

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

SEVIKAR 40 mg/5 mg film tablete
SEVIKAR 40 mg/10 mg film tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

SEVIKAR 40 mg/5 mg film tablete:

Jedna film tableta lijeka SEVIKAR sadrži 40 mg olmesartan medoksomila i 5 mg amlodipina (u obliku besilata).

SEVIKAR 40 mg/10 mg film tablete:

Jedna film tableta lijeka SEVIKAR sadrži 40 mg olmesartan medoksomila i 10 mg amlodipina (u obliku besilata).

Pomoćne supstance sa poznatim efektom

Listu pomoćnih supstanci vidjeti u poglavlju 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

SEVIKAR 40 mg/5 mg film tablete:

Okrugle, filmom obložene tablete bež boje, promjera 8 mm sa utisnutom oznakom C75 na jednoj strani.

SEVIKAR 40 mg/10 mg film tablete:

Smeđkastocrvene, okrugle, filmom obložene tablete promjera 8 mm sa utisnutom oznakom C77 na jednoj strani.

4. KLINIČKE KARAKTERISTIKE

4.1 Terapijske indikacije

Terapija esencijalne hipertenzije.

SEVIKAR je indiciran kod odraslih bolesnika čiji krvni pritisak nije adekvatno kontroliran na monoterapiji olmesartanom ili amlodipinom (vidjeti odjeljak 4.2 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Preporučena dnevna doza lijeka SEVIKAR je jedna tableta.

SEVIKAR 40 mg/5 mg može se primjenjivati kod bolesnika čiji krvni pritisak nije adekvatno kontroliran lijekom SEVIKAR 20 mg/5 mg.

SEVIKAR 40 mg/ 10 mg može se primjenjivati kod bolesnika čiji krvni pritisak nije adekvatno kontroliran lijekom SEVIKAR 40 mg/5 mg.

Savjetuje se da se prije prevođenja pacijenta na fiksno doznu terapijsku kombinaciju uradi postepeno povećanje doze svake pojedinačne komponente. Direktno prevođenje sa monoterapije na fiksnu terapijsku kombinaciju dolazi u obzir kada je klinički opravdano.

Radi praktičnosti, pacijenti koji primaju olmesartan medoksomil i amlodipin u obliku pojedinačnih tableta mogu se prevesti na SEVIKAR tablete sa komponentama u jednakim dozama.

Lijek SEVIKAR se može uzimati uz obrok ili bez hrane.

Osobe starije životne dobi (65 godina ili više)

Generalno, nema potrebe za prilagođavanjem doze kod starijih osoba, ali svakako da je potreban oprez pri povećanju doze (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2).

Ako je dnevnu dozu olmesartan medoksomila potrebno povećati na maksimalnih 40 mg, u tom slučaju je potrebno pomno kontrolirati krvni pritisak.

Renalna insuficijencija

Maksimalna doza kod pacijenata sa blagom do srednje teškom renalnom insuficijencijom (klirens kreatinina 20 - 60 ml/min) jeste 20 mg olmesartan medoksomila jedanput dnevno zbog ograničenog iskustva s većim dozama u ovoj grupi pacijenata. SEVIKAR je kontraindiciran za pacijente sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti odjeljke 4.4, 5.2 i 5.2).

Preporučuje se praćenje koncentracija kalija i kreatinina u serumu u bolesnika sa umjerenim oštećenjem bubrega.

Oštećenje jetre

SEVIKAR treba primjenjivati s oprezom kod pacijenata s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti poglavlja 4.4, 5.2).

Kod pacijenata sa srednjeteškom insuficijencijom jetre, preporučena početna doza olmesartan medoksomila je 10 mg jedanput dnevno, dok dnevna doza ne bi trebalo da prelazi 20 mg. Kod pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre koji već uzimaju diuretike i/ili neke druge antihipertenzive preporučuje se pomno praćenje krvnog pritiska i funkcionalnog statusa bubrega. Nema iskustva sa primjenom olmesartan medoksomila kod pacijenata s teškim oštećenjem jetre.

Poluvrijeme eliminacije za amlodipin je produženo kod pacijenata s oštećenom jetrom, baš kao i poluvrijeme eliminacije svih ostalih kalcijevih blokatora, tako da preporučena doza još nije utvrđena. Stoga takvim pacijentima treba oprezno davati lijek SEVIKAR. Farmakokinetika amlodipina nije ispitivana u slučaju teškog oštećenja jetre. Kod pacijenata s oštećenom jetrom amlodipin bi trebalo uključiti u najnižoj dozi i potom je lagano povećavati. SEVIKAR se ne smije primjenjivati kod pacijenata s teškim oštećenjem jetre (vidjeti odjeljak 4.3).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka SEVIKAR kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđene. Ne raspolaže se bilo kakvim podacima.

Način primjene:

Tabletu treba progutati s dovoljnom količinom tečnosti (npr. sa jednom čašom vode). Tableta se ne smije žvakati i trebalo bi je uzeti svaki dan u isto vrijeme.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivne supstance ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Drugi i treći trimestar trudnoće (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.6).

Teška insuficijencija jetre i bilijarna opstrukcija (vidjeti odjeljak 5.2).

Istovremena primjena lijeka SEVIKAR s proizvodima koji sadrže aliskiren je kontraindicirana kod bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (JGF <60 ml / min / 1,73 m²) (vidjeti odjeljke 4.5 i 5.1).

Zbog komponente amlodipina SEVIKAR je kontraindiciran kod pacijenata sa:

- Izrazitom hipotenzijom

- Šokom (uključujući kardiogeni šok)
- Opstrukcijom izlaznog trakta lijeve komore (npr. aortna stenoza visokog stepena)
- Hemodinamski nestabilnom srčanom insuficijencijom nastalom poslije akutnog infarkta miokarda

4.4 Posebna upozorenja i mjere predostrožnosti

Pacijenti sa hipovolemijom ili hiponatrijemijom:

Simptomatska hipotenzija, naročito poslije prve doze, može se javiti kod pacijenata sa hipovolemijom i/ili hiponatrijemijom uzrokovanom intenzivnom diuretskom terapijom, ograničenim unosom soli, dijarejom ili povraćanjem, naročito poslije prve doze. Preporučuje se da se pacijentu prije uključanja lijeka SEVIKAR prvo koriguje ovo stanje ili da se takav pacijent na početku terapije drži pod strogim medicinskim nadzorom.

Ostala stanja sa stimulacijom sistema renin-angiotenzin-aldosteron:

Kod pacijenata kod kojih vaskularni tonus i funkcija bubrega zavise prevashodno od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. pacijenti sa teškom kongestivnom srčanom insuficijencijom ili bubrežni bolesnici, uključujući i one sa stenozom renalne arterije), primjena drugih lijekova koji djeluju na RAA sistem može biti praćena razvojem akutne hipotenzije, azotemije, oligurije ili u rijetkim slučajevima akutne renalne insuficijencije.

Renovaskularna hipertenzija:

Kada se kod pacijenata sa bilateralnom stenozom renalne arterije ili stenozom renalne arterije jedinog funkcionalnog bubrega primjenjuju lijekovi koji djeluju na sistem renin-angiotenzin-aldosteron povećan je rizik od teške hipotenzije i renalne insuficijencije.

Renalna insuficijencija i transplantacija bubrega:

Kada se lijek SEVIKAR koristi kod pacijenata s oslabljenom funkcijom bubrega, preporučuje se redovno kontroliranje nivoa kalija i kreatinina u serumu. Kod pacijenata sa teškom renalnom insuficijencijom (klirens kreatinina <20 ml/min) (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.2) ne preporučuje se primjena lijeka SEVIKAR. Ne postoje iskustva sa primjenom lijeka SEVIKAR kod pacijenata kojima je nedavno transplantiran bubreg ili kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom u terminalnom stadiju (tj. sa klirensom kreatinina <12 ml/min).

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE-inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjenog rada bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega). Stoga se ne preporučuje dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena (vidjeti poglavlja 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostruke blokade smatra apsolutno neophodnom, ona bi trebala da se provodi samo pod nadzorom ljekara specijaliste te da se kod pacijenta često kontroliraju krvni pritisak, elektrolitni status i funkcionalni status bubrega.

ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II ne bi smjeli da se koriste istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Insuficijencija jetre:

Izloženost amlodipinu i olmesartan medoksomilu povećana je kod bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti odjeljak 5.2). Kada se lijek SEVIKAR primjenjuje kod pacijenata sa blago do umjereno oštećenom jetrom, potreban je oprez. Kod pacijenata s umjereno oštećenom jetrom doza olmesartan medoksomila ne bi smjela preći 20 mg (vidjeti odjeljak 4.2). Kod pacijenata s oštećenom jetrom amlodipin treba uključiti oprezno i u nižoj dozi doznog intervala i na početku terapije amlodipinom i u slučaju povećanja doze amlodipina. SEVIKAR se ne smije primjenjivati kod pacijenata s teškim oštećenjem jetre (vidjeti odjeljak 4.3).

Hiperkalijemija:

Kao i kod ostalih antagonista angiotenzina II i ACE inhibitora, hiperkalijemija se može pojaviti tokom liječenja, posebno u prisustvu oštećenja bubrega i/ili zatajenja srca (vidjeti odjeljak 4.5). Za pacijente pod rizikom preporučuje se kontroliranje nivoa kalija u serumu.

Potreban je oprez pri istovremenoj primjeni dodataka kalija, diuretika koji štede kalijum, zamjena za sol koji sadrže kalij ili drugih lijekova koji mogu povećati nivo kalija (heparin itd.) i neophodno je često kontroliranje nivoa kalija u serumu.

Litij:

Ne preporučuje se kombinacija litija i lijeka SEVIKAR, kao ni bilo kojeg drugog antagonista angiotenzin II receptora (vidjeti odjeljak 4.5).

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska; opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija:

Kod pacijenata koji pate od stenoze aortnog ili mitralnog zaliska ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije potreban je poseban oprez sa lijekom SEVIKAR i to zbog njegovog sastojka amlodipina, baš kao i sa ostalim vazodilatatorima.

Primarni aldosteronizam:

Pacijenti s primarnim aldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije sistema renin-angiotenzin. Stoga se kod takvih pacijenata ne preporučuje primjena lijeka SEVIKAR.

Srčana insuficijencija:

Kod osjetljivih osoba mogu se očekivati promjene u funkciji bubrega, što je posljedica inhibicije sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Kod bolesnika sa teškim zatajenjem srca čija bubrežna funkcija može ovisiti o aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron, liječenje inhibitorima angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE) i antagonistima angiotenzinskih receptora povezano je s oligurijom i/ili progresivnom azotemijom i (rijetko) sa akutnom bubrežnom insuficijencijom i/ili smrću.

Treba biti oprezan sa pacijentima sa srčanom insuficijencijom. U dugoročnom placebo kontroliranom ispitivanju amlodipina kod bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA funkcionalni status srca III i IV), prijavljena incidencija plućnog edema bila je veća u grupi s amlodipinom nego u skupini koja je primala placebo (vidjeti dio 5.1). Blokatori kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, trebaju se koristiti s oprezom kod pacijenata s kongestivnim zatajenjem srca, jer mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

Glutenska enteropatija (celijakija):

U vrlo rijetkim slučajevima kod pacijenata koji su uzimali olmesartan prijavljiva je teška hronična dijareja uz prateće mršavljenje i to nekoliko mjeseci do nekoliko godina od početka primjene terapije, što je vjerovatno posljedica lokalizovane reakcije kasne preosjetljivosti. Nalaz biopsije tankog crijeva ovih pacijenata često bi pokazao atrofiju crijevnih resica. Ako se kod pacijenta koji je na terapiji olmesartanom razviju navedeni simptomi koji se ne mogu objasniti nekom drugom očiglednom etiologijom, terapiju olmesartanom treba odmah prekinuti i ne treba je ponovo počinjati. Ako dijareja ne prestane ni sedam dana poslije prekida terapije, pacijenta treba uputiti specijalisti (npr. gastroenterologu).

Etničke razlike:

Kao i za druge antagoniste angiotenzin II receptora, i za olmesartan medoksomil je utvrđeno da nešto slabije snižavaju krvni pritisak kod pripadnika crne rase u odnosu na pripadnike bijele rase, što je vjerovatno posljedica više prevalencije slabije aktivnosti renina kod hipertoničara crne rase.

Starije osobe

Kod osoba starije životne dobi treba oprezno povećavati dozu (vidjeti odjeljak 5.2).

Trudnoća:

Terapija antagonistima angiotenzina II ne smije se uključiti tokom trudnoće. Pacijentkinjama koje planiraju trudnoću trebalo bi promijeniti antihipertenzivnu terapiju te uključiti lijekove s utvrđenim sigurnosnim profilom tokom trudnoće, izuzev u slučaju da se kontinuirana terapija antagonistima angiotenzina II smatra neophodnom. Kada se dijagnosticira trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II treba odmah prekinuti i ako je potrebno, početi alternativnu terapiju (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.6).

Ostalo:

Pretjerano snižavanje krvnog pritiska bilo kojim antihipertenzivom kod pacijenata s ishemijskom bolešću srca ili ishemijskom cerebrovaskularnom bolešću može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po jednoj filmom obloženoj tableti, odnosno može se smatrati lijekom „bez natrija“.

4.5 Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Potencijalne interakcije povezane sa kombinacijom SEVIKAR:
Potreban oprez pri istovremenoj primjeni

Ostali antihipertenzivi:

Antihipertenzivno djelovanje lijeka SEVIKAR može se pojačati istovremenom primjenom drugih antihipertenziva.

Potencijalne interakcije vezane za olmesartan medoksomil, komponentu lijeka SEVIKAR:

Ne preporučuje se istovremena primjena

ACE-inhibitori, blokatori angiotenzin II receptora ili aliskiren:

Podaci kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) kombiniranom primjenom ACE-inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povezana s većom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u odnosu na upotrebu jednog agensa koji djeluje na RAAS (vidjeti poglavlja 4.3, 4.4 i 5.1).

Lijekovi koji utiču na nivo kalija:

Istovremena primjena diuretika koji štede kalij, kalijevih suplemenata, zamjena za sol na bazi kalija ili drugih lijekova koji mogu uzrokovati porast nivoa kalija u serumu (npr. heparina, ACE inhibitora) može dovesti do porasta nivoa kalija u serumu (vidjeti odjeljak 4.4). Ako je neophodna primjena lijekova koji utiču na nivo kalija u kombinaciji s lijekom SEVIKAR, preporučuje se kontroliranje nivoa kalija u plazmi.

Litij:

Tokom istovremene primjene litija s inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima i rijetko s antagonistima angiotenzina II prijavljeni su reverzibilno povećanje koncentracija litija u serumu i toksično djelovanje litija. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka SEVIKAR i litija u kombinaciji (vidjeti odjeljak 4.4). Ako je ovakva terapijska kombinacija baš neophodna, preporučuje se pomno praćenje nivoa litija u serumu. Istovremena primjena koja zahtijeva oprez

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), uključujući selektivne inhibitore COX-2, acetilsalicilna kiselina (> 3 g / dan) i neselektivni NSAIL:

Kada se antagonisti angiotenzina II daju istovremeno sa NSAIL-om, može doći do slabljenja antihipertenzivnog efekta. Osim toga, istovremena primjena antagonista angiotenzina II i NSAIL-a može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije i može dovesti do porasta nivoa kalija u serumu. Stoga se preporučuje kontroliranje funkcionalnog statusa bubrega na početku terapije, kao i redovno hidriranje pacijenta.

Sekvestrant žučne kiseline kolesevelam:

Istovremenom primjenom sekvestranta žučne kiseline kolesevelam hidrohlorida smanjuju se sistemska izloženost i maksimalna koncentracija olmesartana u plazmi te se skraćuje poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$). Primjenom olmesartan medoksomila najmanje četiri sata prije primjene kolesevelam hidrohlorida smanjuje se ovaj efekat interakcije. Trebalo bi razmotriti da se olmesartan medoksomil primjenjuje najmanje 4četirisata prije doze kolesevelam hidrohlorida (vidjeti poglavlje 5.2).

Dodatne informacije

Poslije terapije antacidom (aluminij-magnezij-hidroksidom) uočeno je skromno smanjenje bioraspoloživosti olmesartana.

Nisu zabilježene klinički značajne interakcije i ustanovljeno je da olmesartan medoksomil nije značajno uticao na farmakokinetiku ili farmakodinamiku varfarina ili na farmakokinetiku digoksina. Istovremena primjena olmesartan medoksomila s pravastatinom nije imala klinički značajne efekte na farmakokinetiku bilo koje komponente kod zdravih ispitanika.

Olmesartan nije in vitro imao klinički značajne inhibitorne učinke na humane enzime citohroma P450 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4, niti je djelovao induktivno citohroma P450 kod štakora ili je taj indukcionni efekat bio minimalan. Ne očekuju se klinički značajne interakcije između olmesartana i lijekova koji se metaboliziraju gore pomenutim enzimima citohroma P450.

Potencijalne interakcije vezane za amlodipin, komponentu lijeka SEVIKAR:

Djelovanje drugih lijekova na amlodipin

CYP3A4 inhibitori:

Istovremena primjena amlodipina s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antimikotici, makrolidi poput eritromicina ili klaritromicina, verapamil ili diltiazem) može dovesti do značajnog povećanja izloženosti amlodipinu. Kod starijih osoba ove farmakokinetičke promjene mogu biti klinički izraženije. Tu je i povećan rizik od hipotenzije. Preporučuje se pomno praćenje pacijenta, kao i prilagođavanje doze kada je to potrebno.

Induktori CYP3A4 enzima:

Nakon što se u terapiju uključi lijek koji je poznati induktor CYP3A4 enzima, koncentracija amlodipina u plazmi može da varira.

Stoga se preporučuje da se tokom istovremene primjene amlodipina i takvih lijekova, a naročito snažnih induktora CYP3A4 enzima (kao što su rifampicin ili kantarion [*Hypericum perforatum*]), kao i nakon primjene takve kombinacije lijekova, kontrolira krvni pritisak i razmotri potreba za reguliranjem doze (amlodipina, prim. prev.).

Ne preporučuje se primjena amlodipina sa grejpfrutom ili sokom od grejpfruta pošto kod nekih pacijenata to može povećati bioraspoloživost amlodipina, što će za posljedicu imati jače snižavanje krvnog pritiska.

Dantrolen (infuzija):

Kod životinja kojima su davani verapamil i dantrolen (u obliku intravenske infuzije) zabilježeni su letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps uz prateću hiperkalijemiju. Zbog postojanja rizika od hiperkalijemije preporučuje se izbjegavanje primjene kalcijevih blokatora kao što je amlodipin kod pacijenata koji su skloni malignoj hipertermiji, kao i kod onih kod kojih se liječi maligna hipertermija.

Djelovanje amlodipina na druge lijekove:

Antihipertenzivno djelovanje amlodipina je aditivno antihipertenzivnom djelovanju ostalih antihipertenziva.

U ispitivanjima kliničkih interakcija amlodipin nije uticao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.

Simvastatin: Istovremena primjena amlodipina u dozi od 10 mg u više navrata sa simvastatinom u dozi od 80 mg rezultirala je povećanjem izloženosti organizma simvastatinu za 77% u odnosu na bioraspoloživost zabilježenu nakon primjene samo simvastatina. Kod pacijenata koji uzimaju amlodipin dnevnu dozu simvastatina treba ograničiti na 20 mg.

Takrolimus: Kada se takrolimus primjenjuje istovremeno s amlodipinom postoji rizik od porasta nivoa takrolimusa u krvi. Da bi se kod pacijenata koji primaju amlodipin izbjegla intoksikacija takrolimusom, neophodno je pomno praćenje nivoa takrolimusa u serumu, kao i po potrebi podešavanje doze takrolimusa.

Ciklosporin: U jednoj prospektivnoj studiji provedenoj na pacijentima kojima je presađen bubreg, zabilježeno je da je minimalna koncentracija ciklosporina u plazmi bila povećana u prosjeku za 40% kada se primjenjivao zajedno s amlodipinom. Istovremena primjena lijeka SEVIKAR sa ciklosporinom može povećati izloženost organizma ciklosporinu. Tokom istovremene primjene ova dva lijeka obavezno treba kontrolirati nivo ciklosporina u serumu i po potrebi smanjivati dozu ciklosporina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća (vidjeti poglavlje 4.3)

Nema podataka o primjeni lijeka SEVIKAR kod trudnica. Na životinjama nisu provedene studije reproduktivne toksičnosti sa lijekom SEVIKAR.

Olmesartan medoksomil (aktivni sastojak lijeka SEVIKAR)

Tokom prvog trimestra trudnoće ne preporučuje se upotreba antagonista angiotenzina II (vidjeti odjeljak 4.4). Primjena antagonista angiotenzina II je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi o teratogenosti ACE inhibitora tokom prvog trimestra trudnoće nisu najubjedljiviji, ali ne može se isključiti mogućnost malog povećanja rizika. Kako nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku s antagonistima angiotenzina II i za ovu klasu lijekova može postojati sličan rizik. Pacijentkinjama koje planiraju trudnoću trebalo bi promijeniti antihipertenzivnu terapiju te uključiti lijekove s utvrđenim sigurnosnim profilom tokom trudnoće, izuzev u slučaju da se kontinuirana terapija antagonistima angiotenzina II smatra neophodnom. Kada se dijagnostikuje trudnoća, odmah treba prekinuti terapiju antagonistima angiotenzina II i po mogućnosti uključiti alternativnu terapiju.

Poznato je da terapija antagonistima angiotenzina II tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće djeluje fetotoksično (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporena osifikacija kostiju lobanje) i djeluje toksično na novorođenče (renalna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti odjeljak 5.3).

U slučaju da je trudnica tokom drugog trimestra uzimala neki od antagonista angiotenzina II, preporučuje se ultrazvučni pregled ploda zbog kontrole funkcionalnog statusa bubrega i stanja lobanje. Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste angiotenzina II treba pažljivo kontrolirati na postojanje hipotenzije (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.4).

Amlodipin (aktivni sastojak lijeka SEVIKAR)

Podaci dobijeni iz malog broja trudnoća tokom kojih se uzimao amlodipin ne ukazuju na postojanje štetnog djelovanja amlodipina, niti bilo kojeg drugog kalcijevog blokatora na zdravlje ploda (fetusa). Međutim, postoji izvjestan rizik od usporenja porođaja.

Posljedično, Sevikar se ne preporučuje u toku prvog trimestra trudnoće, a kontraindiciran je u drugom i trećem trimestru (vidjeti odjeljak 4.3 i 4.4).

Dojenje

Olmesartan se izlučuje u mlijeko ženki štakora koje doje. Međutim, ne zna se da li olmesartan prelazi u majčino mlijeko.

Amlodipin se izlučuje u majčino mlijeko. Udio majčinske doze koju primi novorođenče je procijenjen interkvartilnim rasponom od 3-7%, sa maksimalnih 15%. Nije poznat efekat amlodipina na novorođenčad. Primjena lijeka SEVIKAR tokom dojenja se ne preporučuje, a poželjnije je primijeniti alternativne terapije sa utvrđenim boljim sigurnosnim profilom, naročito u slučaju kada majka doji novorođenče ili nedonošče.

Plodnost

Kod nekih pacijenata koji su uzimali kalcijeve blokatore u terapijske svrhe prijavljene su određene reverzibilne biohemijske promjene u glavi spermatozoida. Nema dovoljno kliničkih podataka o potencijalnom efektu amlodipina na plodnost. U jednoj studiji provedenoj na štakorima ustanovljeno je da je amlodipin nepovoljno djelovao na mušku plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Efekti na sposobnost upravljanja motornim vozilom i na rukovanje mašinama

SEVIKAR malo ili umjereno utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama.

Kod pacijenata koji uzimaju antihipertenzive ponekad se javljaju omaglica ili nesvjestica koje mogu umanjiti sposobnost pacijenta da reaguje. Potreban je oprez, naročito na početku terapije.

4.8 Neželjeni efekti

SEVIKAR:

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije tokom terapije lijekom SEVIKAR su periferni edem (11,3%), glavobolja (5,3%) i omaglica/vrtoglavica (4,5%).

U tabeli u nastavku navedene su neželjene reakcije prijavljene za SEVIKAR ili tokom kliničkih ispitivanja ili tokom studija sigurnosti provedenih poslije puštanja lijeka u promet ili spontano. Isto tako, u tabeli su navedene i neželjene reakcije na svaku komponentu, odnosno olmesartan medoksomil i amlodipin, a na osnovu poznatog sigurnosnog profila tih supstanci.

Za klasifikaciju neželjenih efekata prema učestalosti njihovog javljanja korištena je terminologija navedena u nastavku:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremeno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

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

Vrlo rijetko (< 10.000)

Učestalost nije poznata (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka).

MedDRA Klase sistema organa	Neželjene reakcije	Učestalost javljanja		
		Kombinacija olmesartan/amlodipin	Olmesartan	Amlodipin
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Leukopenija			Vrlo rijetko
	Trombocitopenija		Povremeno	Vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sistema	Alergijske reakcije/preosjetljivost na lijekove	Rijetko		Vrlo rijetko
	Anafilaktička reakcija		Povremeno	
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hiperglikemija			Vrlo rijetko
	Hiperkalijemija	Povremeno	Rijetko	
	Hipertrigliceridemija		Često	
	Hiperurikemija		Često	
Psihijatrijski poremećaji	Konfuznost			Rijetko
	Depresija			Povremeno
	Nesanica			Povremeno
	Razdražljivost			Povremeno
	Oslabljen libido	Povremeno		
	Promjene raspoloženja (uključujući anksioznost)			Povremeno
Poremećaji nervnog sistema	Omaglica/nesvjestica	Često	Često	Često
	Disgeuzija			Povremeno
	Glavobolja	Često	Često	Često (naročito na početku terapije)
	Hipertonija			Vrlo rijetko
	Hipoestezija	Povremeno		Povremeno
	Letargija	Povremeno		
	Parestezija	Povremeno		Povremeno
	Periferna neuropatija			Vrlo rijetko
	Posturalna vrtoglavica	Povremeno		
	Poremećaj spavanja			Povremeno
	Pospanost			Često
	Sinkopa	Rijetko		Povremeno

	Tremor			Povremeno
	Ekstrapiramidalni poremećaji			Nije poznato
Poremećaji oka	Poremećaj vida (uključujući diplopiju)			Često
Poremećaji uha i lavirinta	Tinnitus			Povremeno
	Vertigo	Povremeno	Povremeno	

Srčani poremećaji	Angina pectoris		Povremeno	Povremeno (uključujući pogoršanje angine pectoris)
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijalnu fibrilaciju)			Povremeno
	Infarkt miokarda			Vrlo rijetko
	Palpitacije	Povremeno		Često
	Tahikardija	Povremeno		
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija	Povremeno	Rijetko	Povremeno
	Ortostatska hipotenzija	Povremeno		
	Navala crvenila u lice (flushing)	Rijetko		Često
	Vaskulitis			Vrlo rijetko
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Bronhitis		Često	
	Kašalj	Povremeno	Često	Povremeno
	Dyspnoea	Povremeno		Često
	Faringitis		Često	
	Rinitis		Često	Povremeno
Gastrointestinalni poremećaji	Abdominalna bol		Često	Često
	Promjena u dinamici pražnjenja crijeva (uključujući i dijareju i konstipaciju)			Često
	Konstipacija	Povremeno		
	Dijareja	Povremeno	Često	
	Suva usta	Povremeno		Povremeno
	Dispepsija	Povremeno	Često	Često
	Gastritis			Vrlo rijetko
	Gastroenteritis		Često	
	Gingivalna hiperplazija			Vrlo rijetko
	Mučnina	Povremeno	Često	Često
	Pankreatitis			Vrlo rijetko
	Bol u epigastrijumu	Povremeno		
	Povraćanje	Povremeno	Povremeno	Povremeno
	Glutenska enteropatija		Vrlo rijetko	

	(vidjeti poglavlje 4.4)			
Hepato-bilijarni poremećaji	Povišeni enzimi jetre		Često	Vrlo rijetko (uglavnom indikativno holestazu) za
	Hepatitis			Vrlo rijetko
	Žutica			Vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija			Povremeno
	Angioneurotski edem		Rijetko	Vrlo rijetko
	Alergijski dermatitis		Povremeno	
	Erythema multiforme			Vrlo rijetko
	Egzantem		Povremeno	Povremeno
	Eksfolijacijski dermatitis			Vrlo rijetko
	Hiperhidroza			Povremeno
	Fotosenzitivnost			Vrlo rijetko
	Svrab (pruritus)		Povremeno	Povremeno
	Purpura			Povremeno
	Quinckeov edem			Vrlo rijetko
	Ospa	Povremeno	Povremeno	Povremeno
	Promjene kolorita kože			Povremeno
	Stevens-Johnsonov sindrom			Vrlo rijetko
	Toksična epidermalna nekroliza			Nije poznato
Urtikarija	Rijetko	Povremeno	Povremeno	
Muskuoskeletalni i vezivnog tkiva poremećaji	Otečeni gležnjevi			Često
	Artralgija			Povremeno
	Artritis		Često	
	Bol u leđima	Povremeno	Često	Povremeno
	Grčevi u mišićima	Povremeno	Rijetko	Često
	Mialgija		Povremeno	Povremeno
	Bol u ekstremitetima	Povremeno		
	Bol u kostima		Često	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Akutna renalna insuficijencija		Rijetko	
	Hematurija		Često	
	Učestalo mokrenje			Povremeno
	Poremećaj mokrenja			Povremeno
	Nokturija			Povremeno
	Polakizurija	Povremeno		
	Bubrežna insuficijencija		Rijetko	
	Urinarna infekcija		Često	

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Eretilna disfunkcija/ Impotencija	Povremeno		Povremeno
	Ginekomastija			Povremeno
Opći poremećaji i promjene na mjestu primjene lijeka	Astenija	Povremeno	Povremeno	Često
	Bol u grudima		Često	Povremeno
	Otečenost lica	Rijetko	Povremeno	
	Iscrpljenost	Često	Često	Često
	Gripozni simptomi		Često	
	Letargija		Rijetko	
	Malaksalost		Povremeno	Povremeno
	Edem	Često		Vrlo često
	Bol		Često	Povremeno
	Periferni edem	Često	Često	
	Tjestasti edem	Često		
Nalazi	Povišen kreatinin u krvi	Povremeno	Rijetko	
	Povišena kreatin fosfokinaza u krvi		Često	
	Snižen kalij u krvi	Povremeno		
	Povišena urea u krvi		Često	
	Povišen nivo mokraćne kiseline u krvi	Povremeno		
	Povišen nivo gama glutamil transferaze	Povremeno		
	Smanjenje tjelesne težine			Povremeno
	Povećanje tjelesne težine			Povremeno

Prijavljen je i jedan slučaj rabdomiolize koja se javila poslije uzimanja blokatora receptora angiotenzina II. Kod pacijenata liječenih amlodipinom zabilježen je jedan slučaj ekstrapiramidalnog sindroma.

Prijavljivanje suspektnih neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9 Predoziranje

Simptomi:

Ne postoje iskustva predoziranjem lijekom SEVIKAR. Najvjerovatniji efekti predoziranja olmesartan medoksomilom su hipotenzija i tahikardija; bradikardija bi se mogla pojaviti ako bi se desila parasimpatička (vagalna) stimulacija. Može se očekivati da će predoziranje amlodipinom dovesti do

prekomjerne periferne vazodilatacije sa izraženom hipotenzijom i eventualno refleksnom tahikardijom. Zabilježena je i izrazita i potencijalno protrahirana sistemska hipotenzija, uključujući i šok sa smrtnim ishodom.

Liječenje:

Ako od predoziranja nije proteklo dugo vremena, dolazi u obzir i ispiranje želuca. Kod zdravih ispitanika pokazalo se da primjena aktivnog (medicinskog) uglja odmah ili do dva sata nakon uzimanja amlodipina znatno smanjuje apsorpciju amlodipina.

Klinički značajna hipotenzija zbog predoziranja lijekom SEVIKAR zahtijeva aktivnu podršku kardiovaskularnom sistemu, uključujući pažljivo praćenje rada srca i pluća, podizanje ekstremiteta i pažnju na volumen cirkulirajuće tekućine i diurezu. Vazokonstriktor može biti od pomoći u vraćanju vaskularnog tonusa i krvnog pritiska pod uslovom da nema kontraindikacija za njegovu upotrebu. Vazokonstriktor može biti od pomoći u vraćanju vaskularnog tonusa i krvnog pritiska pod uslovom da nema kontraindikacija za njegovu upotrebu.

Budući da je amlodipin u visokom procentu vezan za proteine, dijaliza vjerovatno neće biti od koristi. Nije poznato da li se olmesartan može dijalizirati.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamske karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antagonista angiotenzina II i kalcijevi blokatori, ATK oznaka C09DB02.

Mehanizam djelovanja

SEVIKAR je kombinacija antagonista receptora angiotenzina II, olmesartan medoksomila, kalcijevog blokatora amlodipin besilata. Kombinacija ovih sastojaka ima aditivni antihipertenzivni učinak snižavajući krvni pritisak u većoj mjeri nego svaka aktivna supstanca zasebno.

Klinička efikasnost i sigurnost

SEVIKAR

U osmosedmičnoj dvostruko slijepoj randomiziranoj placebo kontroliranoj studiji faktorskog dizajna provedenoj na 1.940 bolesnika (71% bijele rase i 29% crne rase), liječenje svake grupe lijekom SEVIKAR rezultiralo je značajno većim smanjenjem dijastolnog i sistolnog krvnog pritiska u poređenju sa snižavanjem pritiska postignutim istim aktivnim supstancama primijenjenim kao monoterapija. Prosječna promjena u sistolnom/dijastolnom krvnom pritisku bila je dozno zavisna: -24/-14 mmHg (20 mg/5 mg kombinacija), -25/-16 mmHg (40 mg/5 mg kombinacija) i -30/-19 mmHg (40 mg/10 mg kombinacija).

SEVIKAR 40 mg / 5 mg smanjio je sistolni/dijastolni krvni pritisak u sjedećem položaju za dodatnih 2,5 / 1,7 mmHg u odnosu na SEVIKAR u dozi od 20 mg/5 mg. Slično tome, SEVIKAR 40 mg / 10 mg snizio je sistolni/dijastolni krvni pritisak u sjedećem položaju za dodatnih 4,7 / 3,5 mmHg u odnosu na SEVIKAR u dozi od 40 mg/5 mg.

Udio pacijenata kod kojih je postignuta ciljna vrijednost krvnog pritiska (<140/90 mmHg za bolesnike koji nemaju dijabetes i <130/80 mmHg za dijabetičare) bio je 42,5%, 51,0% i 49,1% za SEVIKAR 20 mg / 5 mg, odnosno 40 mg / 5 mg, odnosno 40 mg / 10 mg.

Većina antihipertenzivnog učinka lijeka SEVIKAR uglavnom je postignuta tokom prve dvije sedmice terapije.

Druga dvostruko slijepa randomizirana placebo kontrolirana studija procijenila je efikasnost dodavanja amlodipina terapiji pacijenata bijele rase čiji je krvni pritisak bio neadekvatno kontroliran osmosedmičnom monoterapijom olmesartan medoksomilom u dozi od 20 mg.

Kod bolesnika koji su i dalje primali samo 20 mg olmesartan medoksomila, sistolni/dijastolni krvni pritisak je smanjen za -10,6 / -7,8 mmHg nakon dodatnih osam sedmica. Dodatak amlodipina u dozi od 5 mg tokom osam sedmica rezultirao je sniženjem sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska za -16,2/-10,6 mmHg (p = 0,0006).

Udio pacijenata kod kojih je postignuta ciljna vrijednost krvnog pritiska (<140/90 mmHg za bolesnike koji nemaju dijabetes i <130/80 mmHg za dijabetičare) bio je 44,5% za SEVIKAR 20 mg / 5 mg u odnosu na 28,5% ispitanika kod kojih je ciljni krvni pritisak postignut terapijom olmesartan medoksomilom u dozi od 20 mg.

Dodatna studija procijenila je dodavanje različitih doza olmesartan medoksomila pacijentima bijele rase čiji krvni pritisak nije bio adekvatno kontroliran tokom osmosedmične monoterapije amlodipinom u dozi od 5 mg.

Kod bolesnika koji su i dalje primali samo 5 mg amlodipina, sistolni/dijastolni krvni pritisak je smanjen za -9,9 / -5,7 mmHg nakon dodatnih osam sedmica. Dodavanje 20 mg olmesartan medoksomila rezultiralo je smanjenjem sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska od -15,3 / -9,3 mmHg, a dodavanje 40 mg olmesartan medoksomila rezultiralo je smanjenjem sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska za -16,7 / -9,5 mmHg (p <0,0001).

Udio pacijenata kod kojih je postignuta ciljna vrijednost krvnog pritiska (<140/90 mmHg za bolesnike koji nemaju dijabetes i <130/80 mmHg za dijabetičare) bio je 29,9% u grupi u kojoj se i dalje davala monoterapija amlodipinom, 53,5% u grupi u kojoj se davao SEVIKAR 20 mg/5 mg i 50,5% u grupi u kojoj se davao SEVIKAR 40 mg/5 mg.

Nisu dostupni podaci iz randomiziranih studija provedenih na hipertoničarima sa nekontroliranim krvnim pritiskom u kojim je upoređivana efikasnost srednje doze lijeka SEVIKAR s monoterapijom olmesartanom ili amlodipinom primijenjenom u najvećim dozama.

U tri provedene studije potvrđeno je da se antihipertenzivni učinak lijeka SEVIKAR primijenjenog jedanput dnevno održavao 24 sata. Zabilježeno je i da je odnos minimalnih i maksimalnih vrijednosti za sistolni i dijastolni pritisak bio u rasponu od 71% do 82%. 24-časovna djelotvornost terapije je potvrđena i kontrolisanjem krvnog pritiska u ambulantnim uslovima

Antihipertenzivni učinak lijeka SEVIKAR bio je sličan bez obzira na dob i pol, a bio je sličan i kod bolesnika sa i bez dijabetesa.

U dva otvorena nerandomizirana produžetka studije o protrahiranoj efikasnosti primjene lijeka SEVIKAR 40 mg / 5 mg dokazana je poslije godinu dana za 49 - 67% pacijenata.

Olmesartan medoksomil (aktivni sastojak lijeka SEVIKAR)

Olmesartan medoksomil, komponenta lijeka SEVIKAR, jeste selektivni antagonist receptora angiotenzina II tipa 1 (AT₁). Olmesartan medoksomil brzo se pretvara u farmakološki aktivni metabolit olmesartan. Angiotenzin II je primarno vazoaktivni hormon sistema renin-angiotenzin-aldosteron i igra značajnu ulogu u patofiziologiji hipertenzije. Angiotenzin II djeluje vazokonstriktorno, podsticajno na sintezu i oslobađanje aldosterona, kardiostimulatorno i podsticajno na bubrežnu reapsorpciju natrija. Olmesartan blokira vazokonstriktorno djelovanje angiotenzina II, kao i podsticajno djelovanje angiotenzina II na lučenje aldosterona blokirajući njegovo vezanje za AT₁ receptor u tkivima, uključujući vaskularni glatki mišić i nadbubrežnu žlijezdu. Djelovanje olmesartana ne zavisi od izvora ili načina sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam za receptore (AT₁) angiotenzina II pod uticajem olmesartana rezultira porastom nivoa renina u plazmi i koncentracija angiotenzina I i II te diskretnim padom koncentracije aldosterona u plazmi.

Olmesartan medoksomil, u slučaju hipertenzije, uzrokuje dozno zavisno dugotrajno sniženje arterijskog krvnog pritiska. Nema dokaza o hipotenziji poslije prve doze, razvoju tahifilakse tokom dugotrajne primjene ili tzv. rebound hipertenzije nakon naglog prekida terapije.

Doziranje olmesartan medoksomila jedanput dnevno pruža efektivno i precizno sniženje krvnog pritiska tokom 24-satnog doznog intervala. Doziranje jednom dnevno proizvodi slično sniženje krvnog pritiska, kao i doziranje identične ukupne dnevne doze dvaput dnevno.

Sa kontinuiranom terapijom maksimalno sniženje krvnog pritiska se postiže do osme sedmice od početka terapije, premda se znatno sniženje krvnog pritiska postiže već i poslije dvije sedmice terapije.

Uticaj olmesartan medoksomila na stope mortaliteta i morbiditeta još nisu poznate.

U jednoj randomiziranoj kliničkoj studiji (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention, ROADMAP) provedenoj na 4.447 pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2, normoalbuminurijom i najmanje jednim dodatnim kardiovaskularnim faktorom rizika, ispitivano je da li terapija olmesartanom može usporiti razvoj mikroalbuminurije. Tokom perioda praćenja (follow-up), čija je medijana iznosila 3,2 godine, pacijenti su uz ostale antihipertenzive, osim ACE inhibitora ili ARB-a, primali ili olmesartan ili placebo.

Za primarni parametar efikasnosti (primary endpoint) studija je pokazala značajno smanjenje rizika u pogledu vremena proteklog do početka mikroalbuminurije u korist olmesartana. Nakon podešavanja za razlike u krvnim pritiscima, ovo smanjenje rizika više nije bilo statistički značajno. Mikroalbuminurija se razvila kod 8,2% (178 od 2.160) pacijenata koji su primali olmesartan i 9,8% (210 od 2.139) pacijenata koji su primali placebo.

Za sekundarne parametre efikasnosti zabilježeno je da su se kardiovaskularni događaji javili kod 96 pacijenata (4,3%) koji su primali olmesartan i 94 pacijenta (4,2%) koji su primali placebo. Incidencija kardiovaskularne smrtnosti bila je viša kod pacijenata koji su primali olmesartan u odnosu na one koji su primali placebo (15 pacijenata [0,7%] prema tri pacijenta [0,1%], uprkos sličnim stopama za nesmrtonosni moždani udar (14 pacijenata [0,6%] prema osam pacijenata [0,4%]), nesmrtonosni infarkt miokarda (17 pacijenata [0,8%] prema 26 pacijenata [1,2%]) i smrtnost koja nije kardiovaskularne etiologije (11 pacijenata [0,5%] prema 12 pacijenata [0,5%]). Ukupna smrtnost je bila viša s olmesartanom (26 pacijenata [1,2%] prema 15 pacijenata [0,7%]) koja je posljedica uglavnom brojnijih smrtonosnih kardiovaskularnih događaja.

U jednom kliničkom ispitivanju uticaja olmesartana na smanjenje incidencije bubrežne bolesti u terminalnom stadiju kod dijabetičara sa dijabetesnom nefropatijom (Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial, ORIENT) ispitivan je uticaj olmesartana na renalne i kardiovaskularne ishode kod 577 randomiziranih pacijenata japanskog i kineskog porijekla sa dijabetes melitusom tip 2 i klinički manifestnom nefropatijom. Tokom perioda praćenja (follow-up), čija je medijana iznosila 3,1 godine, pacijenti su uz ostale antihipertenzive, uključujući ACE inhibitore, primali ili olmesartan ili placebo.

Primarni složeni ishod (composite endpoint) (vrijeme proteklo do prvog udvostručavanja nivoa kreatinina u serumu, bolest bubrega u terminalnom stadiju, smrt bilo kojeg uzroka) postignut je kod 116 pacijenata koji su primali olmesartan (41,1%) i kod 129 pacijenata koji su primali placebo (45,4%) (HR=0,97; 95% CI 0,75 do 1,24; p=0,791). Složeni sekundarni kardiovaskularni ishod zabilježen je kod 40 ispitanika koji su primali olmesartan (14,2%) i 53 ispitanika koji su primali placebo (18,7%). Od složenih kardiovaskularnih ishoda zabilježeni su kardiovaskularna smrt kod deset (3,5%) pacijenata koji su primali olmesartan u odnosu na tri (1,1%) koliko je zabilježeno u grupi ispitanika koji su dobijali placebo; ukupna smrtnost 19 (6,7%) prema 20 (7,0%); nesmrtonosni moždani udar osam (2,8%) prema 11 (3,9%) i nesmrtonosni infarkt miokarda tri (1,1%) prema sedam (2,5%).

Amlodipin (aktivni sastojak lijeka SEVIKAR)

Amlodipin, sastojak lijeka SEVIKAR, jeste blokator kalcijevog kanala (kalcijev blokator) koji inhibira transmembranski ulazak kalcijevih jona preko voltažnih kalcijevih kanala L-tipa u srcu i glatkim mišićima. Podaci dobijeni u eksperimentima pokazuju da se amlodipin veže i za dihidropiridinska i za nedihidropiridinska mjesta za vezivanje. Amlodipin je relativno selektivan za krvne sudove sa jačim djelovanjem na glatke mišićne ćelije krvnih sudova negoli na kardiomiocite. Antihipertenzivno djelovanje amlodipina rezultat je direktnog relaksativnog efekta na glatki mišić arterija, što dovodi do smanjenja perifernog otpora, a samim tim i krvnog pritiska.

Amlodipin kod hipertoničara uzrokuje dozno zavisno dugotrajno sniženje arterijskog krvnog pritiska. Nema dokaza o hipotenziji poslije prve doze, razvoju tahifilakse tokom dugotrajne primjene ili tzv. rebound hipertenzije nakon naglog prekida terapije.

Nakon primjene terapijskih doza pacijentima sa hipertenzijom, amlodipin stvara efikasno smanjenje krvnog pritiska u ležećem, sjedećem i stojećem položaju. Hronična upotreba amlodipina nije povezana sa značajnim promjenama srčane frekvencije ili nivoa kateholamina u plazmi. Kod hipertenzivnih bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, terapijske doze amlodipina smanjuju renalni vaskularni otpor i povećavaju jačinu glomerularne filtracije i efikasan renalni protok plazme, bez promjene filtracijske frakcije ili proteinurije.

U hemodinamskim studijama provedenim na pacijentima sa zatajenjem srca i u kliničkim studijama zasnovanim na ergometriji (testu opterećenja) kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom (funkcionalni status srca NYHA klasa II-IV), nađeno je da amlodipin ne uzrokuje nikakvo kliničko pogoršanje, što je mjereno tolerancijom na fizičko opterećenje, ejakcionom frakcijom lijeve komore i kliničkim znakovima i simptomima.

Placebo-kontrolirana studija (PRAISE) dizajnirana za procjenu bolesnika sa srčanom insuficijencijom NYHA klase III-IV koji su primali digoksin, diuretike i ACE inhibitore pokazala je da amlodipin nije doveo do povećanja rizika od smrtnosti ili kombinirane smrtnosti i morbiditeta kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

U jednoj naknadnoj (follow-up) dugoročnoj placebo kontroliranoj studiji (PRAISE-2) amlodipina kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom klase NYHA III i IV bez kliničkih simptoma ili objektivnih nalaza koji upućuju na osnovnu ishemijsku bolest, a koji su bili na terapiji ACE inhibitorima, digitalisom i diureticima u stabilnim dozama, amlodipin nije imao uticaja na ukupnu ili kardiovaskularnu smrtnost. U istoj populaciji amlodipin je povezan sa učestalijom prijavom plućnog edema uprkos značajnim razlikama u učestalosti pogoršanja srčane insuficijencije u usporedbi s placebom.

Ispitivanje terapije za prevenciju srčanog udara (ALLHAT)

Provedena je randomizirana dvostruko slijepa studija morbiditeta i mortaliteta nazvana Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) (antihipertenzivi i terapija za sniženje lipida za prevenciju srčanog udara) kako bi se uporedile novije farmakoterapije: amlodipin 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopril 10-40 mg/dan (ACE inhibitor) kao terapije prve linije sa terapijom tiazidnim diuretikom, hlortalidonom 12,5-25 mg/dan kod blage do umjerene hipertenzije.

Ukupno 33.357 hipertenzivnih bolesnika starijih od 55 godina bilo je randomizirano i praćeno je u prosjeku 4,9 godina. Pacijenti su imali barem jedan dodatni faktor rizika od koronarne bolesti uključujući prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (> 6 mjeseci prije uključanja u studiju) ili dokumentaciju o drugoj aterosklerotskoj kardiovaskularnoj bolesti (ukupno 51,5%), dijabetesu tipa 2 (36,1%), HDL-C <35 mg/dL (11,6%), hipertrofiji lijeve komore dijagnosticirane elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), pozitivan pušački status (21,9%).

Primarni parametar efikasnosti bila je kompozitna koronarna bolest ili nefatalni infarkt miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom parametru efikasnosti između terapije amlodipinom i terapije hlortalidonom: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Od sekundarnih parametara efikasnosti ustanovljeno je za incidenciju srčane insuficijencije (komponentu kompozitnog kombiniranog kardiovaskularnog ishoda) da je bila značajno viša u grupi pacijenata kojima je davan amlodipin u poređenju s grupom pacijenata kojima je davan hlortalidon (10,2% prema 7,7%; RR 1,38; 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Međutim, nije bilo značajne razlike u stepenu smrtnosti bilo koje etiologije između terapije amlodipinom i terapije hlortalidonom: (RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

Ostale informacije:

U dva velika randomizirana kontrolirana ispitivanja (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] i VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) ispitivana je upotreba kombinacije ACE-inhibitora sa blokatorom receptora za angiotenzin II.

ONTARGET je bila studija provedena na pacijentima s anamnezom kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti ili dijabetes melitusa tip 2 praćenog klinički manifestnim oštećenjem organa sa terminalnom cirkulacijom. VA NEPHRON-D je bila studija provedena na pacijentima sa dijabetes melitusom tip 2 i dijabetesnom nefropatijom.

U ovim studijama je pokazano da kombinirana terapija nije značajno korisnija u pogledu renalnih i/ili kardiovaskularnih ishoda i smrtnosti u odnosu na monoterapiju, dok je pokazano da je praćena povećanim rizikom za razvoj hiperkalijemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije. S obzirom na slične farmakodinamske karakteristike, ovi rezultati su relevantni i za ostale ACE inhibitore i blokatore receptora za angiotenzin II.

Stoga ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II ne bi smjeli da se koriste istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bila studija dizajnirana za ispitivanje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili

blokatorom receptora za angotenzin II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili i jednom i drugom bolešću. Studija je rano okončana zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su bili brojniji u grupi u kojoj je davan aliskiren u poređenju s ispitanicima koji su primali placebo, dok su ozbiljni neželjeni događaji od interesa (hiperkalijemija, hipotenzija i renalna disfunkcija) učestalije prijavljivani u grupi u kojoj je davan aliskiren u odnosu na grupu u kojoj se davao placebo.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

SEVIKAR

Nakon peroralnog unosa lijeka SEVIKAR, maksimalne koncentracije olmesartana i amlodipina u plazmi dostižu se poslije 1,5 - 2 časa, odnosno nakon šest do osam sati. Brzina i stopa apsorpcije dvije aktivne tvari iz lijeka SEVIKAR jednake su brzini i stepenu apsorpcije nakon unosa dvije komponente kao odvojene tablete. Prisustvo hrane u želucu ne utiče na bioraspoloživost lijeka SEVIKAR.

Olmesartan medoksomil (aktivni sastojak lijeka SEVIKAR)

Apsorpcija i distribucija:

Olmesartan medoksomil je matični lijek. On se brzo konvertuje u farmakološki aktivan metabolit olmesartan i to pod uticajem esteraza u sluznici crijeva i u portalnom krvotoku tokom apsorpcije iz gastrointestinalnog trakta. U plazmi ili izlučevinama nije otkrivena ni najmanja količina nepromijenjenog olmesartan medoksomila, niti nepromijenjenog bočnog lanca medoksomil grupe. Prosječna apsolutna bioraspoloživost olmesartana iz tablete bila je 25,6%.

Prosječna maksimalna koncentracija olmesartana u plazmi (C_{max}) dostiže se u roku od oko dva sata poslije peroralne primjene olmesartan medoksomila i koncentracije olmesartana u plazmi povećavaju se skoro linearno sa povećanjem jednokratnih oralnih doza do najviše oko 80 mg.

Hrana minimalno utiče na bioraspoloživost olmesartana i stoga se olmesartan medoksomil može uzimati uz obrok ili na prazan želudac.

Nisu uočene klinički značajne razlike u farmakokinetici olmesartana među polovima.

Olmesartan je u najvećoj mjeri (99,7%) vezan za protein plazme, ali je mogućnost klinički značajnih interakcija uzrokovanih istiskivanjem sa veznog mjesta na proteinu plazme između olmesartana i drugih lijekova čvrsto vezanih za proteine plazme mala (kao što je potvrđeno nedostatkom klinički značajne interakcije između olmesartan medoksomila i varfarina). Vezivanje olmesartana za ćelije krvi je neznatno. Prosječan volumen distribucije poslije intravenske primjene je mali (16 do 29 litara).

Biotransformacija i eliminacija:

Ukupni plazma klirens olmesartana je obično 1,3 l/h (CV, 19%) i relativno je spor u odnosu na protok krvi kroz jetru (oko 90 l/h). Nakon primjene jedne oralne doze olmesartan medoksomila označenog radioaktivnim ^{14}C , 10 - 16% primijenjene radioaktivnosti biva eliminirano u urinu (uglavnom tokom prvih 24 sata od primjene doze), dok preostala radioaktivnost biva eliminirana u stolici. Na osnovu systemske raspoloživosti od 25,6% može se izračunati da se apsorbovani olmesartan iz organizma eliminira i preko bubrega (oko 40%) i preko hepato-bilijarnog trakta (oko 60%). Sva otkrivena radioaktivnost identificirana je kao olmesartan. Nije pronađen nijedan drugi značajan metabolit. Kruženje olmesartana u enterohepatičnoj cirkulaciji je minimalno. S obzirom na to da se olmesartan u velikom procentu eliminira preko žuči, njegova primjena je kontraindikovana kod pacijenata sa bilijarnom opstrukcijom (vidjeti odjeljak 4.3).

Krajnje poluvrijeme eliminacije olmesartana varira između 10 i 15 sati nakon višestrukog oralnog doziranja. Stanje ravnoteže se postiže nakon prvih nekoliko doza i dalji porast koncentracije lijeka u plazmi se ne uočava ni nakon 14-dnevnog stalnog doziranja. Bubrežni klirens je bio oko 0,5 do 0,7 l/h i nije zavisio od doze.

Interakcije lijekova

Sekvestrant žučne kiseline kolesevelam:

Istovremena primjena olmesartan medoksomila u dozi od 40 mg i kolesevelam hidrohlorida u dozi od 3.750mg kod zdravih ispitanika rezultirala je smanjenjem Cmax za olmesartan za 28% i AUC-a za 39%. Kada se olmesartan medoksomil primjenjivao četiri sata prije kolesevelam hidrohlorida gore navedeni efekti su bili slabiji. Tako je zabilježeno da je Cmax bila smanjena za 4%, dok je AUC za olmesartan bila smanjena za 15%. Poluvrijeme eliminacije olmesartana je bilo skraćeno za 50-52% neovisno o tome da li je primjenjivan istovremeno sa kolesevelam hidrohloridom ili četiri sata prije (vidjeti odjeljak 4.5).

Amlodipin (aktivni sastojak lijeka SEVIKAR)

Apsorpcija i distribucija:

Nakon peroralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorbira sa maksimalnom koncentracijom lijeka u krvi koja se postiže 6-12 sati poslije doziranja. Procijenjeno je da je apsolutna bioraspoloživost između 64 i 80%. Volumen distribucije je oko 21 l/kg. In vitro studije su pokazale da se oko 97,5% amlodipina u cirkulaciji vezuje za proteine plazme.

Konsumiranje hrane zajedno s amlodipinom nema uticaja na njegovu apsorpciju.

Biotransformacija i eliminacija:

Konačno poluvrijeme eliminacije je oko 35-50 sati i konzistentno je sa jednodnevnim doziranjem. Amlodipin se u velikom procentu metabolizira u jetri, gdje se stvaraju neaktivni metaboliti, tako da se u urinu izlučuje 10% matičnog lijeka u nepromijenjenom obliku i 60% metabolita.

Olmesartan medoksomil i amlodipin (aktivni sastojak lijeka SEVIKAR)

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija (mlađi od 18 godina):

Ne postoje podaci o farmakokinetici kod pedijatrijskih pacijenata.

Osobe starije životne dobi (65 godina ili više):

Kod bolesnika s hipertenzijom, površina ispod krive promjena koncentracija lijeka u plazmi (area under curve, AUC) olmesartana u stanju mirovanja povećana je za oko 35% kod starijih osoba (65-75 godina) i oko 44% kod vrlo starijih osoba (75 godina) u poređenju s mlađom dobnom skupinom (vidjeti poglavlje 4.2.). Ovo može biti jednim dijelom vezano i za prosječno slabljenje funkcije bubrega u ovoj starosnoj grupi pacijenata. Preporučeni režim doziranja za starije osobe je, međutim, isti, ali treba biti oprezan prilikom povećanja doze.

Vrijeme postizanja maksimalnih koncentracija amlodipina u plazmi slično je kod starijih i mladih ispitanika. Klirens amlodipina ima tendenciju smanjenja, što rezultira povećanjem površine ispod promjene koncentracija lijeka u plazmi (area under curve, AUC) i poluvremenom eliminacije kod starijih ljudi. U ovoj studiji se očekivalo povećanje AUC-a i poluvremena eliminacije kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom (vidjeti odjeljak 4.4).

Oslabljena funkcija bubrega:

Kod pacijenata s oslabljenom funkcijom bubrega AUC u stanju ravnoteže bila je povećana za 62% kod pacijenata s blago oslabljenom funkcijom bubrega, 82% kod pacijenata s umjereno oslabljenom funkcijom bubrega i 179% kod pacijenata s izrazito oslabljenom funkcijom bubrega u poređenju sa zdravim ispitanicima iz kontrolne grupe (vidjeti poglavlja 4.2, 4.4).

Amlodipin se u velikom procentu metabolizira do neaktivnih metabolita. U urinu se u nepromijenjenom obliku izluči deset odsto lijeka. Promjene u koncentraciji amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stepenom renalne insuficijencije. Kod takvih pacijenata, amlodipin se može davati u standardnim dozama. Amlodipin se ne može dijalizirati.

Insuficijencija jetre:

Nakon peroralne primjene jedne doze olmesartana, njegova AUC bila je veća za šest odsto kod pacijenata s blago oslabljenom funkcijom jetre, odnosno za 65% kod pacijenata s umjereno oslabljenom funkcijom jetre u poređenju s odgovarajućim zdravim ispitanicima u kontrolnoj grupi. Udio slobodnog olmesartana dva sata poslije primijenjene doze kod zdravih ispitanika iznosio je 0,26%, dok je taj udio kod pacijenata sa blago oslabljenom funkcijom jetre iznosio 0,34%, odnosno 0,41% koliko je zabilježeno kod pacijenata s umjereno oslabljenom funkcijom jetre. Nakon ponovljene doze olmesartana kod pacijenata sa umjereno oslabljenom funkcijom jetre, prosječna AUC je bila ponovo veća za 65% negoli kod zdravih ispitanika iz kontrolne grupe. Srednje vrijednosti C_{max} za olmesartan bile su slične i kod zdravih i kod pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre. Olmesartan medoksomil nije ispitivan kod pacijenata s teškom insuficijencijom jetre (vidjeti odjeljke 4.2, 4.4).

Vrlo je malo dostupnih kliničkih podataka o primjeni amlodipina kod pacijenata s oštećenjem jetre. Klirens amlodipina je smanjen i poluvrijeme eliminacije je produženo kod pacijenata s oštećenom jetrom, rezultirajući povećanjem AUC-a od oko 40%-60% (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.4).

5.3 Preklinički podaci o sigurnosti primjene

Na temelju nekliničkog profila toksičnosti svake supstance ne očekuje se pogoršanje toksičnosti za kombinaciju, jer svaka supstanca ima različite ciljeve, tj. bubrezi za olmesartan medoksomil i srce za amlodipin.

U tromjesečnoj studiji toksičnosti s ponavljanjem doze oralno primijenjenog olmesartan medoksomila/amlodipina u kombinaciji na štakorima primijećene su sljedeće promjene: smanjenje parametara povezanih sa brojem crvenih krvnih zrnaca i promjene bubrega i obje promjene može izazvati komponenta olmesartan medoksomil; promjene u crijevima (dilatacija lumena i difuzno zadebljanje sluzokože ileuma i debelog crijeva), nadbubrežne žlijezde (hipertrofija glomerularnih kortikalnih ćelija i vakuolacija fascikularnih kortikalnih ćelija) i hipertrofija kanala u mliječnim žlijezdama, što može nastati pod uticajem amlodipina. Ove promjene nisu povećale nijednu prethodno prijavljenu i postojeću toksičnost za pojedine agense niti su izazvale novu toksičnost te nisu primijećeni toksikološki sinergijski efekti.

Olmesartan medoksomil (aktivni sastojak lijeka SEVIKAR)

U studijama hronične toksičnosti na štakorima i psima olmesartan medoksomil je pokazao slične efekte kao i ostali antagonisti AT₁ receptora i ACE inhibitora: povišena urea u krvi (BUN) i povišen kreatinin (premda su funkcionalne promjene na bubrezima uzrokovane blokadom AT₁ receptora); smanjenje težine srca; sniženi eritrocitni parametri (broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit); histološki pokazatelji oštećenja bubrega (regenerativne lezije bubrežnog epitela, zadebljanje bazalne membrane, proširenje bubrežnih kanalića). Ovi neželjeni efekti su posljedica farmakološkog djelovanja olmesartan medoksomila i oni su zabilježeni i u prekliničkim ispitivanjima sa drugim antagonistima AT₁ receptora i ACE inhibitorima i mogu se ublažiti istovremenom primjenom natrijeva hlorida. I kod štakora i kod pasa su zabilježene povišena aktivnost renina u plazmi, kao i hipertrofija/hiperplazija jukstaglomerularnih ćelija bubrega. Ove promjene, koje su tipične za klasu ACEinhibitora i ostalih antagonista AT₁ receptora, izgleda da nisu od kliničkog značaja.

Za olmesartan medoksomil je utvrđeno, baš kao i za ostale antagoniste AT₁ receptora, da in vitro povećava incidenciju cijepanja hromozoma u ćelijskim kulturama. U in vivo studijama sa dozama peroralno primijenjenog olmesartan medoksomila do maksimalno 2.000 mg/kg TT nisu zabilježeni značajni efekti. Ukupni podaci dobijeni iz svih ispitivanja genotoksičnosti ukazuju na vrlo malu vjerovatnoću genotoksičnog djelovanja olmesartana u kliničkoj primjeni.

Olmesartan medoksomil nije pokazao ni kancerogeno djelovanje na štakore u dvogodišnjoj studiji, niti na miševe u šestomjesečnoj studiji u kojoj su korišteni transgeni modeli.

U studijama uticaja olmesartan medoksomila na reproduktivni potencijal štakora nije zabilježen uticaj na fertilitet i nije bilo znakova teratogenosti. Uobičajeno s drugim antagonistima angiotenzina II, preživljavanje potomstva smanjeno je nakon izloženosti olmesartan medoksomilu i zabilježeno je

proširenje bubrežne nakapnice/karlice nakon izloženosti olmesartan medoksomilu u kasnoj trudnoći i tokom dojenja. Za razliku od ostalih antihipertenzivnih lijekova pokazalo se da je olmesartan medoksomil toksičniji za skotne kuniće nego za skotne štakore, međutim nije bilo naznaka fetotoksičnog učinka.

Amlodipin (aktivni sastojak lijeka SEVIKAR)

Reproduktivna toksikologija

Reproduktivne studije provedene na štakorima i miševima pokazale su da su ženke kojima je davan amlodipin u dozama koje su bile oko 50 puta veće od maksimalne preporučene doze za ljude izračunate na osnovu tjelesne težine (mg/kg) prenosile trudnoću (kasniji porođaj) te da je sam porod trajao duže i da su mladunčad preživljavala kraće.

Smanjenje plodnosti

Nije bilo uticaja na plodnost štakora tretiranih amlodipinom (mužjaci 64 dana, a ženke 14 dana prije parenja) u dnevnim dozama do 10 mg / kg (osam puta * najveća preporučena doza za ljude od 10 mg na osnovu tjelesne površine, mg/m²). U drugoj studiji na pacovima, u kojoj su mužjaci štakora bili tretirani amlodipin besilatom tokom 30 dana, u dozi koja je bila usporediva sa ljudskom dozom na osnovu mg / kg, utvrđeno je da su nivoi folikulostimulirajućeg hormona i testosterona u plazmi bili sniženi, kao i da je sjemena tečnost bila rjeđa, dok je broj zrelih spermatozoida i Sertolijevih ćelija bio manji.

Kancerogeneza, mutageneza

Pacovi i miševi kojima se u hrani davao amlodipin u trajanju od dvije godine, u koncentraciji izračunatoj da se osiguraju dnevne doze od 0,5; 1,25 i 2,5 mg/kg, nisu pokazale kancerogenost. Najveća doza (za miševe, slične i za štakore dva puta * maksimalna preporučena klinička doza od 10 mg na mg / m²) bila je blizu maksimalne tolerirane doze za miševe, ali ne i za štakore.

Studije mutagenosti nisu pokazale učinke povezane s lijekovima ni na nivou gena, ni na hromozomima.

*Za pacijenta težine 50 kg.

6. FARMACEUTSKE KARAKTERISTIKE

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Jezgra tablete:

Skrob, preželatinizirani kukuruz

Silicifikovana mikrokristalna celuloza (mikrokristalna celuloza i bezvodna koloidna silika)

Natrij kroskarmeloza

Magnezij stearat

Obloga tablete:

Polivinil alkohol

Makrogol 3350

Talk

Titanij dioksid (E171)

Željezov (III) oksid žuti (E172) (SEVIKAR 40 mg/ 5 mg i 40 mg/10 mg film tablete)

Željezov (III) oksid crveni (E172) (samo SEVIKAR 40 mg/ 10 mg film tablete)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok trajanja

Pet godina

6.4 Posebne mjere za čuvanje lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

OPA/Aluminijum/PVC/Aluminijum blister.

Veličina pakovanja: 28 filmom obloženih tableta (2 OPA/Aluminijum/PVC/Aluminijum blistera sa po 14 filmom obloženih tableta).

6.6 Posebne mjere opreza za odlaganje (ne)iskorištenog lijeka

Bez posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (ADMINISTRATIVNO SJEDIŠTE)

Daiichi Sankyo Northern Europe GmbH
Bunsenstrasse 7, 82152 Martiensried
Njemačka

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstraße 1, 85276 Pfaffenhofen
Njemačka

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
Zentiva Pharma d.o.o.
Fra Anđela Zvizdovića 1
71000 Sarajevo

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sevikar Film tableta 40 mg + 10 mg broj: 04-07.3-1-1968/20 od 27.10.2022.
Sevikar Film tableta 40 mg + 5 mg broj: 04-07.3-1-1965/20 od 27.10.2022.