

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sevikar, 20 mg + 5 mg, tabletki powlekane
Sevikar, 40 mg + 5 mg, tabletki powlekane
Sevikar, 40 mg + 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych – patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Sevikar, 20 mg + 5 mg, tabletki powlekane:
Biała, okrągła tabletki powlekana z oznaczeniem C73 po jednej stronie.

Sevikar, 40 mg + 5 mg, tabletki powlekane:
Kremowa, okrągła tabletki powlekana z oznaczeniem C75 po jednej stronie.

Sevikar, 40 mg + 10 mg, tabletki powlekane:
Brązowo-czerwona, okrągła tabletki powlekana z oznaczeniem C77 po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

Produkt leczniczy Sevikar jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego podczas monoterapii olmesartanem medoksomilem lub amlodypiną (patrz punkt 4.2 i punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Zalecana dawka produktu leczniczego Sevikar wynosi jedną tabletkę na dobę.

Produkt leczniczy Sevika® w dawce 20 mg + 5 mg może być stosowany u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego podczas monoterapii olmesartanem medoksymilem w dawce 20 mg lub amlodypiną w dawce 5 mg.

Produkt leczniczy Sevika® w dawce 40 mg + 5 mg może być stosowany u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego podczas stosowania produktu Sevika® w dawce 20 mg lub amlodypiną w dawce 5 mg.

Produkt leczniczy Sevika® w dawce 40 mg + 10 mg może być stosowany u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego podczas stosowania produktu leczniczego Sevika® w dawce 40 mg lub amlodypiną w dawce 5 mg.

Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki poszczególnych substancji czynnych przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego złożonego. Jeżeli jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć bezpośrednią zamianę monoterapii na leczenie produktem leczniczym złożonym.

Pacjentom otrzymującym olmesartan medoksymil i amlodypinę w oddzielnych preparatach można ze względu na wygodę stosowania podawać produkt Sevika® zawierający takie same dawki substancji czynnych.

Produkt Sevika® można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Osoby w podeszłym wieku (65 lat i więcej)

U pacjentów w podeszłym wieku dostosowanie zalecanej dawki nie jest zazwyczaj konieczne (patrz punkt 5.2).

Należy uważnie monitorować ciśnienie krwi jeżeli konieczne jest stopniowe zwiększanie dawki do dawki maksymalnej wynoszącej 40 mg olmesartanu medoksymilu.

Niewydolność nerek

Ze względu na ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania większych dawek u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 20 – 60 ml/min), maksymalna dawka olmesartanu medoksymilu wynosi 20 mg na dobę. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sevika® u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) (patrz 4.4, 5.2). U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek zaleca się monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby produkt Sevika® należy stosować ostrożnie (patrz punkty 4.4, 5.2).

W przypadku pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 10 mg olmesartanu medoksymilu raz na dobę, maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz na dobę. U pacjentów z niewydolnością wątroby, którzy otrzymują już leki moczopędne i (lub) inne leki przeciwnadciśnieniowe wskazane jest ścisłe monitorowanie ciśnienia krwi i czynności nerek. Brak doświadczenia ze stosowaniem olmesartanu medoksymilu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Podobnie jak w przypadku wszystkich antagonistów wapnia, okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony u pacjentów z niewydolnością wątroby; nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. W tej grupie pacjentów produkt Sevika® należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Sevika® u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane na ten temat nie są dostępne.

Sposób podawania:

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).

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

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

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

- ciężkie niedociśnienie.
- wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- 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® lub ścisłą obserwacją podczas rozpoczynania leczenia.

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

U pacjentów, u których napięcie mięśni gładkich naczyń krwionośnych i funkcja 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, np. antagonistami receptorów angiotensyny II, wiąże się z ostrą hipotonią, azotemią, oligurią lub sporadycznie ostrą niewydolnością nerek.

Nadciśnienie nerkowo-naczyniowe:

Istnieje zwiększone ryzyko poważnego 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 przeszczepie nerki:

Podczas stosowaniu produktu leczniczego Sevika® u pacjentów z niewydolnością nerek zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. Produktu leczniczego Sevika® nie powinni stosować pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) (patrz punkty 4.2, 5.2). Brak jest doświadczeń dotyczących podawania produktu leczniczego Sevika® pacjentom po niedawno przeżytym przeszczepie nerki lub pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek (tzn. klirens kreatyniny < 12 ml/min).

Niewydolność wątroby:

U pacjentów z niewydolnością wątroby zwiększa się narażenie na amlodypinę i olmesartan medoksomil (patrz punkt 5.2). Szczególną ostrożność należy zachować podając Sevika® pacjentom z umiarkowaną niewydolnością wątroby. U takich pacjentów dawka olmesartanu medoksomilu nie

powinna przekraczać 20 mg (patrz punkt 4.2). Stosowanie produktu leczniczego Sevikar jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3).

Hiperkaliemia:

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów angiotensyny II i inhibitorów ACE, podczas leczenia może wystąpić hiperkaliemia, szczególnie przy współistniejącej niewydolności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt 4.5). U pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka zaleca się ściśle monitorowanie stężenia potasu w surowicy.

W przypadku równoczesnego podawania preparatów zawierających potas, leków moczopędnych oszczędzających potas lub leków mogących podwyższać stężenie potasu (np. heparyna itp.) należy postępować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu.

Lit:

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

Stenoza aortalna lub mitralna; kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu:

Ze względu na zawartość amlodypiny, podobnie jak w przypadku wszystkich leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze stenozą aortalną lub mitralną, lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

Pierwotny hiperaldosteronizm:

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

Niewydolność serca:

U podatnych osób może dojść do upośledzenia funkcji nerek jako skutku hamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, u których funkcja nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) i antagonistami receptorów angiotensyny wiąże się z występowaniem oligurii i (lub) postępowej azotemii bądź (rzadko) ostrej niewydolności nerek i (lub) zgonu.

W długoterminowym, kontrolowanym placebo badaniu amlodypiny (PRAISE-2) u pacjentów z niewydolnością serca III i IV stopnia wg skali NYHA o pochodzeniu innym niż niedokrwienne, wzrost liczby przypadków obrzęku płucnego wiązano z zastosowaniem amlodypiny, choć nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy w liczbie przypadków pogorszenia się niewydolności serca w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (patrz punkt 5.1).

Różnice rasowe:

Podobnie jak w przypadku wszystkich innych antagonistów angiotensyny II, działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Sevikar może być nieco słabsze u pacjentów rasy czarnej, prawdopodobnie ze względu na częstsze występowanie w populacji pacjentów rasy czarnej nadciśnienia tętniczego z niskim stężeniem reniny.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku należy zachować ostrożność przy zwiększaniu dawki (patrz punkt 5.2).

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).

Inne:

Podobnie jak przy każdym leku przeciwnadciśnieniowym nadmierny spadek ciśnienia krwi u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub epizodami niedokrwienia mózgu może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwe interakcje z produktem leczniczym złożonym Sevikar:

Należy uwzględnić przy stosowaniu równoczesnym:

Inne leki przeciwnadciśnieniowe:

Równoczesne stosowanie innych leków przeciwnadciśnieniowych (np. alfa-blokery, leki moczopędne) może nasilać hipotensyjne działanie produktu leczniczego Sevikar.

Możliwe interakcje dotyczące substancji czynnej produktu leczniczego Sevikar – olmesartanu medoksomilu:

Nie zaleca się równoczesnego stosowania następujących leków:

Leki uzupełniające niedobory potasu i leki moczopędne oszczędzające potas:

Równoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, leków uzupełniających niedobory potasu lub innych produktów leczniczych mogących podwyższać stężenie potasu (np. heparyna, inhibitory ACE) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4). Jeśli konieczne jest podawanie preparatów wpływających na stężenie potasu w połączeniu z produktem leczniczym Sevikar, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy.

Lit:

Podczas równoczesnego podawania litu i inhibitorów konwertazy angiotensyny lub (rzadko) antagonistów angiotensyny II obserwowano odwracalny wzrost stężenia litu w surowicy oraz wzrost toksyczności litu. Dlatego nie zaleca się równoczesnego podawania produktu leczniczego Sevikar i litu (patrz punkt 4.4). Jeśli stosowanie produktu leczniczego Sevikar i litu okaże się niezbędne, zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Równoczesne stosowanie następujących leków wymaga szczególnej ostrożności:

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (> 3 g/dobę) oraz nieselektywne NLPZ:

Przy równoczesnym stosowaniu antagonistów angiotensyny II i NLPZ może występować osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Ponadto, równoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może zwiększać ryzyko wystąpienia niewydolności nerek i prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi. Dlatego przy podjęciu takiego leczenia zaleca się monitorowanie funkcji nerek, jak również odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Dodatkowe informacje

Po leczeniu lekami zobojętniającymi kwas (wodorotlenek glinowo-magnezowy) obserwowano nieduży spadek biodostępności olmesartanu.

Olmesartan medoksomil nie miał istotnego wpływu na farmakokinetykę lub farmakodynamikę warfaryny, bądź farmakokinetykę digoksyny. Równoczesne podawanie olmesartanu medoksomilu i prawastatyny nie miało istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę obu substancji czynnych u zdrowych osób badanych.

Olmesartan nie wykazywał klinicznie znaczącego wpływu hamującego *in vitro* na ludzkie enzymy 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 cytochromu P450, oraz nie wykazywał żadnego bądź miał nieznaczny wpływ na działanie cytochromu P450 u szczurów. Nie oczekuje się żadnych istotnych

klonicznie interakcji między olmesartanem, a lekami metabolizowanymi przez wyżej wymienione enzymy cytochromu P450.

Możliwe interakcje dotyczące substancji czynnej produktu leczniczego Sevika - amlodypiny:

Wpływ innych leków na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4:

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitora CYP3A4 z erytromycyną u młodych pacjentów i z diltiazemem u pacjentów w podeszłym wieku, stężenie amlodypiny w osoczu wzrosło odpowiednio o około 22% i 50%. Jednak znaczenie kliniczne tej obserwacji jest niepewne. Nie można wykluczyć możliwości, że silniejsze inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir) mogą podwyższać 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 jest dostępnych danych odnośnie wpływu leków indukujących CYP3A4 na amlodypinę. Równoczesne ich stosowanie (np. ryfampicyna, *Hypericum perforatum*) może obniżać stężenie amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania amlodypiny z lekami indukującymi CYP3A4.

W interakcjach badań klinicznych sok grejpfrutowy, cymetydyna, aluminium/magnezum (leki zobojętniające kwas solny) i syldenafil nie wykazały wpływu na farmakokinetykę amlodypiny.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Wpływ amlodypiny na obniżenie ciśnienia tętniczego krwi przyczynia się do wpływu innych leków przeciwnadciśnieniowych na obniżenie ciśnienia krwi.

W interakcjach badań klinicznych amlodypina nie wykazała znaczącego wpływu na atorwastatinę, digoksynę, etanol (alkohol), warfarynę lub cyklosporynę.

Brak jest wpływu amlodypiny na parametry laboratoryjne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża (patrz punkt 4.3)

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Sevika u kobiet ciężarnych. Nie przeprowadzono badań na temat toksycznego wpływu produktu leczniczego Sevika na rozrodczość u zwierząt.

Olmesartan medoksomil (substancja czynna produktu leczniczego Sevika)

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).

Amlodypina (substancja czynna produktu leczniczego Sevikar)

Dane na temat ograniczonej liczby przypadków narażenia w trakcie ciąży nie wskazują, aby amlodypina lub inni antagoniści receptorów wapnia wywierali szkodliwy wpływ na zdrowie płodu. Istnieje jednak ryzyko przedłużenia się czasu porodu.

W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sevikar w pierwszym trymestrze ciąży i jest on przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Olmesartan przenika do mleka karmiących samic szczurów. Nie wiadomo natomiast czy olmesartan przenika do mleka kobiecego. Nie wiadomo również czy amlodypina przenika do mleka kobiecego. Podobni antagoniści wapnia typu dihydropirydyny przenikają do mleka kobiecego.

Ze względu na brak danych odnośnie stosowania olmesartanu i amlodypiny podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu Sevikar, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Zaleca się podawanie innych preparatów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sevikar może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn. U pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe mogą sporadycznie występować zawroty głowy, ból głowy, nudności i uczucie zmęczenia, które mogą wpływać na zdolność reagowania.

4.8 Działania niepożądane

Sevikar:

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie leczenia produktem Sevikar są obrzęki obwodowe (11,3%), ból głowy (5,3%) i zawroty głowy (4,5%).

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

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$)

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

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Połączenie Olmesartan/Amlodypina	Olmesartan	Amlodypina
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia,			Bardzo rzadko
	Trombocytopenia		Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne/ Nadwrażliwość na lek	Rzadko		Bardzo rzadko
	Reakcja anafilaktyczna		Niezbyt często	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia			Bardzo rzadko
	Hiperkaliemia	Niezbyt często	Rzadko	
	Hipertriglicerydemia		Często	
	Hiperurykemia		Często	
Zaburzenia psychiczne	Dezorientacja			Rzadko
	Depresja			Niezbyt często
	Bezsenna			Niezbyt często
	Drażliwość			Niezbyt często
	Spadek libido	Niezbyt często		
	Zmiany nastroju (obejmujące stany niepokoju)			Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często	Często	Często
	Zaburzenia smaku			Niezbyt często
	Bóle głowy	Często	Często	Często (w szczególności na początku leczenia)
	Obniżone napięcie			Bardzo rzadko
	Niedoczulica	Niezbyt często		Niezbyt często
	Letarg	Niezbyt często		
	Parestezje	Niezbyt często		Niezbyt często
	Neuropatia obwodowa			Bardzo rzadko
	Zawroty głowy ortostatyczne	Niezbyt często		
	Zaburzenia snu			Niezbyt często
	Senność			Często
	Omdlenia	Rzadko		Niezbyt często
	Drżenie			Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia (w tym widzenie podwójne)			Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędniaka	Szum w uszach			Niezbyt często
	Zawroty głowy	Niezbyt często	Niezbyt często	
Zaburzenia serca	Dusznica bolesna		Niezbyt często	Niezbyt często (w tym zaostrenie)

				duszniczy bolesnej)
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)			Bardzo rzadko
	Zawał mięśnia sercowego			Bardzo rzadko
	Kołatanie serca	Niezbyt często		Niezbyt często
	Tachykardia	Niezbyt często		
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie	Niezbyt często	Rzadko	Niezbyt często
	Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często		
	Zaczerwienienie	Rzadko		Często
	Zapalenie naczyń			Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie oskrzeli		Często	
	Kaszel	Niezbyt często	Często	Bardzo rzadko
	Duszność	Niezbyt często		Niezbyt często
	Zapalenie gardła		Często	
	Nieżyt nosa		Często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha		Często	Często
	Zaburzenia jelitowe (w tym biegunka i zaparcie)			Niezbyt często
	Zaparcie	Niezbyt często		
	Biegunka	Niezbyt często	Często	
	Uczucie suchości w jamie ustnej	Niezbyt często		Niezbyt często
	Niestrawność	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
	Zapalenie żołądka			Bardzo rzadko
	Zapalenie żołądka i jelit		Często	
	Rozrost dziąseł			Bardzo rzadko
	Nudności	Niezbyt często	Często	Często
	Zapalenie trzustki			Bardzo rzadko
	Bóle w nadbrzuszu	Niezbyt często		
	Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Podwyższone stężenie enzymów wątrobowych		Często	Bardzo rzadko (często współistniejące z cholestazą)
	Zapalenie wątroby			Bardzo rzadko
	Żółtaczka			Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie			Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy		Rzadko	Bardzo rzadko
	Alergiczne zapalenie skóry		Niezbyt często	
	Rumień wielopostaciowy			Bardzo rzadko
	Osutka		Niezbyt często	Niezbyt często

	Złuszczone zapalenie skóry			Bardzo rzadko
	Zwiększona potliwość			Niezbyt często
	Nadwrażliwość na światło			Bardzo rzadko
	Świąd		Niezbyt często	Niezbyt często
	Plamica			Niezbyt często
	Obrzęk Quinckego			Bardzo rzadko
	Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Przebarwienie skóry			Niezbyt często
	Zespół Stevensa-Johnsona			Bardzo rzadko
	Pokrzywka	Rzadko	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej	Obrzęki kostek			Często
	Bóle stawów			Niezbyt często
	Zapalenie stawów		Często	
	Bóle pleców	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
	Skurcze mięśni	Niezbyt często	Rzadko	Niezbyt często
	Bóle mięśniowe		Niezbyt często	Niezbyt często
	Bóle kończyn	Niezbyt często		
	Bóle kostne		Często	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostra niewydolność nerek		Rzadko	
	Krwiomocz		Często	
	Częstsze oddawanie moczu			Niezbyt często
	Zaburzenia oddawania moczu			Niezbyt często
	Konieczność oddawania moczu w nocy			Niezbyt często
	Częstomocz	Niezbyt często		
	Niewydolność nerek		Rzadko	
	Zakażenia dróg moczowych		Często	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji/impotencja	Niezbyt często		Niezbyt często
	Ginekomastia			Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Osłabienie	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Bóle w klatce piersiowej		Często	Niezbyt często
	Obrzęk twarzy	Rzadko	Niezbyt często	
	Uczucie zmęczenia	Często	Często	Często
	Objawy grypopodobne		Często	
	Letarg		Rzadko	
	Złe samopoczucie		Niezbyt często	Niezbyt często

	Obrzęki	Często		Często
	Bóle		Często	Niezbyt często
	Obrzęki obwodowe	Często	Często	
	Obrzęk, który ujawnia się pod wpływem ucisku	Często		
Badania diagnostyczne	Wzrost stężenia kreatyniny w krwi	Niezbyt często	Rzadko	
	Wzrost stężenia fosfokinazy kreatynowej w krwi		Często	
	Spadek stężenia potasu w krwi	Niezbyt często		
	Wzrost stężenia mocznika w krwi		Często	
	Wzrost stężenia kwasu moczowego w krwi	Niezbyt często		
	Wzrost stężenia transferazy gamma-glutamylowej	Niezbyt często		
	Spadek wagi ciała			Niezbyt często
	Przyrost wagi ciała			Niezbyt często

Odnotowano pojedyncze przypadki rabdomiolizy, skojarzone pod względem czasowym z przyjmowaniem blokerów receptorów angiotensyny II.

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Brak jest doświadczeń dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Sevikar. 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 możliwą odruchową tachykardią. Odnotowano znaczną i potencjalnie dłuższą trwającą hipotensję ogólnoustrojową, w tym również wstrząs zakończony zgonem.

Leczenie:

Jeśli przyjęcie produktu leczniczego nastąpiło niedawno, można rozważyć możliwość płukania żołądka. Wykazano, że podanie węgla aktywowanego bezpośrednio lub nie dłużej niż w ciągu 2 godzin od przyjęcia amlodypiny w sposób istotny obniża u osób zdrowych stopień wchłaniania amlodypiny.

Klinicznie znaczące niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem produktu leczniczego Sevikar wymaga aktywnego wsparcia układu sercowo-naczyniowego, w tym ścisłego monitorowania funkcji 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 krwi przydatny może być lek zwężający naczynia, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego stosowania. Aby odwrócić skutki blokady kanałów wapniowych korzystne może być podanie dożylnie glukonianu wapnia.

Ponieważ amlodypina wiąże się w dużym stopniu z białkami, dializa nie wydaje się być korzystnym rozwiązaniem. Możliwości dializowania nie są znane w przypadku olmesartanu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści angiotensyny II i blokery kanałów wapniowych, kod ATC C09DB02.

Mechanizm działania

Sevikar jest produktem leczniczym będącym połączeniem antagonisty receptora angiotensyny II – olmesartanu medoksomilu i blokera kanałów wapnia – bezylanu amlodypiny. Połączenie takich substancji czynnych ma dodatkowe działanie przeciwnadciśnieniowe i obniża ciśnienie krwi w większym stopniu niż każda z substancji czynnych z osobna.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W 8-tygodniowym, randomizowanym badaniu zaprojektowanym statystycznie prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, na 1940 pacjentach (71% osób rasy białej i 29% osób innych ras) wykazano, że leczenie każdą dawką złożonego produktu leczniczego Sevikar powodowało znacznie większe obniżenie ciśnienia rozkurczowego i skurczowego niż obie substancje czynne stosowane oddzielnie. Średnia zmiana skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi była zależna od dawki: -24/-14 mmHg (produkt złożony 20 mg + 5 mg), -25/-16 mmHg (produkt złożony 40 mg/5 mg) oraz -30/-19 mmHg (produkt złożony 40 mg + 10 mg).

W porównaniu z produktem leczniczym Sevikar 20 mg + 5 mg, Sevikar 40 mg + 5 mg obniżał skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej o dodatkowe 2,5/1,7 mmHg. Analogicznie, produkt leczniczy Sevikar 40 mg + 10 mg obniżał skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej dodatkowo o 4,7/3,5 mmHg w porównaniu do produktu leczniczego Sevikar 40 mg + 5 mg. 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 odpowiednio 42,5%, 51,0% i 49,1% dla produktu leczniczego Sevikar 20 mg + 5 mg, 40 mg + 5 mg i 40 mg + 10 mg. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Sevikar występuje w ciągu 2 pierwszych tygodni leczenia.

W drugim randomizowanym badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, oceniano skuteczność dodatkowej terapii amlodypiną u pacjentów rasy białej, u których nie udało się dostatecznie uregulować ciśnienia krwi w trakcie 8-tygodniowej monoterapii z zastosowaniem 20 mg olmesartanu medoksomilu.

U pacjentów otrzymujących nadal jedynie 20 mg olmesartanu medoksomilu skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi obniżyło się po kolejnych 8 tygodniach o -10,6/-7,8 mmHg. Podawanie dodatkowo 5 mg amlodypiny przez 8 tygodni spowodowało spadek skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi o -16,2/-10,6 mmHg ($p = 0.0006$).

Współczynnik pacjentów, którzy osiągnęli docelowe ciśnienie krwi (< 140/90 mmHg u pacjentów nie chorujących na cukrzycę oraz < 130/80 mmHg u pacjentów z cukrzycą) wynosił 44,5% dla produktu złożonego 20 mg + 5 mg, w porównaniu z 28,5% dla samego olmesartanu medoksomilu w dawce 20 mg.

Dalsze badanie oceniało skuteczność dodawania różnych dawek olmesartanu medoksomilu u pacjentów rasy białej, których ciśnienia krwi nie dało się skutecznie uregulować w trakcie 8-tygodniowej monoterapii przy zastosowaniu 5 mg amlodypiny.

U pacjentów nadal otrzymujących jedynie 5 mg amlodypiny ciśnienie skurczowe/rozkurczowe obniżyło się po kolejnych 8 tygodniach o -9,9/-5,7 mmHg. Dodanie 20 mg olmesartanu medoksomilu spowodowało spadek ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o -15,3/-9,3 mmHg, natomiast dodanie 40 mg olmesartanu medoksomilu spowodowało spadek ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o -16,7/-9,5 mmHg ($p < 0.0001$).

Współczynnik pacjentów, którzy osiągnęli docelowe ciśnienie krwi (< 140/90 mmHg u pacjentów nie chorujących na cukrzycę oraz < 130/80 mmHg u pacjentów z cukrzycą) wyniósł 29,9% dla grupy nadal otrzymującej jedynie 5 mg amlodypiny, 53,5% dla grupy otrzymującej Sevikar 20 mg + 5 mg oraz 50,5% dla grupy otrzymującej Sevikar 40 mg + 5 mg.

Nie są dostępne randomizowane dane dotyczące pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem, porównujące skuteczność stosowania leczenia skojarzonego produktem leczniczym Sevika w średniej wielkości dawce ze zwiększaniem dawki do maksimum w ramach monoterapii samą amlodypiną lub samym olmesartanem medoksomil.

Wszystkie trzy badania dowiodły, że efekt obniżania ciśnienia przy podawaniu produktu leczniczego Sevika jeden raz na dobę jest utrzymywany przez 24-godzinny okres przerwy między dawkami, ze współczynnikiem T/P wynoszącym 71% do 82% dla odpowiedzi skurczowej i rozkurczowej, oraz 24-godzinną skutecznością potwierdzoną przez ambulatoryjną kontrolę ciśnienia krwi.

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Sevika jest podobne u wszystkich pacjentów bez względu na wiek i płeć, zarówno u pacjentów z cukrzycą jak i bez cukrzycy.

W dwóch otwartych nierandomizowanych badaniach długotrwałych wykazano trwałą skuteczność działania produktu leczniczego Sevika 40 mg + 5 mg w okresie jednego roku u 49 - 67% pacjentów.

Olmesartan medoksomil (substancja czynna produktu leczniczego Sevika)

Substancja czynna produktu leczniczego Sevika – olmesartan medoksomil jest selektywnym antagonistą receptorów angiotensyny II typu 1 (AT1). Olmesartan medoksomil przekształca się szybko w farmakologicznie czynny metabolit – olmesartan. Angiotensyna II jest podstawowym naczyniowo-czynnym hormonem układu renina-angiotensyna-aldosteron i odgrywa istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia. Działanie angiotensyny II obejmuje zwężanie naczyń, pobudzanie syntezy i uwalniania aldosteronu, stymulację serca i reabsorpcję sodu przez nerki. Olmesartan blokuje działanie angiotensyny II w zakresie zwężania naczyń i wydzielania aldosteronu poprzez hamowanie jej wiązania się z receptorem AT1 w tkankach, w tym w naczyniowych mięśniach gładkich i w nadnerczach. Działanie olmesartanu nie zależy od źródła ani drogi syntezy angiotensyny II. Selektywny antagonizm olmesartanu wobec receptorów angiotensyny II (AT1) powoduje zwiększenie stężenia reniny w osoczu krwi, zwiększenie stężenia angiotensyny I i II, oraz pewne zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu krwi.

Przy istniejącym nadciśnieniu olmesartan medoksomil powoduje długotrwałe, zależne od dawki obniżenie ciśnienia tętniczego. Brak jest udokumentowanych przypadków niedociśnienia przy pierwszej dawce, tachyfilaksji w trakcie długotrwałego leczenia czy nawrotu nadciśnienia przy nagłym przerwaniu leczenia.

Olmesartan medoksomil, podawany raz na dobę pacjentom z nadciśnieniem, powoduje skuteczne i łagodne obniżenie ciśnienia krwi przez cały 24-godzinny czas przerwy między dawkami. Podanie produktu leczniczego raz na dobę powoduje podobne zmniejszenie ciśnienia jak podanie produktu leczniczego dwa razy na dobę przy zachowaniu takiej samej dawki dobowej.

Przy leczeniu ciągłym maksymalny spadek ciśnienia krwi osiągany jest w ciągu 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia, chociaż w większości przypadków efekt obniżania ciśnienia obserwuje się już po 2 tygodniach leczenia.

Nie jest dotychczas znany wpływ olmesartanu medoksomilu na umieralność i chorobowość.

Amlodypina (substancja czynna produktu leczniczego Sevika)

Substancja czynna produktu leczniczego Sevika – amlodypina jest lekiem blokującym kanał wapniowy i opóźniającym przez błonowy napływ jonów wapnia i ich przenikanie 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.

Badanie kontrolowane placebo (PRAISE) mające na celu ocenę pacjentów z niewydolnością serca klasy NYHA III-IV, otrzymujących digoksynę, leki moczopędne i inhibitory ACE, wykazało, że amlodypina nie doprowadza do wzrostu ryzyka śmiertelności 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, pomimo braku istotnych różnic w częstości występowania niewydolności serca w porównaniu z placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po doustnym podaniu produktu leczniczego Sevika maksymalne stężenie olmesartanu i amlodypiny w osoczu krwi pojawia się odpowiednio po 1,5 – 2 godzinach i po 6 – 8 godzinach. Szybkość i wielkość wchłaniania dwóch substancji czynnych produktu leczniczego Sevika odpowiadają szybkości i wielkości wchłaniania po przyjęciu tych dwóch substancji czynnych w postaci oddzielnych tabletek. Pokarm nie ma wpływu na biologiczną przyswajalność olmesartanu i amlodypiny występujących w produkcie leczniczym Sevika.

Olmesartan medoksomil (substancja czynna produktu leczniczego Sevika)

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 niezmienionego olmesartanu medoksomilu ani niezmienionej 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 ¹⁴C, 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, 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 (substancja czynna produktu leczniczego Sevikar)

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 pKa 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 wydalane z moczem, z czego ok. 10% - w formie niezmiennionej amlodypiny.

Olmesartan medoksomil i amlodypina (substancje czynne produktu leczniczego Sevikar)

Populacje szczególne

Dzieci i młodzież (wiek poniżej 18 lat):

Brak jest danych na temat farmakokinetyki u dzieci.

Osoby w podeszłym wieku (wiek 65 lat i więcej):

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).

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).

Amlodypina w dużym stopniu jest metabolizowana do nieaktywnych metabolitów. Dziesięć procent substancji jest wydalone w stanie niezmienionym 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.

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).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W oparciu o niekliniczny profil toksyczności dla każdej z substancji nie przewiduje się pogorszenia toksyczności w przypadku ich połączenia, ponieważ substancje składowe mają różne punkty docelowe, nerki w przypadku olmesartanu medoksomilu i serce w przypadku amlodypiny.

W 3-miesięcznym badaniu toksyczności dla powtarzanych dawek doustnych połączenia olmesartan medoksomil/amlodypina u szczurów, odnotowano następujące zmiany: spadek parametrów związanych z liczbą czerwonych ciałek krwi oraz zmiany w nerkach, przy czym oba rodzaje zmian mogą być wywoływane przez substancję – olmesartan medoksomil; zmiany w jelitach (rozszerzenie światła i rozlane pogrubienie błony śluzowej kątnicy i okrężnicy), zmiany w nadnerczach (przerost komórek kłębkowych kory i tworzenie się wodniczek w komórkach pęczkowych kory), oraz przerost przewodów mlecznych w gruczołach sutkowych, które mogą być wywoływane przez substancję – amlodypinę. Takie zmiany nie zwiększają poprzednio obserwowanej i istniejącej toksyczności poszczególnych substancji, ani nie powodują jakiejkolwiek nowej toksyczności; nie odnotowano również zjawiska synergii toksyczności.

Olmesartan medoksomil (substancja czynna produktu leczniczego Sevika)

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. Przy obu rodzajach obserwowano zwiększoną aktywność reniny w osoczu krwi oraz przerost/rozrost komórek okołokłębkowych nerek. Wydaje się, że takie zmiany, które są działaniem typowym dla klasy inhibitorów ACE i innych antagonistów receptorów AT1, nie mają znaczenia klinicznego.

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 w bardzo wysokich dawkach doustnych do 2000 mg/kg. Ogólne dane z programu testującego ogólną genotoksyczność wskazują, że nie jest prawdopodobne, aby olmesartan miał działanie genotoksyczne przy stosowaniu go w warunkach klinicznych.

W 2-letnim badaniu na szczurach, jak również w dwóch 6-miesięcznych badaniach rakotwórczości na myszach transgenicznym nie stwierdzono żadnych działań rakotwórczych olmesartanu medoksomilu.

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. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych olmesartan medoksomil okazał się bardziej toksyczny dla ciężarnych samic królika niż dla ciężarnych samic szczura, nie było jednak oznak jakiegokolwiek działania toksycznego dla płodów.

Amlodypina (substancja czynna produktu leczniczego Sevikar)

Dane przedkliniczne nie wskazują na istnienie jakiegoś 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Skrobia żelowana, kukurydziana

Celuloza mikrokryształiczna krzemowana (celuloza mikrokryształiczna z koloidalnym dwutlenkiem krzemu)

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy

Makrogol 3350

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E172) (wyłącznie w tabletkach powlekanych Sevikar 40 mg + 5 mg oraz Sevikar 40 mg + 10 mg)
Żelaza tlenek czerwony (E172) (wyłącznie w tabletkach powlekanych Sevikar 40 mg + 10 mg).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt nie wymaga żadnych szczególnych warunków przechowywania.

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, 56, 98 tabletek powlekanych.

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Monachium, Niemcy

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

Sevikar, 20 mg + 5 mg, tabletki powlekane: 16231
Sevikar, 40 mg + 5 mg, tabletki powlekane: 16230
Sevikar, 40 mg + 10 mg, tabletki powlekane: 16229

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

09.12.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.02.2012

