

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sevikar HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg comprimate filmate
Sevikar HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg comprimate filmate
Sevikar HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg comprimate filmate
Sevikar HCT 40 mg/5 mg/25 mg comprimate filmate
Sevikar HCT 40 mg/10 mg/25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Sevikar HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg comprimate filmate:
Fiecare comprimat filmat conține olmesartan medoxomil 20 mg, amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină) și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Sevikar HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg comprimate filmate:
Fiecare comprimat filmat conține olmesartan medoxomil 40 mg, amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină) și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Sevikar HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg comprimate filmate:
Fiecare comprimat filmat conține olmesartan medoxomil 40 mg, amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină) și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Sevikar HCT 40 mg/5 mg/25 mg comprimate filmate:
Fiecare comprimat filmat conține olmesartan medoxomil 40 mg, amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină) și hidroclorotiazidă 25 mg.

Sevikar HCT 40 mg/10 mg/25 mg comprimate filmate:
Fiecare comprimat filmat conține olmesartan medoxomil 40 mg, amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină) și hidroclorotiazidă 25 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Sevikar HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg comprimate filmate:
Comprimate filmate rotunde, de culoare portocaliu deschis, marcate cu C51 pe una dintre fețe, cu diametrul de 8 mm.

Sevikar HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg comprimate filmate:

Comprimate filmate rotunde, de culoare galben deschis, marcate cu C53 pe una dintre fețe, cu diametrul de 9,5 mm.

Sevikar HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg comprimate filmate:

Comprimate filmate rotunde, de culoare roșu cenușiu, marcate cu C55 pe una dintre fețe, cu diametrul de 9,5 mm.

Sevikar HCT 40 mg/5 mg/25 mg comprimate filmate:

Comprimate filmate ovale, de culoare galben deschis, marcate cu C54 pe una dintre fețe, cu dimensiuni de 15 x 7 mm.

Sevikar HCT 40 mg/10 mg/25 mg comprimate filmate:

Comprimate filmate ovale, de culoare roșu cenușiu, marcate cu C57 pe una dintre fețe, cu dimensiuni de 15 x 7 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Terapie de adiție

Sevikar HCT este indicat la pacienții adulți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu combinația în doză fixă olmesartan medoxomil și amlodipină administrată ca o formulare alcătuită din două componente.

Terapie de substituție

Sevikar HCT este indicat ca tratament de substituție la pacienții adulți, a căror tensiune arterială este controlată adecvat cu asocierea terapeutică dintre olmesartan medoxomil, amlodipină și hidroclorotiazidă, administrată sub forma unui comprimat care conține două substanțe active (olmesartan medoxomil și amlodipină sau olmesartan medoxomil și hidroclorotiazidă) și un comprimat care conține o singură substanță activă (hidroclorotiazidă sau amlodipină).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza recomandată de Sevikar HCT este de 1 comprimat pe zi.

Terapie de adiție

Sevikar HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg poate fi administrat la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu olmesartan medoxomil 20 mg și amlodipină 5 mg administrată ca o combinație în doză fixă cu dublă componentă..

Sevikar HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg poate fi administrat la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu olmesartan medoxomil 40 mg și amlodipină 5 mg, administrată ca o combinație în doză fixă cu dublă componentă sau la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu Sevikar HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg.

Sevikar HCT 40 mg/5 mg/25 mg poate fi administrat la pacienții a căror tensiune arterială nu este

controlată adecvat cu Sevikar HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Sevikar HCT 40mg/10 mg/12,5 mg poate fi administrat la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu olmesartan medoxomil 40 mg și amlodipină 10 mg administrată ca o combinație în doză fixă cu dublă componentă sau cu Sevikar HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Sevikar HCT 40 mg/10 mg/25 mg poate fi administrat la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu Sevikar HCT 40 mg/10 mg /12,5 sau cu Sevikar HCT 40 mg/5 mg/25 mg.

O titrare treptată a dozelor componentelor individuale este recomandată înainte de trecerea la combinație în doză fixă de trei componente. Atunci când este cazul, din punct de vedere clinic, poate fi luată în considerare trecerea directă de la dubla combinație la combinația triplă.

Terapie de substituție

Pacienții controlați cu doze stabile de olmesartan medoxomil, amlodipină și hidroclorotiazidă, administrate concomitent sub forma unui comprimat care conține două substanțe active (olmesartan medoxomil și amlodipină sau olmesartan medoxomil și hidroclorotiazidă) și un comprimat care conține o singură substanță activă (hidroclorotiazidă sau amlodipină) pot fi trecuți la Sevikar HCT care conține aceleași doze din componentele individuale.

Doza maximă recomandată de Sevikar HCT este de 40 mg/10 mg/25 mg pe zi.

Vârstnici (cu vârsta de 65 ani sau peste)

La persoanele vârstnice se recomandă precauție, inclusiv monitorizarea mai frecventă a tensiunii arteriale, în special în cazul administrării dozei maxime de Sevikar HCT 40 mg/10 mg/25 mg pe zi.

O creștere a dozei trebuie făcută cu grijă la persoanele vârstnice (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Date foarte limitate sunt disponibile la Sevikar HCT pentru pacienții cu vârsta de 75 ani sau peste. Se recomandă precauție extremă incluzând monitorizarea mai frecventă a tensiunii arteriale.

Insuficiență renală

Doza maximă recomandată la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei de 30 – 60 ml/min) este de un comprimat Sevikar HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg, ca urmare a experienței limitate cu doza de olmesartan medoxomil 40 mg la această categorie de pacienți.

La pacienții cu insuficiență renală moderată este recomandată monitorizarea potasemiei și creatininemiei. Utilizarea Sevikar HCT la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) este contraindicată (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Sevikar HCT trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 4.4 și 5.2).

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, doza maximă de Sevikar HCT nu trebuie să depășească 20 mg/5 mg/12,5 mg o dată pe zi. Monitorizarea atentă a tensiunii arteriale și a funcției renale este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică.

Ca în cazul tuturor antagoniștilor de calciu, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amlodipinei este prelungit la pacienții cu insuficiență hepatică și recomandări cu privire la doze nu au fost stabilite. Sevikar HCT trebuie să fie, prin urmare, administrat cu precauție la acești pacienți. Farmacocinetica amlodipinei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Administrarea amlodipinei trebuie inițiată cu cea mai mică doză și se titrează încet la pacienții cu insuficiență hepatică.

Utilizarea Sevikar HCT este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 5.2), coleastă sau obstrucție biliară (vezi pct. 4.3).

Copii si adolescenți

Nu este recomandată utilizarea de Sevikar HCT la pacienții cu vârsta sub 18 ani, din cauza absenței datelor de siguranță și eficacitate.

Mod de administrare:

Comprimatul trebuie înghițit cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă).

Comprimatul nu trebuie mestecat și trebuie administrat la aceeași oră în fiecare zi.

Sevikar HCT poate fi luat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active, la derivații de dihidropiridină sau la derivații de sulfonamidă (deoarece hidroclorotiazida este un derivat de sulfonamidă) sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Hipotasemie refractară la tratament, hipercalcemie, hiponatremie și hiperuricemie simptomatică.

Insuficiență hepatică severă, coleastă și tulburări obstructive biliare (vezi pct. 5.2).

Al 2-lea și al 3-lea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Administrarea concomitentă a Sevikar HCT cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct.4.5 și 5.1).

Din cauza componentei amlodipină, Sevikar HCT este contraindicat la pacienții cu:

- șoc (inclusiv șoc cardiogen)
- hipotensiune arterială severă
- obstrucție a căii de ejecție de la nivelul ventriculului stâng (de exemplu stenoză aortică severă)
- insuficiență cardiacă instabilă din punct de vedere hemodinamic, după infarct miocardic acut

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu hipovolemie sau depleție de sodiu:

Hipotensiunea arterială simptomatică poate apărea la pacienții care prezintă depleție volemică și/sau sodică ca urmare a tratamentului diuretic intensiv, dietei cu restricție de sare, diareei sau vărsăturilor, în special după administrarea primei doze. Se recomandă corectarea acestui status înainte de administrarea Sevikar HCT sau monitorizarea clinică strictă la inițierea tratamentului.

Alte afecțiuni care implică stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron:

La pacienții al căror tonus vascular și funcție renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau boli renale preexistente, incluzând stenoza de arteră renală), tratamentul cu alte medicamente care acționează asupra acestui sistem a fost asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rar, insuficiență renală acută.

Hipertensiune renovasculară:

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și de insuficiență renală atunci când pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional sunt tratați cu medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

Insuficiență renală și transplant renal:

Când se utilizează Sevikar HCT la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmaticice ale potasiului și creatininei.

Utilizarea Sevikar HCT nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min) (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Azotemia asociată cu administrarea de diuretice tiazidice poate apărea la pacienții cu insuficiență renală. Dacă devine evidentă o insuficiență renală progresivă, este necesară reevaluarea atentă, luându-se în considerare întreruperea tratamentului diuretic.

Nu există experiență legată de administrarea Sevikar HCT la pacienții cu un transplant renal recent sau la pacienții cu insuficiență renală în stadiul terminal (adică clearance al creatininei <12 ml/min).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA):

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor de angiotensină II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor de angiotensină II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor de angiotensină II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Insuficiență hepatică:

La pacienții cu insuficiență hepatică este crescută expunerea la amlodipină și olmesartan medoxomil (vezi pct. 5.2).

În plus, modificările minore ale echilibrului hidro-electrolitic în timpul tratamentului cu tiazide pot accelera coma hepatică la pacienții cu insuficiență hepatică sau afecțiuni hepatice progresive.

Este necesară precauție în cazul administrării Sevikar HCT la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, doza de olmesartan medoxomil nu trebuie să depășească 20 mg (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu insuficiență hepatică, administrarea amlodipinei trebuie făcută inițial cu doza cea mai mică a intervalului de dozare și trebuie administrată cu prudență, atât la începutul tratamentului cât și atunci când se crește doza.

Utilizarea Sevikar HCT la pacienții cu insuficiență hepatică severă, colestază sau obstrucție biliară este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Stenoză de valvă aortică și de valvă mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă:

Datorită amlodipinei din Sevikar HCT, ca și în cazul altor vasodilatatoare, este indicată precauție specială la pacienții diagnosticați cu stenoză aortică, stenoză mitrală sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar:

În general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Prin urmare, utilizarea Sevikar HCT nu este recomandată la acești pacienți.

Efecte metabolice și endocrine:

Tratamentul cu tiazide poate influența toleranța la glucoză. La pacienții cu diabet zaharat, poate fi necesară ajustarea dozei de insulină sau a dozelor medicamentelor antidiabetice orale (vezi pct. 4.5).

Diabetul zaharat latent poate deveni manifest în timpul tratamentului cu tiazide.

Creșterea concentrațiilor plasmaticice de colesterol și trigliceride reprezintă reacții adverse cunoscute ale terapiei cu diuretice tiazidice.

La unii pacienți tratați cu tiazide poate apărea hiperuricemie sau poate fi accelerată instalarea unei gute manifeste.

Dezechilibru hidroelectrolitic:

Ca în cazul oricărui pacient tratat cu medicamente diuretice, trebuie efectuată determinarea periodică a electroliților serici, la intervale corespunzătoare.

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot provoca dezechilibre hidrice sau electrolitice (inclusiv hipopotasemie, hiponatremie și alcaloză hipocloremică). Semnele de alarmă ale dezechilibrului hidric sau electrolitic sunt xerostomie, sete, slăbiciune, letargie, somnolență, agitație, crampe sau durere musculară, oboseală musculară, hipotensiune arterială, oligurie, tahicardie și tulburări gastro-intestinale cum sunt greața sau vărsăturile (vezi pct. 4.8).

Riscul de hipopotasemie este cel mai mare la pacienții cu ciroză hepatică, la pacienții care prezintă diureză rapidă, la pacienții care au un aport oral inadecvat de electroliți și la pacienții tratați concomitent cu corticosteroizi sau ACTH (vezi pct. 4.5).

În schimb, ca urmare a antagonizării receptorilor de angiotensină II (AT₁) de către componenta olmesartan medoxomil din compoziția Sevikar HCT poate apărea hiperpotasemie, mai ales în prezența insuficienței renale și/sau insuficienței cardiace și diabetului zaharat. Este recomandată monitorizarea atentă a potasemiei la pacienții cu risc. Diureticele care economisesc potasiul, suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu precum și alte medicamente care pot determina creșterea concentrațiilor plasmatiche de potasiu (de exemplu heparină) trebuie administrate cu precauție concomitent cu Sevikar HCT (vezi pct. 4.5) și cu monitorizarea frecventă a concentrației de potasiu.

Nu există dovezi că olmesartan medoxomil ar reduce sau ar preveni hiponatremia indusă de diuretice. În general, deficitul de clor este ușor și, de obicei, nu necesită tratament.

Tiazidele pot scădea excreția urinară de calciu și provoacă o creștere ușoară și intermitentă a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calcic. Hipercalcemia poate reprezenta o dovadă de hiperparatiroidie latentă. Administrarea de tiazide trebuie întreruptă înainte de efectuarea de teste ale funcției glandelor paratiroide.

S-a evidențiat faptul că tiazidele cresc excreția urinară de magneziu, fapt ce poate duce la hipomagneziemie.

Hiponatremia de diluție poate surveni la pacienții cu edeme, pe vreme foarte călduroasă.

Litiu:

Ca și în cazul altor antagoniști ai receptorului de angiotensină II, nu este recomandată administrarea concomitentă de Sevikar HCT și litiu (vezi pct. 4.5).

Insuficiență cardiacă:

Ca o consecință a inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, la persoanele cu predispoziție, pot fi anticipate modificări ale funcției renale.

La pacienții cu insuficiență cardiacă severă a căror funcție renală poate depinde de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei (ECA) și antagoniști ai receptorilor de angiotensină a fost asociat cu oligurie și/sau azotemie progresivă și (rar) cu insuficiență renală acută și/sau deces.

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție. Într-un studiu placebo controlat, de lungă durată cu amlodipină la pacienți cu insuficiență cardiacă severă (NYHA III și IV) incidența raportării edemului pulmonar a fost mai mare la grupul cu amlodipină, comparativ cu grupul cu placebo (vezi pct. 5.1). Blocanții canalelor de calciu, incluzând amlodipina, trebuie să fie utilizați cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece ei pot crește riscul unor viitoare efecte cardiovasculare și al mortalității.

Enteropatia de tip sprue:

În cazuri foarte rare, diareea severă, cronică cu pierdere substanțială în greutate a fost raportată la pacienții tratați cu olmesartan câteva luni până la ani de la inițierea tratamentului posibil cauzată de o reacție de hipersensibilitate întârziată, localizată. Biopsiile intestinale la acești pacienți au demonstrat de multe ori atrofie a vilozităților. Dacă un pacient dezvoltă aceste simptome în timpul tratamentului cu olmesartan, și în absența altor etiologii evidente, tratamentul cu olmesartan trebuie întrerupt imediat și nu trebuie repornit. Dacă diareea nu se ameliorează în timpul săptămânii de după întreruperea tratamentului, trebuie luat în considerare consultul de specialitate (de exemplu, un gastroenterolog).

Efuziune coroidiană, miopia acută și glaucomul acut secundar cu unghi închis

Sulfonamidele sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție de tip idiosincrazic, ce duce la efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie acută tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ un debut acut al scăderii acuității vizuale sau al durerii oculare și se manifestă, de obicei, într-un interval de ore până la săptămâni de la inițierea tratamentului. Glaucomul cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal este întreruperea hidroclorotiazidei, în cel mai scurt timp. În cazul în care presiunea intraoculară nu poate fi controlată, poate fi luată în considerare inițierea promptă a unui tratament medicamentos sau chirurgical. Factorii de risc pentru apariția unui glaucom cu unghi închis pot include antecedente de alergii la penicilină sau sulfonamidă (vezi pct. 4.8).

Sarcina:

Nu trebuie inițiat tratamentul cu antagoniști de angiotensină II în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care este considerată esențială continuarea tratamentului cu antagoniști de angiotensină II, pacientele care au planificat o sarcină trebuie să fie trecute pe un tratament antihipertensiv alternativ, al cărui profil de siguranță pentru utilizarea în sarcină este stabilit. Când este diagnosticată sarcina, tratamentul cu antagoniști de angiotensină II trebuie întrerupt imediat și, dacă este adecvat, trebuie inițiat tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Copii și adolescenți:

Sevikar HCT nu este indicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Vârstnici:

La vârstnici creșterea dozei trebuie făcută cu grijă (vezi pct. 5.2).

Fotosensibilitate:

În cazul administrării diureticelor tiazide au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă apare reacție de fotosensibilitate în timpul tratamentului cu Sevikar HCT, se recomandă oprirea tratamentului. Dacă se consideră necesară reluarea administrării diureticului, se recomandă protejerea regiunilor expuse la soare sau la raze UVA artificiale.

Cancer cutanat de tip non-melanom

A fost observat un risc crescut de cancer cutanat de tip non-melanom (non-melanoma skin cancer – NMSC) [carcinom cu celule bazale (BCC) și carcinom cu celule scuamoase (SCC)] asociat cu expunerea la creșterea dozei cumulative de hidroclorotiazidă (HCTZ) în două studii epidemiologice bazate pe Registrul național de cancer din Danemarca. Efectele de fotosensibilizare ale HCTZ ar putea constitui un mecanism posibil pentru NMSC.

Pacienții tratați cu HCTZ trebuie să fie informați cu privire la riscul de NMSC și să li se recomande să își examineze regulat pielea pentru depistarea oricăror leziuni noi și să raporteze imediat orice leziuni cutanate suspecte. Pentru a minimiza riscul de cancer cutanat, pacienților trebuie să li se recomande posibilele măsuri preventive, cum ar fi expunerea limitată la lumina solară și la razele UV și, în cazul expunerii, utilizarea unei protecții adecvate. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, examinarea putând include investigații histologice și biopsii. De asemenea, poate fi necesară reconsiderarea utilizării HCTZ la pacienții diagnosticați anterior cu NMSC (vezi și pct. 4.8).

Toxicitate respiratorie acută:

După administrarea de hidroclorotiazidă, au fost raportate cazuri grave foarte rare de toxicitate respiratorie acută, inclusiv sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS). Edemul pulmonar apare de obicei în decurs de câteva minute până la câteva ore după administrarea de hidroclorotiazidă. La debut, simptomele includ dispnee, febră, deteriorare pulmonară și hipotensiune. Dacă se suspectează diagnosticul de ARDS, Sevikar HCT trebuie retras și trebuie administrat tratamentul adecvat. Hidroclorotiazida nu trebuie administrată la pacienții care au prezentat anterior ARDS în urma administrării de hidroclorotiazidă.

Alte atenționări:

Ca în cazul oricărui medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu boală cardiacă ischemică sau boală cerebrovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

La pacienți cu sau fără antecedente de alergii sau astm bronșic, pot apărea reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă, dar acestea sunt mai probabile la pacienții cu astfel de antecedente.

În cazul utilizării de diuretice tiazidice a fost raportată exacerbarea sau activarea lupusului eritematos sistemic.

Ca în cazul tuturor celorlalți antagoniști de angiotensină II, efectul hipotensiv al olmesartan este într-o oarecare măsură mai mic la pacienții aparținând rasei negre, comparativ cu pacienții aparținând celorlalte rase, însă, acest efect nu a fost observat în unul dintre cele trei studii clinice cu Sevikar HCT care include pacienți aparținând rasei negre (30%), vezi, de asemenea, pct. 5.1.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni potențiale legate de combinația în doză fixă Sevikar HCT:

Nu este recomandată utilizarea concomitentă

Litiu:

În timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei și, rar, cu antagoniști de angiotensină II au fost raportate creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice și toxicității litiului. În plus, clearance-ul renal al litiului este redus de tiazide și, prin urmare, poate fi crescut riscul de toxicitate a litiului. Prin urmare, utilizarea concomitentă de Sevikar HCT și litiu nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă utilizarea combinației în doză fixă se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale litiului.

Utilizare concomitentă care necesită precauție

Baclofen:

Poate apărea potențarea efectului antihipertensiv.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene:

AINS (de exemplu acid acetil salicilic (>3 g/zi), inhibitori ai COX-2 și AINS neselective) pot reduce efectul antihipertensiv al diureticelor tiazidice și antagoniștilor receptorului de angiotensină II.

La unii pacienți cu funcție renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau persoane vârstnice cu funcție renală compromisă), administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorului de angiotensină II cu substanțe care inhibă ciclooxigenaza poate duce la deteriorarea suplimentară a funcției renale, inclusiv posibilă insuficiență renală acută care este, de obicei, reversibilă. Ca urmare, combinația în doză fixă trebuie administrată cu precauție, mai ales la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați corespunzător și trebuie acordată atenție monitorizării funcției renale după inițierea terapiei concomitente și periodic după aceea.

Utilizări concomitente care trebuie urmărite atent

Amifostină:

Poate surveni potențarea efectului antihipertensiv.

Alte medicamente antihipertensive:

Efectul hipotensiv al Sevikar HCT poate fi crescut de utilizarea concomitentă a altor medicamente antihipertensive.

Alcool etilic, barbiturice, substanțe narcotice sau antidepressive:

Poate apărea potențarea hipotensiunii arteriale ortostatice.

Interacțiuni potențiale legate de olmesartan medoxomil:

Utilizare concomitentă nerecomandată

Inhibitori ECA, blocații receptorilor de angiotensină II sau aliskiren:

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor de angiotensină II sau aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Medicamente care influențează concentrațiile plasmatice de potasiu:

Utilizarea concomitentă de diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește concentrațiile plasmatice de potasiu (de exemplu heparină, inhibitori ai ECA) poate duce la creșteri ale potasemiei (vezi pct. 4.4). Dacă medicamentele care influențează concentrațiile plasmatice de potasiu trebuie prescrise în asociere cu Sevikar HCT, este recomandată monitorizarea concentrațiilor plasmatice de potasiu.

Informații suplimentare

Colesevelam, chelator al acizilor biliari:

Administrarea concomitentă a clorhidratului de colesevelam, un medicament care se fixează de acizii biliari, reduce expunerea sistemică, concentrația plasmatică maximă de olmesartan și $t_{1/2}$. Administrarea olmesartan medoxomil cu cel puțin 4 ore înainte de clorhidratul de colesevelam scade efectul interacțiunii cu alte medicamente. Administrarea olmesartan medoxomil cu cel puțin 4 ore înainte de doza de clorhidrat de colesevelam trebuie luată în considerare (vezi pct. 5.2).

După tratamentul cu un antiacid (hidroxid de aluminiu și magneziu) s-a observat o scădere ușoară a biodisponibilității olmesartan.

Olmesartan medoxomil nu a avut un efect semnificativ asupra farmacocineticii sau farmacodinamicii warfarinei sau farmacocineticii digoxinei.

Administrarea concomitentă de olmesartan medoxomil cu pravastatină nu a avut efecte semnificative clinic asupra farmacocineticii niciuneia dintre componente la subiecții sănătoși.

Olmesartan nu a avut efecte inhibitorii semnificative clinic asupra enzimelor citocromului P450 uman 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4 *in vitro* și nu a avut efecte inductoare sau acestea au fost minime asupra activităților citocromului P450 la șobolan. Nu este de așteptat nicio interacțiune semnificativă clinic între olmesartan și medicamentele metabolizate de enzimele citocromului P450 prezentate mai sus.

Interacțiuni potențiale legate de componenta amlodipină

Utilizare concomitentă care necesită precauție

Efecte ale altor medicamente asupra amlodipinei:

Inhibitorii CYP3A4:

Administrarea concomitentă de amlodipină cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, azoli antifungici, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) pot provoca o creștere semnificativă a expunerii la amlodipină. Traducerea clinică a acestor variații farmacocinetice poate fi mai pronunțată la vârstnici. Există un risc crescut de hipotensiune. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților și poate fi necesară ajustarea dozelor.

Inductoare CYP3A4:

În cazul administrării concomitente de inductori cunoscuți ai CYP3A4, concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia. Prin urmare, tensiunea arterială trebuie monitorizată și reglarea dozei luată în considerare atât în timpul și cât și după medicația concomitentă, în special cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, sunătoare).

Administrarea de amlodipină împreună cu grepfrut sau suc de grepfrut nu este recomandată, deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți având ca rezultat amplificarea efectelor prin hipotensoare.

Dantrolen (soluție perfuzabilă): la animale s-a observat fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular cu hiperkaliemie după administrarea de verapamil și dantrolen intravenos. Din cauza riscului de hiperkaliemie se recomandă ca administrarea concomitentă de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina, să fie evitată la pacienții susceptibili la hipertermie malignă și în managementul hipertermiei maligne.

Efectele amlodipinei asupra altor medicamente:

Efectul hipotensiv al amlodipinei se adaugă efectelor hipotensive ale altor medicamente antihipertensive.

În studiile clinice de interacțiune, amlodipina nu a influențat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei sau warfarinei.

Simvastatina: administrarea concomitentă de doze multiple de 10 mg amlodipină cu 80 mg simvastatină rezultă în creșterea cu 77% a expunerii la simvastatină în comparație cu simvastatina singură. Se limitează doza de simvastatină la 20 mg zilnic la pacienții în tratament cu amlodipină.

Tacrolimus: Există un risc de creștere a concentrațiilor serice de tacrolimus la administrarea concomitentă cu amlodipina. Pentru a evita toxicitatea tacrolimusului, administrarea amlodipinei la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrațiilor serice de tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus, atunci când este cazul.

Mecanismul țintă al inhibitorilor Rapamicinei (mTOR): inhibitorii mTOR precum sirolimus, temsirolimus și everolimus sunt substraturile CYP3A. Amlodipina este un inhibitor slab al CYP3A. Cu utilizarea concomitentă de inhibitori mTOR, amlodipina poate crește expunerea inhibitorilor mTOR.

Ciclosporină: Într-un studiu prospectiv efectuat la pacienți cu transplant renal, a fost observată o creștere medie de 40% a concentrațiilor minime de ciclosporină atunci când este utilizată concomitent cu amlodipina. Administrarea concomitentă a Sevkar HCT cu ciclosporina poate crește expunerea la ciclosporină. Trebuie luată în considerare monitorizarea concentrației minime de ciclosporină, în timpul administrării concomitente cu amlodipina și reducerea dozei de ciclosporină dacă este necesar.

Interacțiuni potențiale legate de hidroclorotiazidă:

Utilizare concomitentă nerecomandată

Medicamentele care influențează concentrațiile plasmatiche ale potasiului

Efectul hidroclorotiazidei de depleție a potasiului (vezi pct. 4.4) poate fi potențat de administrarea concomitentă a altor medicamente asociate cu pierdere de potasiu și hipopotasemie (de exemplu alte diuretice care elimină potasiul, laxative, corticosteroizi, ACTH, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică sau derivați ai acidului salicilic). Prin urmare, nu este recomandată această utilizare concomitentă.

Utilizare concomitentă care necesită precauție

Săruri de calciu:

Diureticele tiazidice pot determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale calciului, ca urmare a scăderii excreției. Dacă trebuie prescrise suplimente de calciu, concentrațiile plasmatice de calciu trebuie monitorizate, iar doza de calciu trebuie ajustată corespunzător.

Rezinele colestiramină și colestipol:

Absorbția hidroclorotiazidei este influențată de prezența rezelor schimbătoare de anioni.

Glicozide digitale:

Hipopotasemia sau hipomagneziemia induse de tiazide pot favoriza instalarea de aritmii cardiace induse de digitale.

Medicamente influențate de modificările potasemiei:

Se recomandă monitorizarea periodică a potasemiei și ECG atunci când Sevkar HCT este administrat concomitent cu medicamente influențate de modificările concentrațiilor plasmatice ale potasiului (de exemplu glicozide digitale și antiaritmice) și cu următoarele medicamente care induc torsada vârfurilor (tahicardie ventriculară) (inclusiv unele antiaritmice), hipopotasemia fiind un factor predispozant al torsadei vârfurilor (tahicardie ventriculară):

- Antiaritmicele de clasa Ia (de exemplu chinidină, hidrochinidină, disopiramidă)
- Antiaritmicele de clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă)
- Unele antipsihotice (de exemplu tioridazină, clorpromazină, levomepromazină, trifluoperazină, ciamemazină, sulpiridă, sultopridă, amisulpridă, tiapridă, pimozidă, haloperidol, droperidol).
- Altele (de exemplu bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină IV, halofantrin, mizolastin, pentamidină, sparfloxacină, terfenadină, vincamină IV).

Miorelaxante nedepolarizante (de exemplu, tubocurarină):

Efectul miorelaxantelor nedepolarizante poate fi potențat de către hidroclorotiazidă.

Medicamente anticolinergice (de exemplu, atropină, biperiden):

Creșterea biodisponibilității diureticelor tiazidice prin scăderea motilității gastro-intestinale și a ratei de evacuare gastrică.

Medicamente antidiabetice (medicamente orale și insulină):

Tratamentul cu un medicament tiazidic poate influența toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozei de medicament antidiabetic (vezi pct. 4.4).

Metformin:

Metforminul trebuie utilizat cu precauție, din cauza riscului de acidoză lactică indusă de o posibilă insuficiență renală funcțională, legată de hidroclorotiazidă.

Beta blocante și diazoxid:

Efectul hiperglicemic al beta blocantelor și diazoxidului poate fi intensificat de tiazide.

Amine presoare (de exemplu, noradrenalină):

Efectul aminelor presoare poate fi diminuat.

Medicamente utilizate în tratamentul gutei (probenecid, sulfpirazonă și alopurinol):

Ajustarea dozei de medicamente uricozurice poate fi necesară, deoarece hidroclorotiazida poate determina creșterea concentrației plasmatice de acid uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau

sulfpirazonă. Administrarea concomitentă a unui tiazidic poate determina creșterea incidenței reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

Amantadină:

Tiazidele pot determina creșterea riscului de reacții adverse provocate de amantadină.

Medicamente citotoxice (de exemplu, ciclofosamidă, metotrexat):

Tiazidele pot reduce excreția renală a medicamentelor citotoxice și pot potența efectele lor mielosupresoare.

Salicilați:

În cazul administrării de doze mari de salicilați, hidroclorotiazida poate amplifica efectul toxic al salicilaților asupra sistemului nervos central.

Metildopa:

Au existat raportări izolate de anemie hemolitică survenite în cazul utilizării concomitente de hidroclorotiazidă și metildopa.

Ciclosporină:

Tratamentul concomitent cu ciclosporină poate crește riscul de hiperuricemie și de complicații de tipul gutei.

Tetraciline:

Administrarea concomitentă de tetraciline și tiazide mărește riscul de creștere a concentrației plasmatice a ureei, indusă de tetracilină. Această interacțiune nu se aplică, probabil, în cazul administrării concomitente a doxiciclinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Utilizarea Sevikar HCT este contraindicată în timpul celui de-al 2-lea și al 3-lea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Ținând cont de efectele componentelor individuale ale acestui medicament combinat asupra sarcinii, utilizarea Sevikar HCT nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4).

Olmესartan medoxomil

Utilizarea antagoniștilor de angiotensină II nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea antagoniștilor de angiotensină II este contraindicată în timpul celui de-al 2-lea și de-al 3-lea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4). Dovada epidemiologică privind riscul teratogenității după expunerea la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu a fost concludentă; însă, nu poate fi exclusă o creștere mică a riscului. Cu toate că nu există date epidemiologice controlate privind riscul determinat de antagoniștii receptorului de angiotensină II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care este considerată esențială continuarea tratamentului cu antagoniști ai receptorului de angiotensină, pacientele care plănuiesc să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Când se diagnostichează sarcina, tratamentul cu antagoniști ai receptorului de angiotensină II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie inițiată terapia alternativă. Expunerea la antagoniștii receptorului de angiotensină II în timpul celui de-al 2-lea și de-al 3-lea trimestru de sarcină este cunoscută că induce fetotoxicitate la om (funcție renală scăzută, oligohidramnios, întârziere a osificării craniene) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi de asemenea pct. 5.3).

Dacă expunerea la antagoniștii de angiotensină II a survenit începând din al 2-lea trimestru de sarcină, este recomandată verificarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Sugarii ale căror mame au utilizat antagoniști ai receptorului de angiotensină II trebuie monitorizați cu atenție pentru hipotensiune arterială (vezi de asemenea pct. 4.3 și 4.4).

Hydrochlorothiazidă

Există experiență limitată privind utilizarea hidroclorotiazidei în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru. Studiile la animale sunt insuficiente.

Hidroclorotiazida trece bariera placentară. Pe baza mecanismului de acțiune farmacologic al hidroclorotiazidei, utilizarea sa în timpul trimestrelor 2 și 3 de sarcină poate afecta perfuzia feto-placentară și poate provoca efecte fetale și neonatale cum sunt icter, tulburări ale echilibrului electrolitic și trombocitopenie.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratamentul edemelor gestaționale, hipertensiunii arteriale gestaționale sau preeclampsiei din cauza riscului de scădere a volemiei și de hipoperfuzie placentară, administrarea neavând un efect benefic asupra evoluției bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la gravide, exceptând rarele situații în care nu poate fi utilizat niciun alt tratament.

Amlodipină

Datele referitoare la un număr limitat de sarcini expuse nu evidențiază faptul că amlodipina sau alți antagoniști ai receptorilor de calciu ar avea un efect nociv asupra sănătății fătului. Cu toate acestea, poate exista un risc de travaliu prelungit.

Alăptarea

Sevikar HCT nu este recomandat în timpul alăptării și sunt preferabile tratamente alternative, cu profiluri de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, mai ales în cazul alăptării unui nou-născut sau a unui sugar născut prematur.

Olmesartan se elimină în lapte la femelele de șobolan care alăptează. Cu toate acestea, la om, nu se cunoaște dacă olmesartan trece în laptele matern.

Amlodipina se excretă în laptele uman. Doza primită de sugari din laptele matern a fost estimată la un interval intercuartilă de 3 - 7%, cu un maxim de 15%. Efectul amlodipinei asupra sugarilor nu este cunoscut.

Nu se cunoaște dacă amlodipina se elimină în lapte. Blocantele canalelor de calciu similare, de tip dihidropiridinic, se elimină în lapte.

Hidroclorotiazida se excretă în cantități mici în laptele matern. Deoarece tiazidele în doze mari provoacă intensificarea diurezei pot inhiba producerea de lapte. Utilizarea Sevikar HCT în timpul alăptării nu este recomandată. Dacă Sevikar HCT este utilizat în timpul alăptării trebuie păstrate cele mai mici doze posibile.

Fertilitatea

Modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoidului au fost raportate la unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu. Datele clinice sunt insuficiente în ceea ce privește un potențial efect al amlodipinei asupra fertilității. Într-un studiu efectuat la șobolani au fost observate efecte adverse asupra fertilității masculine (vezi pct. 5.3)

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii cu privire la efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, trebuie reținut faptul că, ocazional, amețelile, cefaleea, greața sau fatigabilitatea pot să apară la pacienții tratați cu medicamente antihipertensive și că aceste simptome pot afecta capacitatea de reacție.

Se recomandă precauție, în special, la începutul tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Siguranța Sevikar HCT a fost investigată în studiile clinice la 7826 pacienți tratați cu olmesartan medoxomil în combinație cu amlodipina și hidroclorotiazida.

Reacțiile adverse din studiile clinice, post-autorizare, studiile de siguranță și raportările spontane sunt

rezumate în tabelul 1 pentru Sevikar HCT precum și pentru componentele individuale olmesartan medoxomil, amlodipină și hidroclorotiazidă pe baza profilului de siguranță cunoscut al componentelor.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului cu Sevikar HCT sunt edemul periferic, cefaleea și amețeala.

Următorii termeni au fost utilizați pentru a clasifica apariția reacțiilor adverse:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tabel 1 : Situația reacțiilor adverse ale Sevikar HCT și componentele individuale

Clasificare a MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvențe			
		Sevikar HCT	Olmesartan	Amlodipină	HCTZ
Infecții și infestări	Infecție de căi respiratorii superioare	Frecvente			
	Rinofaringită	Frecvente			
	Infecție de căi urinare	Frecvente	Frecvente		
	Sialoadenită				Rare
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase)				Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	Leucopenie			Foarte rare	Rare
	Trombocitopenie		Mai puțin frecvente	Foarte rare	Rare
	Depresie medulară				Rare
	Neutropenie/Agranulocitoză				Rare
	Anemie hemolitică				Rare
	Anemie aplastică				Rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții anafilactice		Mai puțin frecvente		
	Hipersensibilitate medicamentoasă			Foarte rare	
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperpotasemie	Mai puțin frecvente	Rare		
	Hipopotasemie	Mai puțin frecvente			Frecvente
	Anorexie				Mai puțin frecvente
	Glicozurie				Frecvente

	Hipercalcemie				Frecvente
	Hiperglicemie			Foarte rare	Frecvente
	Hipomagnesiemie				Frecvente
	Hiponatremie				Frecvente
	Hipocloremie				Frecvente
	Hipertrigliceridemie		Frecvente		Foarte frecvente
	Hipocolesterolemie				Foarte frecvente
	Hiperuricemie		Frecvente		Foarte frecvente
	Alcaloză hipocloremică				Foarte rare
	Hiperamilazemie				Frecvente
Tulburări psihice	Confuzie			Rare	Frecvente
	Depresie			Mai puțin frecvente	Rare
	Apatie				Rare
	Iritabilitate			Mai puțin frecvente	
	Neliniște				Rare
	Modificări ale dispoziției (inclusiv anxietate)			Mai puțin frecvente	
	Tulburări de somn (inclusiv insomnie)			Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
	Cefalee	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Rare
	Amețeală posturală	Mai puțin frecvente			
	Presincoapă	Mai puțin frecvente			
	Disgeuzie			Mai puțin frecvente	
	Hipertonie			Foarte rare	
	Hipoestezie			Mai puțin frecvente	
	Parestezie			Mai puțin frecvente	Rare
	Neuropatie periferică			Foarte rare	
	Somnolență			Frecvente	
	Sincoapă			Mai puțin frecvente	
	Convulsii				Rare
	Pierderea apetitului				Mai puțin frecvente
	Tremor			Mai puțin frecvente	

	Tulburări extrapiramidale			Cu frecvență necunoscută	
Tulburări oculare	Tulburări de vedere (inclusiv diplopie, încețoșarea vederii)			Frecvente	Rare
	Lăcrimare scăzută				Rare
	Agravarea miopiei				Mai puțin frecvente
	Xantopsie				Rare
	Miopie acută, glaucom acut cu unghi închis (vezi pct. 4.4)				Cu frecvență necunoscută
	Efuziune coroidiană				Cu frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare	Vertij	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente		Rare
	Tinitus			Mai puțin frecvente	
Tulburări cardiace	Palpitații	Frecvente		Frecvente	
	Tahicardie	Mai puțin frecvente			
	Infarct miocardic			Foarte rare	
	Aritmie (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)			Mai puțin frecvente	Rare
	Angina pectorală		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente (incluzând agravarea anginei pectorale)	
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	Frecvente	Rare	Mai puțin frecvente	
	Hiperemie facială	Mai puțin frecvente		Frecvente	
	Hipotensiune arterială ortostatică				Mai puțin frecvente
	Vasculită (inclusiv angeita necrozantă)			Foarte rare	Rare
	Tromboză				Rare
	Embolie				Rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	
	Bronșită		Frecvente		
	Dispnee			Frecvente	Rare
	Faringită		Frecvente		
	Rinită		Frecvente	Mai puțin frecvente	

	Pneumonie interstițială acută				Rare
	Detresă respiratorie				Mai puțin frecvente
	Edem pulmonar				Rare
	Sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) (vezi pct. 4.4.)				Foarte rare
Tulburări gastro - intestinale	Diaree	Frecvente	Frecvente		Frecvente
	Greață	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
	Constipație	Frecvente			Frecvente
	Uscăciunea gurii	Mai puțin frecvente		Mai puțin frecvente	
	Durere abdominală		Frecvente	Frecvente	Frecvente
	Modificări ale tranzitului obișnuit (inclusiv diaree și constipație)			Frecvente	
	Meteorism				Frecvente
	Dispepsie		Frecvente	Frecvente	
	Gastrită			Foarte rare	
	Iritație gastrică				Frecvente
	Gastroenterită		Frecvente		
	Hiperplazie gingivală			Foarte rare	
	Ileus paralitic				Foarte rare
	Pancreatită			Foarte rare	Rare
	Vărsături		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Enteropatie de tip sprue (vezi pct. 4.4)			Foarte rare		
Tulburări hepato-biliare	Hepatite			Foarte rare	
	Icter (icter colestatic intrahepatic)			Foarte rare	Rare
	Colecistită acută				Rare
	Hepatită autoimună*		Cu frecvență necunoscută		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie			Mai puțin frecvente	
	Angioedem		Rare	Foarte rare	
	Dermatită alergică		Mai puțin frecvente		
	Eritem multiform			Foarte rare	
	Eritem				Mai puțin frecvente

	Reacții asemănătoare lupusului eritematos cutanat				Rare
	Exantem		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	
	Dermatita exfoliativă			Foarte rare	
	Hiperhidroză			Mai puțin frecvente	
	Reacții de fotosensibilitate			Foarte rare	Mai puțin frecvente
	Prurit		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Purpură			Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Edem Quincke			Foarte rare	
	Erupție cutanată trazitorie		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Reactivarea lupusului eritematos cutanat				Rare
	Necroliza epidermică toxică			Cu frecvență necunoscută	Rare
	Decolorare cutanată			Mai puțin frecvente	
	Sindrom Stevens-Johnson			Foarte rare	
	Urticarie		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare	Frecvente	Rare	Frecvente	
	Umflarea articulațiilor	Frecvente			
	Slăbiciune musculară	Mai puțin frecvente			Rare
	Umflarea gleznelor			Frecvente	
	Artralgie			Mai puțin frecvente	
	Artrită		Frecvente		
	Durere lombară		Frecvente	Mai puțin frecvente	
	Pareză				Rare
	Mialgie		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	
	Dureri osoase		Frecvente		
Tulburări renale și ale căilor urinare	Polachiurie	Frecvente			
	Creșterea frecvenței urinării			Mai puțin frecvente	
	Insuficiență renală acută		Rare		
	Hematurie		Frecvente		
	Tulburări de micțiune			Mai puțin frecvente	

	Nicturie			Mai puțin frecvente	
	Nefrită interstițială				Rare
	Insuficiență renală		Rare		Rare
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Ginecomastie			Mai puțin frecvente	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente	
	Edem periferic	Frecvente	Frecvente		
	Fatigabilitate	Frecvente	Frecvente	Frecvente	
	Durere toracică		Frecvente	Mai puțin frecvente	
	Febră				Rare
	Simptome asemănătoare gripei		Frecvente		
	Letargie		Rare		
	Stare de rău		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	
	Edem			Foarte frecvente	
	Durere		Frecvente	Mai puțin frecvente	
	Edem facial		Mai puțin frecvente		
Investigații diagnostice	Creșterea creatininei sanguine	Frecvente	Rare		Frecvente
	Creșterea ureei sanguine	Frecvente	Frecvente		Frecvente
	Creșterea acidului uric	Frecvente			
	Scăderea potasiului sanguin	Mai puțin frecvente			
	Creșterea gama glutamil transferazei	Mai puțin frecvente			
	Creșterea alanin aminotransferazei	Mai puțin frecvente			
	Creșterea aspartat aminotransferazei	Mai puțin frecvente			
	Creșterea enzimelor hepatice		Frecvente	Foarte rare (cea mai mare parte în legătură cu colestaza)	
	Creșterea creatin fosfokinazei serice		Frecvente		
	Scăderea greutateii corporale			Mai puțin frecvente	
	Creșterea greutateii corporale			Mai puțin frecvente	

*Cazuri de hepatită autoimună cu o latență de la câteva luni până la câțiva ani au fost raportate după punerea pe piață, care au fost reversibile după retragerea olmesartanului.

Cazuri izolate de rabdomioliză, au fost raportate în asociere temporală cu administrarea de blocanți ai receptorilor angiotensinei II. La pacienții tratați cu amlodipină au fost raportate cazuri izolate de sindrom extrapiramidal.

Cancer cutanat de tip non-melanom: Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

Alte reacții adverse raportate fie în studiile clinice, fie din datele de după punerea pe piață referitoare la utilizarea unei combinații în doză fixă de olmesartan medoxomil și amlodipină și care nu au fost raportate deja în cazul administrării Sevikar HCT, al monoterapiei cu olmesartan medoxomil sau al monoterapiei cu amlodipină sau raportate într-o frecvență mai mare pentru dubla combinație (Tabel 2):

Tabel 2: Combinația în doză fixă de olmesartan medoxomil și amlodipină

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Hipersensibilitate medicamentoasă
Tulburări gastro-intestinale	Mai puțin frecvente	Durere la nivelul abdomenului superior
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Mai puțin frecvente	Libido scăzut
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Edem cu godeu
	Mai puțin frecvente	Letargie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Dureri ale extremităților

Alte reacții adverse raportate fie în studiile clinice, fie din datele de după punerea pe piață referitoare la utilizarea unei combinații în doză fixă de olmesartan medoxomil și hidroclorotiazidă și care nu au fost raportate deja în cazul administrării Sevikar HCT, al monoterapiei cu olmesartan medoxomil sau al monoterapiei cu hidroclorotiazidă sau care au fost raportate în frecvențe mai mari pentru dubla combinație (Tabel 3):

Tabel 3: Combinația în doză fixă de olmesartan medoxomil și hidroclorotiazidă

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului nervos	Rare	Tulburări ale conștiinței (cum ar fi pierdere a conștiinței)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Eczeme
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Dureri ale extremităților
Investigații diagnostice	Rare	Scăderi minore ale valorilor medii ale hemoglobinei și hematocritului

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome:

Doza maximă recomandată de Sevikar HCT este de 40 mg/10 mg/25 mg o dată pe zi. Nu există informații legate de supradozajul cu Sevikar HCT la om. Cel mai probabil efect al supradozajului cu Sevikar HCT este hipotensiunea arterială.

Cele mai probabile efecte ale supradozajului cu olmesartan medoxomil sunt hipotensiunea arterială și tahicardia; poate fi întâlnită bradicardie, dacă survine stimularea parasimpatică (vagală).

Este de așteptat ca supradozajul cu amlodipină să ducă la vasodilatație periferică excesivă, cu hipotensiune arterială marcată și o posibilă tahicardie reflexă. S-a raportat o hipotensiune arterială sistemică marcată și potențial prelungită, mergând până la șoc, cu evoluție letală.

Edemul pulmonar non-cardiogen a fost raportat rar ca o consecință a supradozajului cu amlodipină, care se poate manifesta cu un debut întârziat (24-48 de ore după ingestie) și necesită suport ventilator. Măsurile inițiale de resuscitare (inclusiv supraîncărcarea cu lichide) pentru a menține perfuzia și debitul cardiac pot fi factori precipitanți.

Supradozajul cu hidroclorotiazidă este asociat cu depleție electrolitică (hipopotasemie, hipocloremie) și deshidratare, ca urmare a diurezei excesive. Cele mai frecvente semne și simptome de supradozaj sunt greața și somnolența. Hipopotasemia poate duce la spasme musculare și/sau poate accentua aritmiile cardiace asociate cu utilizarea concomitentă de glicozide digitale sau de anumite medicamente antiaritmice.

Tratament:

În cazul supradozajului cu Sevikar HCT, tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Abordarea terapeutică depinde de durata de la ingestie și de severitatea simptomelor.

Dacă ingestia este recentă, poate fi luat în considerare lavajul gastric. La subiecții sănătoși, s-a demonstrat faptul că administrarea de cărbune activat imediat sau până la 2 ore după ingestia amlodipinei reduce marcat absorbția amlodipinei.

Hipotensiunea arterială semnificativă clinic apărută ca urmare a unui supradozaj cu Sevikar HCT necesită susținere activă a sistemului cardiovascular, inclusiv monitorizarea atentă a funcției cardiace și pulmonare, poziționarea pacientului în decubit dorsal cu picioarele ridicate și urmărirea cu atenție a volemiei și a debitului urinar. Administrarea unui vasoconstrictor poate fi de ajutor în refacerea tonusului vascular și a tensiunii arteriale, cu condiția să nu existe contraindicații ale utilizării sale. Gluconatul de calciu administrat intravenos poate fi benefic în inversarea efectelor blocadei canalelor de calciu. Electroliții serici și creatininemia trebuie monitorizate frecvent. Dacă survine hipotensiunea arterială, pacientul trebuie poziționat în decubit dorsal și se vor administra rapid substituenți volefici și electrolitici.

Deoarece amlodipina se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche, probabil, dializa nu este utilă. Proporția în care olmesartan sau hidroclorotiazida pot fi dializate nu este cunoscută.

Gradul în care olmesartan și hidroclorotiazida sunt eliminate prin hemodializă nu a fost stabilit.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști de angiotensină II, blocante ale canalelor de calciu și diuretice, codul ATC: C09DX03.

Sevikar HCT este o combinație în doză fixă dintre un antagonist al receptorului de angiotensină II, olmesartan medoxomil, un blocant al canalelor de calciu, besilatul de amlodipină și un diuretic tiazidic, hidroclorotiazida. Combinația acestor componente are un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială într-o mai mare măsură decât fiecare componentă în parte.

Olmesartan medoxomil este un antagonist selectiv al receptorului de angiotensină II (tipul AT₁), activ pe cale orală. Angiotensina II este principalul hormon vasoactiv al sistemului renină-angiotensină-aldosteron și joacă un rol semnificativ în fiziopatologia hipertensiunii arteriale. Efectele angiotensinei II includ vasoconstricție, stimulare a sintezei și eliberării de aldosteron, stimulare cardiacă și reabsorbție renală a sodiului. Olmesartan blochează efectele vasoconstrictoare și de secreție de aldosteron ale angiotensinei II, prin blocarea legării acesteia de receptorul AT₁ la nivelul țesuturilor, incluzând mușchii netezi vasculari și glanda corticosuprarenală. Acțiunea olmesartan este independentă de sursa sau calea de sinteză a angiotensinei II. Antagonizarea selectivă a receptorilor de angiotensină II (AT₁) de către olmesartan duce la creșteri ale concentrațiilor plasmatiche de renină și ale concentrațiilor de angiotensină I și II, precum și un grad de scădere a concentrațiilor plasmatiche de aldosteron.

În hipertensiunea arterială, olmesartan medoxomil provoacă o reducere de durată și dependentă de doză a tensiunii arteriale. Nu a existat nicio dovadă de hipotensiune arterială după administrarea primei doze, de tahifilaxie în timpul tratamentului de lungă durată sau de revenire a hipertensiunii arteriale după întreruperea bruscă a tratamentului.

Administrarea o dată pe zi de olmesartan medoxomil furnizează o reducere eficace și lină a tensiunii arteriale, pe durata a 24 ore. Administrarea o dată pe zi a determinat scăderi ale tensiunii arteriale similare cu cele obținute după administrarea de două ori pe zi, în aceeași doză zilnică totală.

În cazul tratamentului continuu, reducerile maxime ale tensiunii arteriale sunt obținute la 8 săptămâni după inițierea terapiei, cu toate că un procent substanțial al efectului hipotensor se observă deja după 2 săptămâni de tratament.

Efectul olmesartan medoxomil asupra mortalității și morbidității nu este încă cunoscut.

Studiul randomizat de prevenire a microalbuminuriei diabetice cu olmesartan (ROADMAP) pe 4447 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, normo-albuminurie și cel puțin un factor suplimentar de risc cardiovascular a investigat dacă tratamentul cu olmesartan ar putea întârzia instalarea microalbuminuriei. În timpul urmăririi pe o durată medie de 3,2 ani, pacienții au primit olmesartan sau placebo, în plus față de alte medicamente antihipertensive, cu excepția inhibitorilor ECA sau BRA.

Studiul a demonstrat o reducere semnificativă a riscului, în obiectivul primar, în timpul până la debutul microalbuminuriei în favoarea olmesartan. După ajustarea diferențelor de tensiune arterială scăderea acestui risc nu a mai fost semnificativă din punct de vedere statistic. 8,2% (178 din 2160) din pacienții din grupul olmesartan medoxomil și 9,8% (210 din 2139) în grupul placebo au dezvoltat microalbuminurie. Pentru obiectivele secundare, evenimente cardiovasculare au avut loc la 96 pacienți (4,3%) cu olmesartan și la 94 pacienți (4,2%), cu placebo. Incidenta mortalității de cauză cardiovasculară a fost mai mare cu olmesartan, comparativ cu tratamentul cu placebo (15 pacienți (0,7%) față de 3 pacienți (0,1%)), în ciuda ratelor similare de accident vascular cerebral non-letal (14 pacienți (0,6%) față de 8 pacienți (0,4%)), infarct miocardic non-letal (17 pacienți (0,8%) față de 26 pacienți (1,2%)) și mortalitate de cauză non-cardiovasculară (11 pacienți (0,5%) față de 12 pacienți (0,5%)). Mortalitatea generală cu olmesartan a crescut numeric (26 pacienți (1,2%) față de 15 pacienți (0,7%)), care a fost determinată în principal de către un număr mai mare de evenimente cardiovasculare letale.

Studiul privind reducerea incidenței de boală renală în stadiul cel mai avansat în nefropatia diabetică (ORIENT) a investigat efectele olmesartan asupra rezultatelor renale și cardiovasculare la 577 pacienți japonezi și chinezi cu diabet zaharat de tip 2 cu nefropatie cunoscută. În timpul urmăririi medii de 3,1 ani,

pacienții au primit olmesartan sau placebo, în plus față de alte medicamente antihipertensive, inclusiv inhibitori ai ECA.

Obiectivul primar compus (timpul până la primul eveniment de dublare a creatininei serice, boala renală în stadiul cel mai avansat, toate cauzele de mortalitate), a avut loc la 116 pacienți din grupul cu olmesartan (41,1%) și 129 pacienți din grupul placebo (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75-1,24); $p = 0,791$). Obiectivul secundar cardiovascular compus a apărut la 40 pacienți tratați cu olmesartan (14,2%) și la 53 pacienți cărora li s-a administrat placebo (18,7%). Acest obiectiv compus cardiovascular a inclus decesul de cauză cardiovasculară la 10 (3,5%) dintre pacienții care au primit olmesartan față de 3 (1,1%) dintre cei care au primit placebo, mortalitatea generală 19 (6,7%) față de 20 (7,0%), accident vascular cerebral non-letal 8 (2,8%) comparativ cu 11 (3,9%) și respectiv, infarct miocardic non-letal 3 (1,1%) față de 7 (2,5%).

Componenta amlodipină din compoziția Sevikar HCT este un blocant al canalelor de calciu care inhibă influxul transmembranar de ioni de calciu prin canalele potențial-dependente de tip L de la nivelul cordului și mușchilor netezi. Datele experimentale indică faptul că amlodipina se leagă și de locurile de legare dihidropiridinice și de cele non-dihidropiridinice. Amlodipina este relativ vaselectivă, cu un efect mai mare asupra celulelor musculare netede vasculare decât asupra celulelor musculare cardiace. Efectul antihipertensiv al amlodipinei este urmare a efectului relaxant direct asupra mușchiului neted arterial, fapt ce duce la o scădere a rezistenței periferice și, astfel, a tensiunii arteriale.

La pacienții hipertensivi, amlodipina provoacă o reducere dependentă de doză, de lungă durată a tensiunii arteriale. Nu au existat dovezi de hipotensiune arterială după administrarea primei doze, de tahifilaxie în timpul tratamentului de lungă durată sau de hipertensiune arterială de rebound după întreruperea bruscă a terapiei.

După administrarea de doze terapeutice la pacienții cu hipertensiune arterială, amlodipina produce o scădere eficace a tensiunii arteriale în decubit dorsal, în poziție șezând și în ortostatism. Utilizarea de lungă durată a amlodipinei nu este asociată cu modificări semnificative ale frecvenței cardiace sau ale concentrațiilor plasmatiche de catecolamine. La pacienții cu hipertensiune arterială cu funcție renală normală, dozele terapeutice de amlodipină reduc rezistența vasculară renală, cresc rata de filtrare glomerulară și au efect asupra fluxului plasmatic renal, fără modificarea fracției de filtrare sau proteinuriei.

În studiile de hemodinamică efectuate la pacienții cu insuficiență cardiacă și în studiile clinice bazate pe teste de efort efectuate la pacienți cu insuficiență cardiacă clasa II-IV NYHA, s-a constatat faptul că amlodipina nu produce nici o deteriorare clinică, măsurată prin toleranța la exerciții fizice, fracția de ejeție ventriculară stângă și prin semne și simptome clinice.

Într-un studiu placebo controlat (PRAISE), destinat să evalueze pacienții cu insuficiență cardiacă clasa III-IV NYHA, tratați cu digitale, diuretice și inhibitori ai ECA, s-a evidențiat faptul că amlodipina nu a determinat o creștere a riscului de mortalitate și morbiditate la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Într-un studiu de urmărire (PRAISE-2) efectuat cu amlodipină la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa III și IV NYHA, fără simptome clinice sau elemente obiective sugestive pentru o afecțiune ischemică subiacentă, tratați deja cu doze stabile de inhibitori ai ECA, digitale și diuretice, amlodipina nu a avut niciun efect asupra mortalității cardiovasculare și totale. La acest grup special de pacienți, administrarea de amlodipină s-a asociat cu un număr crescut de rapoartări de edem pulmonar, în pofida inexistenței vreunei diferențe în ceea ce privește incidența agravării insuficienței cardiace, comparativ cu placebo.

Un studiu randomizat dublu-orb, de morbiditate-mortalitate numit Tratament Antihipertensiv și Hipolipemiant pentru Prevenirea Infarctului Miocardic (ALLHAT) a fost efectuat pentru a compara cele mai noi tratamente medicamentoase: amlodipină 2,5-10 mg/zi (blocant al canalelor de calciu) sau lisinopril 10-40 mg/zi (inhibitor ECA), ca primă linie de tratament față de diureticul-tiazidic, clortalidona 12,5-25 mg/zi, în hipertensiunea arterială ușoară până la moderată.

Un total de 33.357 pacienți hipertensivi cu vârsta de 55 ani sau peste au fost randomizați și urmăriți o perioadă medie de 4,9 ani. Pacienții au avut cel puțin un factor suplimentar de risc de BC, inclusiv infarct miocardic în antecedente sau accident vascular cerebral (> 6 luni înainte de înscrierea în studiu) sau alte

BCV aterosclerotice documentate (în total 51,5%), diabet de tip 2 (36,1%), HDL-C <35 mg / dl (11,6%), hipertrofia ventriculară stângă diagnosticată prin electrocardiogramă sau ecocardiografie (20,9%), fumatul la momentul studiului (21,9%).

Obiectivul primar a fost o asociere de BC letală sau infarct miocardic non-letal. Nu a fost nicio diferență semnificativă în cazul obiectivului primar între tratamentul pe bază de amlodipină și tratamentul pe bază de clortalidonă: RR 0,98, 95% CI (0,90 – 1,07), p = 0,65. Printre obiectivele secundare, incidența insuficienței cardiace (componentă a unei combinații cardiovasculare) a fost semnificativ mai mare în grupul cu amlodipină comparativ cu grupul cu clortalidonă (10,2% față de 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p <0,001). Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență semnificativă în mortalitatea de toate cauzele între tratamentul cu amlodipină și cel pe bază de clortalidonă (RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul efectului antihipertensiv al diureticelor tiazidice nu este complet cunoscut. Tiazidele influențează mecanismele tubulare renale ale reabsorbției de electroliți, crescând în mod direct excreția de sodiu și clor, în cantități aproximativ echivalente. Acțiunea diuretică a hidroclorotiazidei reduce volumul plasmatic, crește activitatea reninei plasmatică și crește secreția de aldosteron, cu creșteri consecutive ale eliminării urinare de potasiu și bicarbonat și scăderi ale potasemiei. Legătura renină-aldosteron este mediată de angiotensina II și, ca urmare, administrarea concomitentă a unui antagonist al receptorului de angiotensină II tinde să inverseze eliminarea de potasiu asociată cu utilizarea de diuretice tiazidice. În cazul hidroclorotiazidei, debutul diurezei apare la aproximativ 2 ore de la utilizare, efectul maxim survine la aproximativ 4 ore după administrarea dozei iar acțiunea persistă aproximativ 6-12 ore.

Studiile epidemiologice au demonstrat faptul că tratamentul de lungă durată cu hidroclorotiazidă administrată în monoterapie reduce riscul de morbiditate și mortalitate cardiovasculară.

Rezultate ale studiilor clinice

Într-un studiu placebo controlat, randomizat cu durata de 12 săptămâni, cu un grup paralel de 2492 pacienți (67% pacienți caucazieni), tratamentul cu Sevikar HCT 40 mg/10 mg/25 mg a dus la scăderi semnificativ mai mari ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice comparativ cu tratamentul cu oricare dintre combinațiile duble respective, olmesartan medoxomil 40 mg plus amlodipină 10 mg, olmesartan medoxomil 40 mg plus hidroclorotiazidă 25 mg și amlodipină 10 mg plus hidroclorotiazidă 25 mg. Efectul hipotensiv suplimentar al Sevikar HCT 40 mg/10 mg/25 mg comparativ cu combinațiile duble analoge a avut valori cuprinse între -3,8 și -6,7 mmHg pentru tensiunea arterială diastolică și între -7,1 și -9,6 mmHg pentru tensiunea arterială sistolică în poziția șezând și a survenit în primele 2 săptămâni.

Procentul de pacienți care ating valoarea țintă a tensiunii arteriale (<140/90 mmHg pentru pacienții non-diabetici și <130/80 mmHg pentru pacienții cu diabet zaharat) la săptămâna 12 a variat între 34,9% și 46,6% în loturile cu tratament cu combinații duble, comparativ cu 64,3% în grupul de tratament cu I Sevikar HCT 40 mg/10 mg/25 mg.

Într-un al doilea studiu cu grup paralel, dublu-orb, randomizat, la 2690 pacienți (99,9% pacienți caucazieni), tratamentul cu Sevikar HCT (20 mg / 5 mg/12,5 mg, 40 mg / 5 mg/12,5 mg, 40 mg / 5 mg/25 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg) a condus la reducerea semnificativ mai mare a tensiunii arteriale diastolice și sistolice, comparativ cu combinațiile duble corespunzătoare, olmesartan medoxomil 20 mg plus amlodipină 5 mg, olmesartan medoxomil 40 mg plus amlodipină 5 mg și olmesartan medoxomil 40 mg plus amlodipină 10 mg după 10 săptămâni de tratament. Efectul suplimentar de reducere a tensiunii arteriale cu Sevikar HCT, comparativ cu combinațiile duble corespunzătoare a fost între -1,3 și -1,9 mmHg pentru tensiunea diastolică și între -2,7 și -4,9 mmHg pentru tensiunea arterială sistolică.

Proporțiile de pacienți care au atins nivelul tensiunii arteriale dorit (<140/90 mmHg pentru pacienți non-diabetici și <130/80 mmHg pentru pacienții cu diabet zaharat), în săptămâna a 10 a, a variat de la 42,7% la 49,6% pentru grupurile tratate cu dubla combinație, comparativ cu 52,4% la 58,8% pentru Sevikar HCT.

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, studiu adăugat la 808 pacienți (99,9% pacienți caucazieni) cu tensiunea arterială controlată neadecvat după 8 săptămâni de tratament cu olmesartan medoxomil 40 mg plus amlodipină 10 mg, combinație dublă tratamentul cu Sevikar HCT a dus la o reducere numerică adițională a tensiunii arteriale la -1,8/-1,0 mmHg la tratamentul cu Sevikar HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg și o reducere adițională importantă statistic a tensiunii arteriale la -3,6/-2,8 mmHg la tratamentul cu Sevikar HCT 40 mg/10 mg/25 mg, comparativ cu olmesartan medoxomil 40 mg plus amlodipină 10 mg, combinația dublă.

Tratamentul cu Sevikar HCT 40 mg/10 mg/25 mg tripla combinație a condus la un procent statistic semnificativ mai mare de subiecți care și-au atins scopul privind tensiunea arterială comparativ cu olmesartan medoxomil 40 mg plus amlodipină 10 mg, terapia cu dublă combinație, (41,3% față de 24,2%); în timp ce tratamentul cu Sevikar HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg, terapia cu triplă combinație a dus la un procent numeric mai mare de subiecți care și-au atins obiectivul privind tensiunea arterială, comparativ cu olmesartan medoxomil 40 mg plus amlodipină 10 mg terapie cu dublă combinație (29,5% față de 24,2%) la subiecții controlați în mod neadecvat cu terapia în combinație dublă.

Efectul antihipertensiv al Sevikar HCT a fost similar, indiferent de vârstă și sex ca și la pacienții cu și fără diabet zaharat.

Alte informații:

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor de angiotensină II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor de angiotensină II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor de angiotensină II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criteriile finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Cancer cutanat de tip non-melanom:

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC, dependentă de doza cumulativă. Un studiu a inclus o populație care a constat din 71 533 de cazuri de BCC și din 8 629 de cazuri de SCC, corespunzând unei populații de control de 1 430 833 și respectiv 172 462. Dozele mari de HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg cumulativ) au fost asociate cu un RR ajustat de 1,29 (ÎI 95 %: 1,23-1,35) pentru BCC și de 3,98 (ÎI 95 %: 3,68- 4,31) pentru SCC. A fost observată o relație clară doză cumulativă-răspuns, atât pentru BCC, cât și pentru SCC. Un alt studiu a indicat o posibilă asociere între cancerul de buză (SCC) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de cancer de buză au corespuns unei populații de control de 63 067,

folosind o strategie de eşantionare din grupul expus riscului. A fost demonstrată o relație clară doză cumulativă-răspuns, cu un RR de 2,1 (II 95 %: 1,7-2,6) care a crescut la un RR de 3,9 (3,0-4,9) pentru doze mari (~25 000 mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare (~100 000 mg) (vezi și pct. 4.4).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Administrarea concomitentă de olmesartan medoxomil, amlodipină și hidroclorotiazidă nu a avut efecte semnificative clinic asupra farmacocineticii niciuneia dintre componente, la subiecții sănătoși.

După administrare pe cale orală de Sevikar HCT la subiecții sănătoși normali, concentrațiile plasmatice maxime ale olmesartan, amlodipină și hidroclorotiazidă se ating în aproximativ 1,5 – 3 ore, 6 – 8 ore și, respectiv, 1,5 – 2 ore. Frecvența și gradul absorbției olmesartan medoxomil, amlodipină și hidroclorotiazidă din compoziția Sevikar HCT sunt similare cu cele observate în cazul administrării combinației fixe duble de olmesartan medoxomil cu amlodipină împreună cu hidroclorotiazida administrată sub formă de comprimate cu o singură substanță activă sau cu cele observate atunci când se utilizează o combinație fixă dublă de olmesartan medoxomil cu hidroclorotiazidă împreună cu amlodipina administrată sub formă de comprimate cu o singura substanță activă . Alimentele nu influențează biodisponibilitatea Sevikar HCT.

Olmesartan medoxomil

Absorbție și distribuție:

Olmesartan medoxomil este un promedicament. Este transformat rapid în metabolitul activ farmacologic, olmesartan, de către esterazele din mucoasa intestinală și din sângele portal în timpul absorbției din tractul gastro-intestinal. Nu s-au detectat în plasmă sau emonctorii olmesartan medoxomil nemodificat sau catena de medoxomil nemodificată. Biodisponibilitatea absolută medie a olmesartan din forma farmaceutică comprimat a fost de 25,6%.

Valoarea medie a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) de olmesartan se atinge la aproximativ 2 ore după administrarea pe cale orală de olmesartan medoxomil, iar concentrațiile plasmatice de olmesartan cresc aproximativ liniar cu creșterea dozelor unice administrate oral, de până la aproximativ 80 mg.

Alimentele au efect minim asupra biodisponibilității olmesartan și, ca urmare, olmesartan medoxomil se poate administra cu sau fără alimente.

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic legate de sex, în ceea ce privește farmacocinetica olmesartan.

Olmesartan se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (99,7%), însă potențialul de interacțiuni semnificative clinic prin deplasarea de pe proteinele de legare dintre olmesartan și alte substanțe active care se leagă în proporție mare administrate concomitent este mic (confirmat prin absența interacțiunilor semnificative clinic dintre olmesartan medoxomil și warfarină). Legarea olmesartan de celulele sanguine este neglijabilă. Volumul de distribuție mediu după administrarea pe cale intravenoasă este mic (16 – 29 l).

Metabolizare și eliminare:

Clearance-ul plasmatic total al olmesartan a fost în mod obișnuit de 1,3 l/oră (CV 19%) și a fost relativ lent, comparativ cu fluxul hepatic sanguin (aproximativ 90 l/oră). După administrarea orală a unei doze unice de olmesartan medoxomil marcată cu ^{14}C , 10-16% din radioactivitatea dozei administrate a fost excretată în urină (majoritatea în următoarele 24 ore de la administrarea dozei) și restul radioactivității recuperate a fost excretată în materii fecale. Ținând cont de biodisponibilitatea de 25,6%, se poate calcula că olmesartan absorbit este eliminat atât prin excreție renală (aproximativ 40%) cât și prin excreție hepatobiliară (aproximativ 60%). Toată radioactivitatea recuperată a fost identificată drept olmesartan. Nu s-a identificat niciun alt metabolit semnificativ. Recircularea entero-hepatică a olmesartan este minimă. Deoarece un procent mare de olmesartan este excretat pe cale biliară, utilizarea la pacienții cu obstrucție biliară este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Timpu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al olmesartan variază între 10 și 15 ore, după administrarea orală de doze repetate. Starea de echilibru a fost atinsă după 2-5 zile de administrare și nu s-a observat acumulare suplimentară după 14 zile de administrare repetată. Clearance-ul renal a fost de aproximativ 0,5 – 0,7 l/oră și a fost independent de doză.

Interacțiuni medicamentoase:

Colesevelam, chelator al acizilor biliari:

Administrarea concomitentă de 40 mg olmesartan medoxomil și 3750 mg de clorhidrat de colesevelam la subiecți sănătoși a dus la reducerea cu 28% a C_{max} și reducerea de 39% a ASC a olmesartan. Scăderea efectelor, reducerea cu 4% a C_{max} și cu 15% a ASC s-au observat când olmesartan medoxomil a fost administrat cu 4 ore înainte de clorhidratul de colesevelam. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al olmesartan a fost redus cu 50-52% indiferent dacă este administrat concomitent sau cu 4 ore înainte de clorhidratul de colesevelam (vezi pct. 4.5).

Amlodipină

Absorbție și distribuție:

După administrarea orală de doze terapeutice, amlodipina este bine absorbită cu niveluri sanguine de vârf între 6-12 ore post doză. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată a fi între 64 și 80%. Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studiile in vitro au arătat că aproximativ 97,5% din amlodipina circulantă este legată de proteinele plasmaticice.

Absorbția amlodipinei nu este afectată de aportul concomitent de alimente.

Metabolizare și eliminare:

Timpul terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 ore și este semnificativ pentru doza de o administrare pe zi. Amlodipina este metabolizată în ficat, în proporție mare la metaboliți inactivi din care 10% compusul de bază și 60% metaboliți sunt excretați în urină.

Hidroclorotiazidă

Absorbție și distribuție:

După administrarea pe cale orală a combinației olmesartan medoxomil și hidroclorotiazidă, durata de timp mediană până la atingerea concentrațiilor plasmaticice maxime de hidroclorotiazidă a fost de 1,5 – 2 ore. Hidroclorotiazida se leagă de proteinele plasmaticice în proporție de 68% și volumul aparent de distribuție este de 0,83 – 1,14 l/kg.

Metabolizare și eliminare:

Hidroclorotiazida nu este metabolizată la om și se excretă aproape complet prin urină, sub formă de substanță activă nemodificată. Aproximativ 60% din doza administrată oral se elimină sub formă de substanță activă nemodificată în 48 ore. Clearance-ul renal este de aproximativ 250 – 300 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al hidroclorotiazidei este de 10-15 ore.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți:

Agenția Europeană a Medicamentelor a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Sevikar HCT la toate subgrupele de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială esențială.

Vârstnici (cu vârsta de 65 ani sau peste):

La pacienții hipertensivi, ASC pentru olmesartan la starea de echilibru a fost crescută cu aproximativ 35% la persoanele vârstnice (65-75 ani) și cu aproximativ 44% la persoanele foarte vârstnice (≥ 75 ani), comparativ cu pacienții mai tineri (vezi pct. 4.2).

Acest lucru poate fi cel puțin parțial legat de o scădere medie a funcției renale la această grupă specială de pacienți. Dozele recomandate pentru persoanele vârstnice sunt, însă, aceleași, deși este necesară precauție în cazul creșterii dozelor.

Durata de timp până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime de amlodipină este similară la pacienții vârstnici și mai tineri. Clearance-ul creatininei în cazul amlodipinei tinde să fie scăzut, ducând la creșteri ale ASC și ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la persoanele vârstnice. Creșterile ASC și ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă au fost cele anticipate pentru grupa de vârstă a pacienților incluși în acest studiu (vezi pct. 4.4).

Date limitate sugerează faptul că clearance-ul sistemic al hidroclorotiazidei este redus atât la persoane vârstnice sănătoase cât și la cei hipertensivi, comparativ cu voluntarii sănătoși tineri.

Insuficiență renală:

La pacienții cu insuficiență renală, ASC a olmesartan la starea de echilibru a crescut cu 62%, 82% și 179% la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și, respectiv, severă, comparativ cu subiecții sănătoși, din grupul de control (vezi pct. 4.2 și 4.4). Farmacocinetica olmesartan medoxomil la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă nu a fost studiată.

Amlodipina este metabolizată în proporție mare, până la metaboliți inactivi. Zece la sută din substanță se excretă nemodificată în urină. Modificările concentrației plasmatice de amlodipină nu sunt corelate cu gradul de insuficiență renală. La acești pacienți, amlodipina se poate administra în doză uzuală. Amlodipina nu este dializabilă.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al hidroclorotiazidei este prelungit la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică:

După administrarea pe cale orală a unei doze unice, valorile ASC pentru olmesartan au fost cu 6% și 65% mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și, respectiv, moderată comparativ cu subiecții sănătoși din grupul de control. La subiecții sănătoși, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și la pacienții cu insuficiență hepatică moderată fracțiunea liberă de olmesartan la 2 ore după administrarea dozei este de 0,26%, 0,34% și, respectiv, 0,41%.

După administrarea repetată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, ASC medie a olmesartan este din nou cu aproximativ 65% mai mare decât la subiecții sănătoși similari. C_{max} medie a olmesartan este similară la subiecții cu insuficiență hepatică și la cei sănătoși. Olmesartan medoxomil nu a fost evaluat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Date clinice foarte limitate sunt disponibile în ceea ce privește administrarea amlodipinei la pacienții cu insuficiență hepatică. Clearance-ul amlodipinei este scăzut și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit la pacienții cu insuficiență hepatică, ducând la o creștere a ASC de aproximativ 40% - 60% (vezi pct. 4.2, 4.4).

Insuficiența hepatică nu influențează semnificativ farmacocinetica hidroclorotiazidei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Combinăția în doză fixă olmesartan medoxomil/amlodipină/hidroclorotiazidă

Studiile de toxicitate după administrarea de doze repetate la șobolani au demonstrat faptul că administrarea combinației în doză fixă de olmesartan medoxomil, amlodipină și hidroclorotiazidă nici nu a intensificat vreunul dintre fenomenele toxice existente și raportate anterior în cazul utilizării în monoterapie a componentelor individuale, nici nu a indus vreun fenomen toxic nou și nu au fost observate efecte toxicologice sinergice.

Nu s-au efectuat studii suplimentare privind mutagenitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere pentru Sevikar HCT, ținându-se cont de profilul de siguranță bine cunoscut al fiecărei substanțe active în parte.

Olmesartan medoxomil

În studiile de toxicitate cronică efectuate la șobolani și câini, olmesartan medoxomil a prezentat efecte similare cu cele ale altor antagoniști ai receptorului AT₁ și inhibitori ai ECA: creștere a uremiei și creatininemiei, reducere a greutateii inimii, reducere a parametrilor eritrocitari (număr de eritrocite, hemoglobină, hematocrit), indicii histologice de leziune renală (leziuni regenerative ale epiteliului renal, îngroșare a membranei bazale, dilatație a tubulilor). Aceste reacții adverse provocate de acțiunea farmacologică a olmesartan medoxomil au apărut și în studiile preclinice efectuate cu alți antagoniști ai receptorului AT₁ și inhibitori ai ECA și pot fi reduse prin administrarea orală simultană de clorură de sodiu.

Ca și alți antagoniști ai receptorului AT₁, s-a observat faptul că olmesartan medoxomil crește incidența ruperilor cromozomiale în culturile celulare *in vitro*, nu însă și *in vivo*. Datele globale ale unui program complex de testare a genotoxicității sugerează faptul că olmesartan este foarte puțin probabil să aibă efecte genotoxice în cazul utilizării clinice.

Olmesartan medoxomil nu a fost carcinogen la șobolani sau la șoareci transgenici.

În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani, olmesartan medoxomil nu a afectat fertilitatea și nu a existat nicio dovadă a unui efect teratogen. La fel ca și în cazul utilizării altor antagoniști de angiotensină II, supraviețuirea descendenților a fost redusă și s-a observat dilatarea pelvisului renal după expunerea femelelor în timpul ultimei părți a sarcinii și în timpul alăptării. La iepuri nu au existat indicii de efecte fetotoxice.

Amlodipină

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Studiile de reproducere la șobolani și șoareci au demonstrat întârzierea parturii, prelungirea duratei travaliului și scăderea supraviețuirii puilor la doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă în mg/kg recomandată la om.

Afectarea fertilității

Nu există un efect asupra fertilității la șobolani tratați cu amlodipină (masculi tratați 64 de zile și femele 14 zile înainte de împerechere) la doze de până la 10 mg/kg/zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om, de 10 mg la un mg/m²). Într-un alt studiu la șobolani în care șobolani de sex masculin au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 de zile cu o doză comparabilă cu doza la om în funcție de mg/kg, au fost observate diminuări ale nivelului plasmatic al hormonului foliculo-stimulant și testosteronului și scăderea densității spermei, a numărului de spermatozoizi maturi și a celulelor Sertoli.

Carcinogeneză, mutageneză

Șobolani și șoareci tratați cu amlodipină în dieta timp de doi ani, la concentrații calculate pentru a oferi doza zilnică de 0,5, 1,25 și 2,5 mg/kg nu au prezentat nicio dovadă de carcinogenitate. Cea mai mare doză (pentru șoareci, similar cu și pentru șobolani de 2 ori* doza maximă recomandată clinic de 10 mg la un mg/m²) a fost aproape de doza maximă tolerată pentru șoareci dar nu pentru șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au evidențiat efecte legate de medicament la nivelul genelor sau cromozomilor.

* În funcție de greutatea pacientului de 50 kg

Hidroclorotiazidă

Studiile cu hidroclorotiazidă au evidențiat dovezi echivoce pentru un efect genotoxic sau carcinogen în unele modele experimentale. Însă, experiența extensivă cu hidroclorotiazidă nu a evidențiat o asociere între utilizarea sa și creșterea incidenței neoplasmelor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

- Amidon de porumb pregelatinizat
- Celuloză microcristalină silicifiată (celuloză microcristalină și dioxid de siliciu coloidal anhidru)
- Croscarmeloză sodică
- Stearat de magneziu

Film

- Alcool polivinilic
- Macrogol 3350
- Talc
- Dioxid de titan
- Oxid galben de fer (E172)
- Oxid roșu de fer (E172) (doar pentru comprimatele filmate 20/5/12,5, 40/10/12,5, 40/10/25)
- Oxid negru de fer (E172) (doar pentru comprimatele filmate 20/5/12,5)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Sevikar HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg comprimate filmate
Sevikar HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg comprimate filmate
Sevikar HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg comprimate filmate
Sevikar HCT 40 mg/5 mg/25 mg comprimate filmate
Sevikar HCT 40 mg/10 mg/25 mg comprimate filmate

Blister laminat din poliamidă-aluminiu-policlorură de vinil/aluminiu.
Cutii cu 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 10 x 28 și 10 x 30 comprimate filmate.
Cutii cu blistere perforate unidoză cu 10, 50 și 500 comprimate filmate.

Flacon cu capacitatea de 30 cm³ din PEÎD cu capac din PP cu sistem de închidere securizat pentru copii, prevăzut cu desicant silicagel.
Cutii cu 7 și 30 comprimate filmate.

Flacon cu capacitatea de 60 cm³ din PEÎD cu capac din PP cu sistem de închidere securizat pentru copii, prevăzut cu desicant silicagel.
Cutii cu 90 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Labormed-Pharma S.A.
B-dul Theodor Pallady, nr. 44B, sector 3, București
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8613/2016/01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15

8614/2016/01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15

8615/2016/01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15

8616/2016/01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15

8617/2016/01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2011

Data reînnoirii autorizației: Februarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2022