydrochlorotiazydu podczas ciąży, szczególnie podczas pierwszego trymestru. Badania na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu, jego stosowanie podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży może zaburzać płodowo - łożyskowy przepływ krwi oraz może powodować u płodu i noworodka objawy, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w leczeniu obrzęków ciążowych, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego, ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich sytuacji, gdy inne leczenie nie może być stosowane.

Amlodypina

Dane uzyskane na podstawie ograniczonej liczby przypadków narażenia w ciąży nie wskazują, aby amlodypina lub inni antagoniści wapnia wywierali szkodliwy wpływ na zdrowie płodu. Istnieje jednak ryzyko wydłużenia czasu porodu.

Laktacja

Ze względu na brak danych odnośnie stosowania produktu leczniczego Sevika HCT podczas karmienia piersią nie zaleca się jego stosowania i zaleca się podawanie innych preparatów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania, zwłaszcza podczas karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

Olmesartan przenika do mleka karmiących samic szczurów. Nie wiadomo natomiast czy olmesartan przenika do mleka kobiecego. Nie wiadomo czy amlodypina przenika do mleka kobiecego. Antagoniści wapnia typu dihydropirydyny przenikają do mleka kobiecego. Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkiej ilości. Duże dawki tiazydowych leków moczopędnych wywołując intensywną diurezę mogą zahamować wytwarzanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu Sevika HCT w okresie karmienia piersią. Jeżeli podczas karmienia piersią stosuje się produkt Sevika HCT dawka powinna być tak mała jak to możliwe.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak pamiętać, że u pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe mogą sporadycznie występować zawroty głowy, ból głowy, nudności lub zmęczenie, a te objawy mogą zaburzać zdolność reakcji.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Sevika HCT ustalano w badaniach klinicznych z udziałem 7826 pacjentów otrzymujących olmesartan medoksomil w skojarzeniu z amlodypiną i hydrochlorotiazdem.

Działania niepożądane produktu Sevika HCT zaobserwowane podczas badań klinicznych, badań bezpieczeństwa stosowania po pierwszym wprowadzeniu do obrotu i monitorowania spontanicznego oraz działania niepożądane pojedynczych substancji: olmesartanu medoksomilu, amlodypiny i hydrochlorotiazdu zostały przedstawione w tabeli 1 na podstawie określonego profilu bezpieczeństwa tych substancji.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie leczenia produktem Sevika HCT są obrzęki obwodowe, ból głowy i zawroty głowy.

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Przegląd działań niepożądanych dla produktu Sevika HCT i dla pojedynczych substancji.

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania			
		Sevika HCT	Olmesartan	Amlodypina	Hydrochlorotiazyd
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Często			
	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Często			
	Zakażenie układu moczowego	Często	Często		
	Zapalenie ślinianek				Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia			Bardzo rzadko	Rzadko
	Małopłytkowość		Niezbyt często	Bardzo rzadko	Rzadko

	Zahamowanie czynności szpiku kostnego				Rzadko
	Neutropenia/agranulocytoza,				Rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna				Rzadko
	Niedokrwistość aplastyczna				Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktyczne		Niezbyt często		
	Nadwrażliwość na lek			Bardzo rzadko	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkaliemia	Niezbyt często	Rzadko		
	Hipokaliemia	Niezbyt często			Często
	Anoreksja				Niezbyt często
	Glikozuria				Często
	Hiperkalcemia				Często
	Hiperglikemia			Bardzo rzadko	Często
	Hipomagnezemia				Często
	Hiponatremia				Często
	Hipochloremia				Często
	Hipertriglicerydemia		Często		Bardzo często
	Hipercholesterolemia				Bardzo często
	Hiperurykemia		Często		Bardzo często
	Zasadowica hipochloremiczna				Bardzo rzadko
	Hiperamylazemia				Często
Zaburzenia psychiczne	Splątanie			Rzadko	Często
	Depresja			Niezbyt często	Rzadko
	Apatia				Rzadko
	Drażliwość			Niezbyt często	
	Niepokój				Rzadko
	Zmiany nastroju (w tym lęk)			Niezbyt często	
	Zaburzenia snu (w tym bezsenność)			Niezbyt często	Rzadko

Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często	Często	Często	Często
	Ból głowy	Często	Często	Często	Rzadko
	Zawroty głowy ortostatyczne	Niezbyt często			
	Stan przedomdleniowy	Niezbyt często			
	Zaburzenia smaku			Niezbyt często	
	Zwiększenie napięcia mięśni			Bardzo rzadko	
	Osłabienie czucia			Niezbyt często	
	Parestezja			Niezbyt często	Rzadko
	Neuropatia obwodowa			Bardzo rzadko	
	Senność			Często	
	Omdlenie			Niezbyt często	
	Drgawki				Rzadko
	Utrata apetytu				Niezbyt często
	Drżenie			Niezbyt często	
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia (w tym widzenie podwójne, niewyraźne widzenie)			Niezbyt często	Rzadko
	Zmniejszone wytwarzanie łez				Rzadko
	Pogorszenie krótkowzroczności				Niezbyt często
	Widzenie na żółto				Rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Niezbyt często	Niezbyt często		Rzadko
	Szum w uszach			Niezbyt często	
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Często		Niezbyt często	
	Tachykardia	Niezbyt często			
	Zawał mięśnia sercowego			Bardzo rzadko	
	Arytmia (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)			Bardzo rzadko	Rzadko
	Dławica piersiowa		Niezbyt często	Niezbyt często	
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie	Często	Rzadko	Niezbyt często	
	Zaczerwienienie	Niezbyt często		Często	

	Niedociśnienie ortostatyczne				Niezbyt często
	Zapalenie naczyń krwionośnych (w tym martwicze zapalenie naczyń)			Bardzo rzadko	Rzadko
	Zakrzepica				Rzadko
	Zatorowość				Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Niezbyt często	Często	Bardzo rzadko	
	Zapalenie oskrzeli		Często		
	Duszność			Niezbyt często	Rzadko
	Zapalenie gardła		Często		
	Nieżyt błony śluzowej nosa		Często	Niezbyt często	
	Ciężkie śródmiąższowe zapalenie płuc				Rzadko
	Niewydolność oddechowa				Niezbyt często
	Obrzęk płuc				Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często	Często		Często
	Nudności	Często	Często	Często	Często
	Zaparcie	Często			Często
	Uczucie suchości w jamie ustnej	Niezbyt często		Niezbyt często	
	Ból brzucha		Często	Często	Często
	Zaburzenia jelitowe (w tym biegunka i zaparcie)			Niezbyt często	
	Wzdęcie				Często
	Niestrawność		Często	Niezbyt często	
	Nieżyt żołądka			Bardzo rzadko	
	Podrażnienie żołądka				Często
	Zapalenie żołądka i jelit		Często		
	Rozrost dziąseł			Bardzo rzadko	
	Porażenna niedrożność jelit				Bardzo rzadko
	Zapalenie trzustki			Bardzo rzadko	Rzadko
	Wymioty		Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby			Bardzo rzadko	
	Żółtaczką (wewnątrzwątrobową żółtaczką cholestatyczną)			Bardzo rzadko	Rzadko
	Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego				Rzadko

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie			Niezbyt często	
	Obrzęk naczynioruchowy		Rzadko	Bardzo rzadko	
	Alergiczne zapalenie skóry		Niezbyt często		
	Rumień wielopostaciowy			Bardzo rzadko	
	Rumień				Niezbyt często
	Reakcje o typie toczenia rumieniowatego skórno				Rzadko
	Osutka		Niezbyt często	Niezbyt często	
	Złuszcające zapalenie skóry			Bardzo rzadko	
	Zwiększona potliwość			Niezbyt często	
	Nadwrażliwość na światło			Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Świąd		Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Plamica			Niezbyt często	Niezbyt często
	Obrzęk Quinckego			Bardzo rzadko	
	Wysypka		Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Reaktywacja toczenia rumieniowatego skórno				Rzadko
	Toksyczna martwica naskórka				Rzadko
	Przebarwienie skóry			Niezbyt często	
	Zespół Stevensa-Johnsona			Bardzo rzadko	
	Pokrzywka		Niezbyt często	Bardzo rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej	Skurcze mięśni	Często	Rzadko	Niezbyt często	
	Obrzęk stawów	Często			
	Oslabienie mięśni	Niezbyt często			Rzadko
	Obrzęki kostek			Często	
	Bóle stawów			Niezbyt często	
	Zapalenie stawów		Często		
	Ból pleców		Często	Niezbyt często	
	Niedowład				Rzadko
	Ból mięśni		Niezbyt często	Niezbyt często	

	Bóle kostne		Często		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstomocz	Często		Niezbyt często	
	Ostra niewydolność nerek		Rzadko		
	Krwiomocz		Często		
	Zaburzenia oddawania moczu			Niezbyt często	
	Oddawanie moczu w nocy			Niezbyt często	
	Śródmiąższowe zapalenie nerek				Rzadko
	Niewydolność nerek		Rzadko		Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji/impotencja	Niezbyt często		Niezbyt często	Niezbyt często
	Ginekomastia			Niezbyt często	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Często	Niezbyt często	Niezbyt często	
	Obrzęki obwodowe	Często	Często		
	Zmęczenie	Często	Często	Często	
	Ból w klatce piersiowej		Często	Niezbyt często	
	Gorączka				Rzadko
	Objawy grypopodobne		Często		
	Letarg		Rzadko		
	Złe samopoczucie		Niezbyt często	Niezbyt często	
	Obrzęk			Często	
	Ból		Często	Niezbyt często	
	Obrzęk twarzy		Niezbyt często		
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia kreatyniny w krwi	Często	Rzadko		Często
	Zwiększenie stężenia mocznika w krwi	Często	Często		Często
	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego w krwi	Często			
	Zmniejszenie stężenia potasu w krwi	Niezbyt często			
	Zwiększenie stężenia transferazy gamma-glutamylowej	Niezbyt często			
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często			
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często			
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		Często	Bardzo rzadko (zwykle	

				współistnieje z cholestazą)	
	Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej w krwi		Często		
	Spadek wagi ciała			Niezbyt często	
	Przyrost wagi ciała			Niezbyt często	

Odnotowano pojedyncze przypadki rabdomiolizy u pacjentów przyjmujących jednocześnie antagonistów receptora angiotensyny II.

Poniżej wymieniono działania niepożądane odnotowane podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu na rynek, dotyczące skojarzenia olmesartanu medoksomilu z amlodypiną w stałych dawkach, których nie wykazano dla leku Sevika HCT, ani też olmesartanu medoksomilu lub amlodypiny stosowanych w monoterapii lub odnotowane w większej częstotliwości dla skojarzenia dwuskładnikowego (Tabela 2):

Tabela 2: Skojarzenie olmesartanu medoksomilu i amlodypiny		
Klasyfikacja układowo - narządowa	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość na lek
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Ból w nadbrzuszu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Oslabienie libido
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Obrzęk ciastowaty
	Niezbyt często	Letarg

Poniżej wymieniono działania niepożądane odnotowane podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu na rynek, dotyczące skojarzenia olmesartanu medoksomilu z hydrochlorotiazylem w stałych dawkach, których nie wykazano dla leku Sevika HCT, ani też olmesartanu medoksomilu lub hydrochlorotiazylu stosowanych w monoterapii lub odnotowane w większej częstotliwości dla skojarzenia dwuskładnikowego (Tabela 3):

Tabela 3: Skojarzenie olmesartanu medoksomilu i hydrochlorotiazylu		
Klasyfikacja układowo - narządowa	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko	Zaburzenia przytomności (w tym utrata przytomności)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	Niezbyt często	Wyprysk
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Bóle kończyn
Badania diagnostyczne	Rzadko	Niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Maksymalna dawka Sevikar HCT to 40 mg + 10 mg + 25 mg na dobę. Brak doświadczeń dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Sevikar HCT u ludzi. Najbardziej prawdopodobny skutek przedawkowania produktu leczniczego Sevikar HCT to niedociśnienie.

Najbardziej prawdopodobne skutki przedawkowania olmesartanu medoksomilu, to niedociśnienie i tachykardia, natomiast bradykardia może wystąpić w przypadku stymulacji układu przywspółczulnego (nerw błędny).

Można oczekiwać, że przedawkowanie amlodypiny może prowadzić do nadmiernego rozszerzenia naczyń obwodowych ze znacznym niedociśnieniem i prawdopodobnie tachykardią odruchową. Odnotowano znaczne i potencjalnie długo trwające niedociśnienie, w tym również wstrząs zakończony zgonem.

Przedawkowanie hydrochlorotiazydu jest związane z utratą elektrolitów (hipokaliemią, hipochloremią) i odwodnieniem, będącymi wynikiem nadmiernej diurezy.

Najczęstsze objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania to nudności i senność.

Hipokaliemia może prowadzić do kurczów mięśni i (lub) nasilenia zaburzenia rytmu serca związanych z jednoczesnym stosowaniem glikozydów naparstnicy lub niektórych leków przeciwartmicyjnych.

Leczenie:

W przypadku przedawkowania produktu leczniczego Sevikar HCT leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od zażycia leku i nasilenia objawów.

Jeśli przyjęcie produktu leczniczego nastąpiło niedawno, można rozważać płukanie żołądka.

Wykazano, że podanie węgla aktywowanego bezpośrednio lub nie dłużej niż w ciągu 2 godzin od przyjęcia amlodypiny w sposób istotny zmniejsza u osób zdrowych stopień wchłaniania amlodypiny.

Klinicznie znaczące niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem produktu leczniczego Sevikar HCT wymaga aktywnego podtrzymywania układu sercowo-naczyniowego, w tym ścisłego monitorowania czynności serca i płuc, ułożenia pacjenta w pozycji leżącej z uniesionymi kończynami oraz kontrolowania objętości płynów i ilości oddawanego moczu. W przywróceniu napięcia naczyń i ciśnienia tętniczego przydatny może być lek zwężający naczynia, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego stosowania. Aby odwrócić skutki blokady kanałów wapniowych korzystne może być dożylne podanie glukonianu wapnia.

Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i szybko uzupełnić niedobory soli i płynów wewnątrznaczyniowych.

Ponieważ amlodypina wiąże się w dużym stopniu z białkami, dializa nie wydaje się być skuteczna. Możliwość usuwania olmesartanu lub hydrochlorotiazydu przez dializę nie jest znana.

Nie ustalono stopnia usuwania olmesartanu i hydrochlorotiazydu przez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści angiotensyny II, antagoniści wapnia, leki moczopędne
Kod ATC: C09DX03

Sevikar HCT jest produktem leczniczym będącym skojarzeniem antagonisty receptora angiotensyny II, olmesartanu medoksomilu, antagonisty wapnia, amlodypiny bezylanu oraz tiazydowego leku moczopędnego, hydrochlorotiazydu. Skojarzenie tych substancji czynnych ma dodatkowe działanie przeciwnadciśnieniowe i obniża ciśnienie tętnicze w większym stopniu niż każda z substancji czynnych z osobna.

Olmesartan medoksomil jest wybiórczym antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT₁), wykazującym aktywność po podaniu doustnym. Angiotensyna II jest podstawowym hormonem o działaniu naczyniowym w układzie renina-angiotensyna-aldosteron i odgrywa istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia. Działania angiotensyny II obejmują skurcz naczyń krwionośnych, pobudzenie wytwarzania i uwalniania aldosteronu, pobudzenie pracy serca i wchłanianie zwrotne sodu w nerkach. Olmesartan blokuje działanie angiotensyny II, zależne od pobudzenia receptora AT₁ (skurcz naczyń krwionośnych i wydzielanie aldosteronu), w tkankach mięśni gładkich i nadnerczy. Działanie olmesartanu jest niezależne od źródła i szlaku produkcji angiotensyny II. Wybiórczy antagonizm olmesartanu do receptorów angiotensyny II (AT₁) prowadzi do wzrostu w osoczu stężenia reniny i angiotensyny I i II oraz niewielkiego spadku osoczowego stężenia aldosteronu.

W leczeniu nadciśnienia olmesartan medoksomil prowadzi do zależnego od dawki, długotrwałego obniżenia tętniczego ciśnienia krwi. Nie ma dowodów na występowanie niedociśnienia po podaniu pierwszej dawki leku, tachyfilaksji podczas długotrwałego leczenia oraz nadciśnienia z odbicia po nagłym zaprzestaniu leczenia.

Olmesartan medoksomil podawany raz na dobę zapewnia skuteczne i stabilne obniżenie ciśnienia tętniczego przez 24 godziny. Podawanie olmesartanu medoksomilu raz na dobę prowadziło do podobnego obniżenia ciśnienia krwi jak podawanie tej samej całkowitej dawki, w dawkach podzielonych, dwa razy na dobę.

Podczas ciągłego leczenia, maksymalne obniżenie ciśnienia krwi następuje po 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, aczkolwiek istotne działanie obniżające ciśnienie tętnicze zaznacza się już po 2 tygodniach leczenia.

Wpływ olmesartanu medoksomilu na śmiertelność i zachorowalność nie jest jeszcze znany.

Amlodypina jako substancja czynna produktu leczniczego Sevikar HCT jest antagonistą wapnia, hamującym przezbłonowy napływ jonów poprzez kanały typu L zależne od potencjału do serca i mięśni gładkich. Dane eksperymentalne wykazują, że amlodypina wiąże się zarówno z miejscami wiązania dihydropirydynowymi i poza-dihydropirydynowymi. Amlodypina jest stosunkowo naczynio-selektywna i oddziałuje silniej na komórki mięśni gładkich naczyń niż na komórki mięśnia sercowego. Przeciwnadciśnieniowe działanie amlodypiny polega na bezpośrednim działaniu rozkurczającym na mięśnie gładkie tętnic, co prowadzi do obniżenia oporu obwodowego, a tym samym – ciśnienia krwi.

U pacjentów z nadciśnieniem amlodypina powoduje długotrwałe, zależne od dawki obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Brak jest udokumentowanych przypadków niedociśnienia przy podaniu pierwszej dawki, tachyfilaksji podczas długotrwałego leczenia lub powrotu nadciśnienia przy nagłym przerwaniu leczenia.

Po podaniu dawek terapeutycznych pacjentom z nadciśnieniem amlodypina powoduje skuteczne obniżenie ciśnienia krwi w pozycji leżącej, siedzącej i stojącej. Długotrwałe stosowanie amlodypiny nie wiąże się z istotnymi zmianami częstości akcji serca lub stężenia katecholamin w osoczu krwi. U pacjentów z nadciśnieniem z zachowaną prawidłową funkcją nerek amlodypina w dawkach terapeutycznych obniża opór naczyniowy w nerkach i podwyższa poziom filtracji kłębuszkowej i efektywny przepływ plazmy przez nerki bez zmiany frakcji filtracji bądź białkomoczu.

W badaniach hemodynamicznych z udziałem pacjentów z niewydolnością serca, jak również w badaniach klinicznych opartych na testach wysiłkowych pacjentów z niewydolnością serca klasy NYHA II-IV, stwierdzono, że amlodypina nie powoduje pogorszenia klinicznego mierzonego tolerancją na wysiłek, frakcją wyrzutu lewej komory oraz oznakami i objawami klinicznymi.

W badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE) mającym na celu ocenę pacjentów z niewydolnością serca klasy NYHA III-IV, leczonych digoksyną, lekami moczopędnymi i inhibitorami ACE, wykazano, że amlodypina nie powoduje wzrostu ryzyka śmierci ani łącznego ryzyka śmiertelności i chorobowości u pacjentów z niewydolnością serca.

Przedłużone, długoterminowe badanie kontrolne placebo (PRAISE 2) wykazało, że amlodypina nie ma wpływu na śmiertelność ogólną i na tle sercowo-naczyniowym u pacjentów z niewydolnością serca klasy III-IV bez objawów klinicznych, pochodzenia innego niż niedokrwienie, leczonych stałą dawką inhibitorów ACE, digoksyną, lekami moczopędnymi i amlodypiną. W tym badaniu leczenie amlodypiną było powiązane ze wzrostem obrzęku płucnego, choć niekoniecznie z nasileniem objawów.

Hydrochlorotiazyd jest tiazydowym lekiem moczopędnym. Mechanizm hipotensyjnego działania tiazydowych leków moczopędnych nie jest do końca poznany. Tiazydy wpływają na mechanizm reabsorpcji elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorku w przybliżeniu w równoważnych ilościach. Działanie moczopędne hydrochlorotiazydu prowadzi do zmniejszenia objętości osocza, wzrostu aktywności reniny w osoczu i wzrostu wydzielania aldosteronu, a w konsekwencji zwiększonej utraty potasu i wodorowęglanów z moczem i spadku stężenia potasu w surowicy krwi. W oddziaływaniu renina aldosteron pośredniczy angiotensyna II i dlatego łączne podawanie antagonisty receptora angiotensyny II prowadzi do odwrócenia utraty potasu związanej z tiazydowymi lekami moczopędnymi. W przypadku hydrochlorotiazydu początek działania moczopędnego występuje po około 2 godzinach od podania leku, maksymalny efekt po około 4 godzinach, natomiast jego działanie utrzymuje się przez około 6-12 godzin.

Badania epidemiologiczne wykazały, że długoterminowa monoterapia hydrochlorotiazydem zmniejsza ryzyko umieralności i chorobowości sercowo-naczyniowej.

Wyniki badań klinicznych

W 12-tygodniowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym dwie równoległe grupy pacjentów na 2492 pacjentach (67% osób rasy kaukaskiej) wykazano, że leczenie dawką 40 mg + 10 mg + 25 mg produktu leczniczego Sevika HCT powodowało znacznie większe obniżenie ciśnienia rozkurczowego i skurczowego niż leczenie preparatem dwuskładnikowym odpowiednio w dawkach 40 mg olmesartanu medoksomilu + 10 mg amlodypiny, 40 mg olmesartanu medoksomilu + 25 hydrochlorotiazydu i 10 mg amlodypiny + 25 mg hydrochlorotiazydu.

W ciągu 2 pierwszych tygodni leczenia, produkt leczniczy Sevika HCT w porównaniu z analogicznymi preparatami dwuskładnikowymi obniżał rozkurczowe ciśnienie tętnicze w pozycji siedzącej o dodatkowe 3,8/6,7 mmHg oraz obniżał skurczowe ciśnienie tętnicze w pozycji siedzącej o dodatkowe 7,1/9,6 mmHg.

Wskaźnik pacjentów osiągających docelowy poziom ciśnienia krwi (< 140/90 mmHg dla pacjentów nie chorujących na cukrzycę, oraz < 130/80 mmHg dla pacjentów z cukrzycą) wynosił w 12 tygodniu odpowiednio od 34,9% do 46,6% dla grup leczonych preparatem dwuskładnikowym oraz do 64,3% dla produktu leczniczego Sevika HCT 40 mg + 10 mg + 25 mg.

W drugim badaniu randomizowanym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby obejmującym dwie równoległe grupy pacjentów, w badaniu na 2690 pacjentach (99,9% osób rasy kaukaskiej) wykazano, że leczenie produktem leczniczym Sevika 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) powodowało znacznie większe obniżenie ciśnienia rozkurczowego i skurczowego w porównaniu do preparatów

dwuskładnikowych odpowiednio w dawkach 20 mg olmesartanu medoksomilu + 5 mg amlodypiny, 40 mg olmesartanu medoksomilu + 5 mg amlodypiny i 40 mg olmesartanu medoksomilu + 10 mg amlodypiny, po 10 tygodniach leczenia.

Produkt leczniczy Sevika HCT w porównaniu z odpowiednimi preparatami dwuskładnikowymi obniżał rozkurczowe ciśnienie tętnicze w pozycji siedzącej o dodatkowe 1.3/1.9 mmHg oraz obniżał skurczowe ciśnienie tętnicze w pozycji siedzącej o dodatkowe 2.7/4.9 mmHg.

Wskaźnik pacjentów osiągających docelowy poziom ciśnienia krwi (< 140/90 mmHg dla pacjentów nie chorujących na cukrzycę, oraz < 130/80 mmHg dla pacjentów z cukrzycą) wynosił w 10 tygodniu odpowiednio od 42,7% do 49,6% dla grup leczonych preparatem dwuskładnikowym oraz od 52,4% do 58,8% dla produktu leczniczego Sevika HCT.

W randomizowanym badaniu skojarzonym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby na 808 pacjentach (99,9% osób rasy kaukaskiej), u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po 8 tygodniach leczenia skojarzeniem 40 mg olmesartanu medoksomilu i 10 mg amlodypiny przyjmowanych w produkcie dwuskładnikowym, wykazano, że leczenie produktem Sevika HCT powodowało obniżenie ciśnienia tętniczego w pozycji siedzącej o dodatkowe 1,8/1.0 mmHg podczas podawania Sevika HCT 40 mg + 10 mg + 12,5 mg oraz statystycznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego w pozycji siedzącej o dodatkowe 3.6/2.8 mmHg podczas podawania Sevika HCT 40 mg + 10 mg + 25 mg w porównaniu do preparatu dwuskładnikowego w dawce 40 mg olmesartanu medoksomilu + 10 mg amlodypiny.

Wykazano, że leczenie produktem Sevika HCT 40 mg + 10 mg + 25 mg w skojarzeniu trzyskładnikowym powodowało obniżenie ciśnienia tętniczego u statystycznie znacznie większej liczby badanych w porównaniu do leczenia preparatem dwuskładnikowym zawierającym 40 mg olmesartanu medoksomilu + 10 mg amlodypiny (41,3% vs 24,2%), natomiast leczenie produktem Sevika HCT 40 mg + 10 mg + 12,5 mg w skojarzeniu trzyskładnikowym powodowało obniżenie ciśnienia tętniczego u większej liczby badanych w porównaniu do leczenia preparatem dwuskładnikowym zawierającym 40 mg olmesartanu medoksomilu + 10 mg amlodypiny (29,5% vs 24,2%), u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane poprzez leczenie produktem dwuskładnikowym.

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu Sevika HCT było podobne niezależnie od wieku i płci oraz było podobne u pacjentów z cukrzycą i bez niej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne stosowanie olmesartanu medoksomilu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę każdej substancji u zdrowych osób.

Po doustnym podaniu produktu leczniczego Sevika HCT u zdrowych osób dorosłych maksymalne stężenie olmesartanu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu w osoczu krwi pojawia się odpowiednio po 1,5 – 3 godzinach, po 6 – 8 godzinach oraz po 1,5 – 2 godzinach. Szybkość i wielkość wchłaniania olmesartanu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu produktu leczniczego Sevika HCT odpowiadają szybkości i wielkości wchłaniania po przyjęciu tych substancji czynnych w postaci oddzielnych tabletek (olmesartan medoksomil i amlodypina z hydrochlorotiazydem jako tabletką jednoskładnikową lub olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd z amlodypiną jako tabletką jednoskładnikową). Pokarm nie ma wpływu na biologiczną przyswajalność olmesartanu i amlodypiny występujących w produkcie leczniczym Sevika HCT.

Olmesartan medoksomil

Wchłanianie i dystrybucja:

Olmesartan medoksomil jest prolekiem. Przekształca się szybko w farmakologicznie czynny metabolit – olmesartan, przy udziale esteraz w błonie śluzowej jelit oraz we krwi wrotnej podczas wchłaniania z

przewodu pokarmowego. W osoczu krwi i wydalinach nie zaobserwowano niezmiennego olmesartanu medoksomilu ani niezmiennionej części bocznego łańcucha medoksomilu. Średnia przyswajalność bezwzględna olmesartanu w postaci tabletek wynosi 25,6%.

Średnie maksymalne stężenie olmesartanu w osoczu krwi (C_{max}) występuje w ciągu około 2 godzin od podania doustnej dawki olmesartanu medoksomilu, a stężenia olmesartanu w osoczu krwi wzrastają w przybliżeniu liniowo wraz ze wzrostem pojedynczych dawek doustnych aż do wartości około 80 mg.

Pokarm ma minimalny wpływ na przyswajalność olmesartanu i dlatego olmesartan medoksomil można podawać z jedzeniem lub bez jedzenia.

Nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki olmesartanu w zależności od płci.

Olmesartan wiąże się w wysokim stopniu z białkami osocza (99,7%), natomiast niewielka jest możliwość klinicznie znaczących interakcji podstawiania wiązań białkowych między olmesartanem, a innymi równocześnie podawanymi substancjami czynnymi tworzącymi silne wiązania z białkami (co potwierdzono brakiem klinicznie istotnej interakcji między olmesartanem medoksomilem a warfaryną). Możliwość wiązania olmesartanu z komórkami krwi jest bardzo niewielka. Średnia objętość dystrybucji po podaniu dożylnym jest niska (16 – 29 l).

Metabolizm i eliminacja:

Całkowity osoczowy klirens olmesartanu wynosi zwykle 1,3 l/h (CV, 19%) i jest stosunkowo niski w porównaniu z wątrobowym obiegiem krwi (ok. 90 l/h). Po podaniu pojedynczej dawki doustnej olmesartanu medoksomilu znakowanego ^{14}C , 10% – 16% podanej radioaktywności zostało wydalone z moczem (przeważająca ilość w ciągu 24 godzin od podania dawki), a pozostała część odzyskanej radioaktywności została wydalona z kałem. W oparciu o ustrojową dostępność rzędu 25,6% można obliczyć, że wchłonięty olmesartan jest usuwany zarówno przez nerki (ok. 40%), jak również w postaci wydzieliny wątrobowo-żółciowej (ok. 60%). Całą odzyskaną radioaktywność zidentyfikowano jako olmesartan. Nie wykryto żadnych innych znaczących metabolitów. Powtórne wchłanianie jelitowo-wątrobowe olmesartanu jest minimalne. Ze względu na to, że duża część olmesartanu jest wydalana drogami żółciowymi, jego stosowanie u pacjentów z niedrożnością dróg żółciowych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Ostateczny półokres eliminacji olmesartanu wynosi od 10 do 15 godzin po wielokrotnym podawaniu dawki. Stan równowagi osiąga się po kilku pierwszych dawkach (po 2-5 dniach), i nie obserwuje się kumulacji po 14 dniach dalszego podawania produktu leczniczego. Klirens nerkowy wynosi w przybliżeniu 0,5 – 0,7 l/h i nie jest zależny od dawki.

Amlodypina

Wchłanianie i dystrybucja:

Po podaniu doustnej dawki terapeutycznej amlodypina jest powoli wchłaniana z przewodu pokarmowego. Równoczesne przyjmowanie pokarmu nie wpływa na wchłanianie amlodypiny. Bezwzględna przyswajalność biologiczna niezmiennionej substancji wynosi około 64% – 80%. Maksymalne stężenie w osoczu krwi osiągane jest po upływie 6 do 12 godzin po przyjęciu dawki. Objętość dystrybucji wynosi ok. 20 l/kg. Wartość pK_a amlodypiny wynosi 8,6. Wiązanie z białkami osocza *in vitro* wynosi około 98%.

Metabolizm i eliminacja:

Półokres eliminacji z osocza waha się od 35 do 50 godzin. Stan równowagi stężenia w osoczu osiąga się po kolejnych 7 – 8 dniach. Amlodypina jest w dużym zakresie metabolizowana do nieaktywnych metabolitów. Około 60% podanej dawki jest wydalone z moczem, z czego ok. 10% - w formie niezmiennionej amlodypiny.

Hydrochlorotiazyd:

Wchłanianie i dystrybucja:

Po doustnym podaniu olmesartanu medoksomilu w połączeniu z hydrochlorotiazylem czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia hydrochlorotiazylu (T_{max}) wynosi średnio 1,5 do 2 godzin od podania dawki leku. Hydrochlorotiazyl w 68% wiąże się z białkami osocza krwi, a jego rzeczywista objętość dystrybucji wynosi 0,83 – 1,14 l/kg.

Metabolizm i eliminacja:

Hydrochlorotiazyl nie jest metabolizowany w organizmie człowieka i jest wydalany niemalże całkowicie do moczu jako niezmienną substancję czynną. Około 60% podanej doustnej dawki ulega eliminacji w postaci niezmiennionej substancji czynnej w ciągu 48 godzin. Klirens nerkowy wynosi około 250 – 300 ml/min. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji hydrochlorotiazylu wynosi 10 – 15 godzin.

Farmakokinetyka w specjalnych populacjach

Brak jest danych na temat farmakokinetyki u dzieci.

Dzieci i młodzież:

Europejska Agencja Leków zrezygnowała z obowiązku przedstawienia wyników badań produktu leczniczego Sevika HCT we wszystkich podgrupach dzieci i młodzieży w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym.

Osoby w podeszłym wieku:

U pacjentów z nadciśnieniem krzywa AUC olmesartanu w stanie równowagi zwiększa się u osób w podeszłym wieku o około 35% (wiek 65-75 lat) oraz o ok. 44% (wiek ≥ 75 lat) w porównaniu z młodszą grupą wiekową (patrz punkt 4.2).

Może to przynajmniej częściowo wiązać się z przeciętnym spadkiem funkcji nerek w tej grupie pacjentów. Dawka zalecana dla pacjentów w podeszłym wieku jest jednak taka sama, choć należy zachować szczególną ostrożność przy zwiększaniu dawki.

Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest porównywalny w przypadku pacjentów młodych i starszych. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny wykazuje tendencję spadkową, co powoduje wzrost krzywej AUC i półokresu eliminacji. U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca wzrost krzywej AUC i półokresu eliminacji był zgodny z oczekiwaniami dla pacjenta tej grupy wiekowej (patrz punkt 4.4).

Nieliczne dane sugerują, iż ogólnoustrojowy klirens hydrochlorotiazylu jest zmniejszony u osób w podeszłym wieku, zarówno zdrowych jak i z nadciśnieniem, w porównaniu do młodych, zdrowych ochotników.

Niewydolność nerek:

U pacjentów z niewydolnością nerek krzywa AUC olmesartanu w stanie równowagi wzrasta odpowiednio o 62%, 82% i 179% w łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej niewydolności nerek, w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych osób (patrz punkty 4.2, 4.4). Farmakokinetyka olmesartanu medoksomilu nie została jeszcze zbadana u osób poddawanych dializie.

Amlodypina w dużym stopniu jest metabolizowana do nieaktywnych metabolitów. Dziesięć procent substancji jest wydalone w stanie niezmiennym z moczem. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie wykazują korelacji ze stopniem upośledzenia nerek. U takich pacjentów amlodypinę można podawać w normalnej dawce. Amlodypiny nie można wyeliminować przy pomocy dializy.

Okres półtrwania hydrochlorotiazylu ulega wydłużeniu u pacjentów z niewydolnością nerek.

Niewydolność wątroby:

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej, u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby wartości krzywej AUC olmesartanu są wyższe odpowiednio o 6% i 65% w porównaniu z odpowiednimi wartościami w grupie kontrolnej osób zdrowych. Po 2 godzinach od podania dawki niezwiązana frakcja olmesartanu u osób zdrowych, u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby wynosi odpowiednio 0,26%, 0,34% i 0,41%.

Po kolejnych dawkach u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby średnia AUC olmesartanu jest ponownie o ok. 65% wyższa niż w równorzędnej grupie osób zdrowych. Średnie wartości C_{max} olmesartanu są podobne u osób zdrowych i osób z niewydolnością wątroby. Nie dokonywano oceny olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4).

U pacjentów z niewydolnością wątroby zmniejsza się klirens amlodypiny i przedłuża okres półtrwania, co powoduje wzrost AUC o około 40% – 60% (patrz punkty 4.2, 4.4).

Niewydolność wątroby nie wpływa w znaczącym stopniu na farmakokinetykę hydrochlorotiazydu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Olmesartan medoksomil + Amlodypina+ Hydrochlorotiazyd

W badaniu toksyczności dla wielokrotnych dawek doustnych wykazano, że przyjmowanie połączenia olmesartanu medoksomilu, amlodypiny oraz hydrochlorotiazydu u szczurów nie nasiliło poprzednio odnotowanych i istniejących toksyczności poszczególnych substancji, nie powodowało jakichkolwiek nowych toksyczności oraz nie odnotowano również zjawiska synergii toksyczności.

Badania potwierdzające brak dodatkowego działania mutagennego, karcynogennego i toksycznego wpływu na rozrodczość zostały przeprowadzone w oparciu o dobrze poznany profil bezpieczeństwa dla poszczególnych substancji czynnych.

Olmesartan medoksomil

W badaniach toksyczności przewlekłej u szczurów i psów olmesartan medoksomil wykazywał działania podobne do innych antagonistów receptorów AT₁ i inhibitorów ACE: podwyższone stężenie mocznika (BUN) i kreatyniny we krwi; zmniejszenie wagi serca; obniżenie parametrów związanych z liczbą czerwonych ciałek (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt); wskazania histologiczne uszkodzenia nerek (zmiany regeneracyjne nabłonka nerek, pogrubienie błony podstawnej, rozszerzenie kanalików). Takie działania niepożądane spowodowane farmakologicznym działaniem olmesartanu medoksomilu występowały również w badaniach przedklinicznych innych antagonistów receptorów AT₁ i inhibitorów ACE i można je zmniejszyć poprzez równoczesne doustne podanie chlorku sodu.

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptorów AT₁ stwierdzono, że olmesartan medoksomil zwiększa częstość występowania pęknięć chromosomów w kulturach komórkowych *in vitro*. Nie odnotowano żadnych znaczących efektów w kilku badaniach *in vivo* z użyciem olmesartanu medoksomilu. Ogólne dane z programu testującego ogólną genotoksyczność wskazują, że nie jest prawdopodobne, aby olmesartan miał działanie genotoksyczne przy stosowaniu go w warunkach klinicznych.

Nie stwierdzono żadnych działań rakotwórczych olmesartanu medoksomilu na szczurach i myszach transgenicznym.

W badaniach rozrodczości u szczurów nie stwierdzono wpływu olmesartanu medoksomilu na płodność i nie znaleziono żadnych dowodów na jego działanie teratogenne. Podobnie jak w przypadku innych antagonistów angiotensyny II, narażenie na olmesartan medoksomil obniżało przeżywalność potomstwa, a zwiększone narażenie matek w późnym okresie ciąży i w okresie laktacji powodowało poszerzenie miedniczek nerkowych.

Nie odnotowano u królików oznak jakiegokolwiek działania fetotoksycznego.

Amlodypina

Dane przedkliniczne nie wskazują na istnienie jakiegos szczególnego ryzyka dla ludzi w oparciu o tradycyjne badania farmakologii bezpieczeństwa, toksyczności wielokrotnych dawek, genotoksyczności i działania rakotwórczego. W badaniach na zwierzętach dotyczących rozmnażania u szczurów, przy użyciu dużych dawek, obserwowano opóźnianie się porodu, trudności z porodem oraz obniżenie przeżywalności płodów i młodych.

Hydrochlorotiazyd

Badania z hydrochlorotiazydem potwierdziły działanie genotoksyczne i rakotwórcze na niektóre modele doświadczalne. Jednakże szerokie doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu u ludzi nie wykazało związku pomiędzy jego stosowaniem a wzrostem nowotworów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Skrobia żelowana, kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana
Kroscarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy
Makrogol 3350
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172) (wyłącznie w tabletkach powlekanych 20+5+12,5, 40+10+12,5, 40+10+25)
Żelaza tlenek czarny (E 172) (wyłącznie w tabletkach powlekanych 20+5+12,5)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium z perforacją w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 10 x 28, 10 x 30 tabletek powlekanych.

Wielkości opakowań z blistrami z perforacją: 10, 50 oraz 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48, 81379 Munich
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

- 18939 – Sevikar HCT, 20 mg + 5 mg + 12,5 mg
- 18940 - Sevikar HCT, 40 mg + 5 mg + 12,5 mg
- 18941 - Sevikar HCT, 40 mg + 10 mg + 12,5 mg
- 18942 - Sevikar HCT, 40 mg + 5 mg + 25 mg
- 18943 - Sevikar HCT, 40 mg + 10 mg + 25 mg

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

25.11.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.04.2012