



PRODUKTRESUMÉ

for

Sevikar Comp, filmovertrukne tabletter

0. D.SP.NR.

27041

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sevikar Comp

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Sevikar Comp 20 mg/5 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter:

En filmovertrukket tablet indeholder 20 mg olmesartanmedoxomil, 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Sevikar Comp 40 mg/5 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter:

En filmovertrukket tablet indeholder 40 mg olmesartanmedoxomil, 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Sevikar Comp 40 mg/10 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter:

En filmovertrukket tablet indeholder 40 mg olmesartanmedoxomil, 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Sevikar Comp 40 mg/5 mg/25 mg filmovertrukne tabletter:

En filmovertrukket tablet indeholder 40 mg olmesartanmedoxomil, 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

Sevikar Comp 40 mg/10 mg/25 mg filmovertrukne tabletter:

En filmovertrukket tablet indeholder 40 mg olmesartanmedoxomil, 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter

Sevikar Comp 20 mg/5 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter:

Svagt orange, rund, filmovertrukket tablet, 8 mm i diameter og præget med C51 på den ene side.

Sevikar Comp 40 mg/5 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter:
Lysegul, rund, filmovertrukket tablet, 9,5 mm i diameter og præget med C53 på den ene side.

Sevikar Comp 40 mg/10 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter:
Gråligrød, rund, filmovertrukket tablet, 9,5 mm i diameter og præget med C55 på den ene side.

Sevikar Comp 40 mg/5 mg/25 mg filmovertrukne tabletter:
Lysegul, oval, filmovertrukket tablet, der måler 15 x 7 mm og er præget med C54 på den ene side.

Sevikar Comp 40 mg/10 mg/25 mg filmovertrukne tabletter:
Gråligrød, oval, filmovertrukket tablet, der måler 15 x 7 mm og er præget med C57 på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension.

Tillægsbehandling

Sevikar Comp er indiceret til voksne patienter, hvis blodtryk ikke er velkontrolleret med en kombination af olmesartanmedoxomil og amlodipin, der tages som en formulering med to komponenter.

Substitutionsterapi

Sevikar Comp er indiceret til substitutionsterapi hos voksne patienter, hvis blodtryk er velkontrolleret med en kombination af olmesartanmedoxomil, amlodipin og hydrochlorthiazid, der tages som formulering med to komponenter (olmesartanmedoxomil og amlodipin eller olmesartanmedoxomil og hydrochlorthiazid) og en formulering med en enkelt komponent (hydrochlorthiazid eller amlodipin).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Voksne:

Den anbefalede dosis Sevikar Comp er 1 tablet dagligt.

Tillægsbehandling

Sevikar Comp 20 mg/5 mg/12,5 mg kan administreres til patienter, hvis blodtryk ikke er velkontrolleret med olmesartanmedoxomil 20 mg og amlodipin 5 mg, der tages som en kombination med to komponenter.

Sevikar Comp 40 mg/5 mg/12,5 mg kan administreres til patienter, hvis blodtryk ikke er velkontrolleret med olmesartanmedoxomil 40 mg og amlodipin 5 mg, der tages som en kombination med to komponenter, eller til patienter, hvis blodtryk ikke er velkontrolleret med Sevikar Comp 20 mg/5 mg/12,5 mg.

Sevikar Comp 40 mg/5 mg/25 mg kan administreres til patienter, hvis blodtryk ikke er velkontrolleret med Sevikar Comp 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Sevikar Comp 40 mg/10 mg/12,5 mg kan administreres til patienter, hvis blodtryk ikke er velkontrolleret med olmesartanmedoxomil 40 mg og amlodipin 10 mg, der tages som en kombination med to komponenter, eller med Sevikar Comp 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Sevikar Comp 40 mg/10 mg/25 mg kan administreres til patienter, hvis blodtryk ikke er velkontrolleret med Sevikar Comp 40 mg/10 mg/12,5 mg eller med Sevikar Comp 40 mg/5 mg/25 mg.

Før skift til kombinationen med tre komponenter anbefales en gradvis titrering af de enkelte komponenters dosering. Hvis det er klinisk relevant, kan det overvejes at skifte direkte fra en kombination med to komponenter til kombinationen med tre komponenter.

Substitutionsterapi

Patienter, som er kontrolleret med stabile doser af olmesartanmedoxomil, amlodipin og hydrochlorthiazid, der tages samtidig som en formulering med to komponenter (olmesartanmedoxomil og amlodipin eller olmesartanmedoxomil og hydrochlorthiazid) og en med en enkelt komponent (hydrochlorthiazid eller amlodipin), kan skifte til Sevikar Comp med samme dosering af komponenterne.

Den maksimale anbefalede dosis Sevikar Comp er 40 mg/10 mg/25 mg dagligt.

Ældre (65 år eller ældre)

Forsigtighed inklusive hyppigere blodtrykskontrol tilrådes hos ældre mennesker især hvis de får den maksimale dosis Sevikar Comp på 40 mg/10 mg/25 mg dagligt.

Der skal udvises forsigtighed ved dosisøgning hos ældre mennesker (se pkt. 4.4 og 5.2).

Der foreligger meget begrænsede data om brug af Sevikar Comp til patienter over 75 år. Det anbefales at udvise ekstra forsigtighed inklusive hyppigere blodtrykskontrol.

Nedsat nyrefunktion

Den maksimale dosis hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-60 ml/min) er Sevikar Comp 20 mg/5 mg/12,5 mg, da der er begrænset erfaring med dosen på 40 mg olmesartanmedoxomil hos denne patientpopulation.

Kontrol af serumkoncentrationer af kalium og kreatinin tilrådes hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion.

Anvendelse af Sevikar Comp er kontraindiceret hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Sevikar Comp bør anvendes med forsigtighed til patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Patienter med moderat nedsat leverfunktion må højst få Sevikar Comp 20 mg/5 mg/12,5 mg en gang dagligt. Nøje kontrol af blodtryk og nyrefunktion tilrådes hos patienter med nedsat leverfunktion.

Som med alle andre calciumantagonister er amlodipins halveringstid forlænget hos patienter med nedsat leverfunktion, og anbefalinger vedrørende dosering er ikke fastlagt. Sevikar Comp bør derfor gives med forsigtighed til denne patientgruppe. Amlodipins farmakokinetik er ikke blevet undersøgt i forbindelse svært nedsat leverfunktion. Hos patienter med nedsat leverfunktion bør amlodipin indledes med den laveste dosis og titreres langsomt.

Anvendelse af Sevikar Comp til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 5.2), galdestase eller galdevejsobstruktion (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Sevikar Comp bør ikke anvendes til børn under 18 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og effekt.

Administration:

Tabletten bør tages med rigelig væske (f.eks. et glas vand). Tabletten må ikke tygges, og den bør tages på samme tid hver dag.

Sevikar Comp kan tages alene eller i forbindelse med et måltid.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer, over for dihydropyridinderivater eller over for sulfonamidderivater (hydrochlorthiazid er et sulfonamidderivat) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Alvorligt nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Refraktorisk hypokaliæmi, hypercalcæmi, hyponatriæmi og symptomatisk hyperurikæmi.

Alvorlig leverinsufficiens, galdestase og galdevejsobstruktion (se pkt. 5.2).

I graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).

Samtidig brug af Sevikar Comp og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).

På grund af indholdet af amlodipin er Sevikar Comp kontraindiceret hos patienter med:

- Shock (inklusive kardiogen shock)
- Alvorlig hypotension
- Obstruktion i udløbet fra venstre ventrikel (f.eks. ved alvorlig aortastenose).
- Hæmodynamisk ustabil hjerteinsufficiens efter akut myokardieinfarkt.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter med væske- eller saltmangel:

Der kan opstå symptomatisk hypotension hos patienter, som er i væske- og/eller saltunderskud som følge af kraftig diuretikabehandling, saltfattig diæt, diarré eller opkastninger især efter første dosis. Afhjælpning af denne tilstand før administration af Sevikar Comp eller grundig kontrol af en læge ved indledning af behandlingen anbefales.

Andre tilstande med stimulation af renin-angiotensin-aldosteron-systemet:

Hos patienter, hvis kardonus og nyrefunktion hovedsageligt afhænger af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (f.eks. patienter med alvorlig hjerteinsufficiens med venekongestion eller underliggende nyresygdom, herunder nyrearteriestenose), er behandling med lægemidler, der påvirker dette system, sat i forbindelse med akut hypotension, azotæmi, oliguri og i sjældne tilfælde med akut nyresvigt.

Renovaskulær hypertension:

Hvis patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose i arterien til en enkelt fungerende nyre behandles med lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet, indebærer det en øget risiko for svær hypotension og nyreinsufficiens.

Nedsat nyrefunktion/nyretransplantation:

Når patienter med nedsat nyrefunktion behandles med Sevikar Comp, anbefales løbende kontrol af serumkoncentrationerne af kalium og kreatinin.

Anvendelse af Sevikar Comp frarådes hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Azotæmi kan forekomme hos patienter med nedsat nyrefunktion ved brug af thiazid-diuretika.

Ved tegn på progredierende nedsættelse af nyrefunktionen skal behandlingen tages op til grundig revurdering, hvorunder det bør overvejes at seponere diuretikabehandlingen.

Der savnes erfaring med administration af Sevikar Comp hos patienter med nylig nyretransplantation samt hos patienter med nedsat nyrefunktion i slutstadiet (dvs. kreatininclearance <12 ml/min).

Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1). Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Nedsat leverfunktion:

Eksposering for amlodipin og olmesartanmedoxomil øges hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Endvidere kan mindre ændringer i væske- og elektrolytbalancen under thiazidbehandling udløse coma hepaticum hos patienter med nedsat leverfunktion eller progredierende leversygdom.

Forsigtighed tilrådes, når Sevikar Comp administreres hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion.

Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion må doseringen af olmesartanmedoxomil ikke overstige 20 mg (se pkt. 4.2).

Hos patienter med nedsat leverfunktion bør amlodipin indledes med en dosis i den lave ende af dosisintervallet, og der bør udvises forsigtighed både ved indledning af behandlingen og ved dosisøgning.

Sevikar Comp er kontraindiceret hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion, galdestase eller galdevejsobstruktion (se pkt. 4.3).

Aorta- og mitralstenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati:

På grund af amlodipinkomponenten i Sevikar Comp og ligesom med andre vasodilatorer bør der udvises særlig forsigtighed hos patienter med aorta- eller mitralstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Primær aldosteronisme:

Patienter med primær hyperaldosteronisme vil normalt ikke respondere på antihypertensive lægemidler, som virker ved at hæmme renin-angiotensin-systemet. Sevikar Comp kan derfor ikke anbefales til denne patientgruppe.

Metaboliske og endokrine effekter:

Thiazidbehandling kan nedsætte glukosetolerancen, og hos diabetikere kan der opstå behov for at justere doseringen af insulin eller orale antidiabetika (se pkt. 4.5). Latent diabetes mellitus kan blive manifest under thiazidbehandling.

Stigning i kolesterol og triglycerider er kendte bivirkninger af thiaziddiuretika.

Hos nogle patienter i thiazidbehandling kan der opstå hyperurikæmi eller decideret urinsyreigt.

Forstyrrelser i elektrolytbalancen:

Som hos alle patienter i behandling med diuretika skal der foretages periodisk kontrol af serumelektrolytter med passende intervaller.

Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan forårsage forstyrrelser i væske- eller elektrolytbalancen (herunder hypokaliæmi, hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose). Forstyrrelser i væske- eller elektrolytbalancen viser sig som mundtørhed, tørst, svækkelse, apati, sløvhed, rastløshed, muskelsmerter eller -kramper, muskeltræthed, hypotension, oliguri, takykardi og mavetarmforstyrrelser såsom kvalme og opkastninger (se pkt. 4.8).

Risikoen for hypokaliæmi er størst hos patienter med levercirrose, patienter, der oplever hurtig diurese, patienter med utilstrækkelig elektrolytindtagelse per os samt hos patienter i samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotropiske hormoner (se pkt. 4.5).

Omvendt kan der forekomme hyperkaliæmi på grund af antagonisme ved angiotensin II-receptorerne (AT₁), som skyldes indholdet af olmesartanmedoxomil i Sevikar Comp, især ved nedsat nyrefunktion og/eller hjerteinsufficiens, og diabetes mellitus. Tæt overvågning af serumkalium hos patienter i risikogruppen anbefales. Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller salttilskud med kalium samt andre lægemidler, der kan øge kaliums serumkoncentration (f.eks. heparin) bør anvendes med forsigtighed sammen med Sevikar Comp (se pkt. 4.5) og med hyppig monitorering af kaliumniveauet.

Det er ikke påvist, at olmesartanmedoxomil nedsætter eller forebygger hyponatriæmi, som skyldes diuretika. Der kan forekomme tilfælde af chloridmangel, som sædvanligvis er milde og ikke behandlingskrævende.

Thiazider kan nedsætte urinudskillelsen af calcium og forårsage intermitterende og let forhøjet serum-calcium hos patienter uden kendte forstyrrelser i calciummetabolismen. Hypercalcæmi kan være tegn på okkult hyperparathyroidisme, og thiazider skal derfor seponeres, før funktionen af parathyroidea kontrolleres.

Thiazider har vist sig at forhøje urinudskillelsen af magnesium, hvilket kan give hypomagnesiæmi.

Der kan opstå fortyndings-hyponatriæmi hos ødematøse patienter i meget varmt vejr.

Lithium:

Som for andre angiotensin II-receptorantagonister frarådes samtidig administration af Sevikar Comp og lithium (se pkt. 4.5).

Hjerteinsufficiens:

Som følge af hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet kan der forventes forandringer i nyrefunktionen hos disponerede personer.

Hos patienter med alvorlig hjerteinsufficiens, hvis nyrefunktion kan afhænge af funktionen af renin-angiotensin-aldosteron-systemet, er behandling med ACE-hæmmere (angiotensinkonverterende enzymhæmmere) og angiotensin II-receptorantagonister sat i forbindelse med oliguri og/eller progredierende azotæmi og i sjældne tilfælde med akut nyresvigt og/eller død.

Patienter med hjerteinsufficiens skal behandles med forsigtighed. I et langtidsplacebo-kontrolleret studie med amlodipin hos patienter med alvorlig hjerteinsufficiens (NYHA-klasse III og IV) blev lungeødem rapporteret med en højere hyppighed i amlodipingruppen sammenlignet med placebogrupperne (se pkt. 5.1). Calciumantagonister, som amlodipin, skal anvendes med forsigtighed til patienter med hjerteinsufficiens, da de kan øge risikoen for fremtidige hjertetilfælde og død.

Sprue-lignende enteropati:

Der er rapporteret meget sjældne tilfælde af svær, kronisk diaré med omfattende vægttab hos patienter, der tager olmesartan i nogle få måneder eller år efter initiering af behandlingen. Det skyldes muligvis en lokaliseret forsinket overfølsomhedsreaktion. Tarmbiopsier hos patienter har ofte påvist villøs atrofi. Hvis en patient får disse symptomer under behandling med olmesartan, og i mangel på andre tilsyneladende ætiologier, skal behandlingen med olmesartan straks seponeres, og må ikke genoptages. Hvis diarré ikke forbedres i løbet af ugen efter seponering, bør yderligere specialist rådgivning (f.eks. en gastroenterolog) overvejes.

Choroidal effusion, akut myopi og snærvinklet glaukom:

Hydrochlorthiazid, et sulfonamid, kan medføre en idiosynkratisk reaktion, som kan forårsage choroidal effusion med synsfeltsdefekt, forbigående myopi og akut snærvinklet glaukom. Symptomerne omfatter akut synsnedsættelse eller øjensmerter og opstår typisk inden for timer til uger efter behandlingsstart. Ubehandlet akut snærvinklet glaukom kan medføre permanent synstab. Primær behandling er seponering af lægemidlet så hurtigt som muligt. Øjeblikkelig lægehjælp eller operation kan overvejes, hvis det intraokulære tryk ikke kommer under kontrol. Risikofaktorer for at udvikle akut snærvinklet glaukom kan omfatte allergi over for sulfonamider eller antibiotika i anamnesen (se pkt. 4.8).

Graviditet:

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister bør ikke påbegyndes under graviditet. Ved planlægning af graviditet bør patienten overgå til alternativ antihypertensiv behandling med en kendt sikkerhedsprofil vedrørende brug under graviditet, med mindre fortsat behandling med angiotensin II-receptorantagonister vurderes at være nødvendig.

Ved påvist graviditet bør behandling med angiotensin II-receptorantagonister seponeres omgående, og alternativ antihypertensiv behandling eventuelt indledes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Pædiatrisk population:

Sevikar Comp er ikke indiceret til børn under 18 år.

Ældre

Hos ældre skal der udvises forsigtighed ved dosisøgning (se pkt. 5.2).

Fotosensibilitet:

Der er indberettet tilfælde af fotosensibilitet ved anvendelse af thiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis der opstår fotosensibilitetsreaktioner under behandling med Sevikar Comp, anbefales det at seponere den. Hvis det skønnes nødvendigt at genoptage diuretikabehandlingen, anbefales det at beskytte de udsatte områder mod sollys og kunstigt UVA-lys.

Non-melanom hudkræft

I to epidemiologiske studier baseret på det danske Cancerregister er der observeret øget risiko for non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom) ved en stigende kumulativ dosis af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids fotosensibiliserende virkning kan være en mulig mekanisme i forhold til non-melanom hudkræft. Patienter, der tager hydrochlorthiazid, skal informeres om risikoen for non-melanom hudkræft og have at vide, at de skal tjekke deres hud regelmæssigt for nye læsioner og straks kontakte lægen, hvis de observerer mistænkelige hudlæsioner. For at minimere risikoen for hudkræft bør patienterne rådes til at træffe forebyggende foranstaltninger som f.eks. at begrænse eksponeringen for sollys og UV-stråler og, ved eksponering, at sørge for tilstrækkelig beskyttelse. Mistænkelige hudlæsioner bør straks undersøges, herunder eventuelt ved hjælp af histologisk biopsianalyse. Det kan også være nødvendigt at genoverveje, om hydrochlorthiazid bør anvendes hos patienter, der tidligere har haft non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.8).

Akut respiratorisk toksicitet:

Der er rapporteret meget sjældne, alvorlige tilfælde af akut respiratorisk toksicitet, herunder akut respiratorisk distress syndrom (ARDS), efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Lungeødem udvikles typisk inden for minutter til timer efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Ved debut er symptomerne dyspnø, feber, nedsat lungefunktion og hypotension. Hvis der er mistanke om ARDS, bør Sevikar Comp seponeres, og passende behandling gives. Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til patienter, der tidligere har haft ARDS efter indtagelse af hydrochlorthiazid.

Andet:

Som ved ethvert antihypertensionsmiddel kan et for kraftigt blodtryksfald hos patienter med iskæmisk hjertesygdom eller iskæmisk cerebrovaskulær sygdom medføre myokardieinfarkt eller apopleksi.

Overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid kan forekomme hos patienter med eller uden en anamnese med allergi eller bronkial astma, men er mere sandsynlige hos patienter med en sådan historie.

Der er indberettet forværring eller aktivering af systemisk lupus erythematosus ved brug af

thiazider.

Som ved alle andre angiotensin II-antagonister er olmesartans blodtrykssænkende effekt noget mindre hos sorte patienter end hos ikke-sorte patienter, men denne effekt forekom ikke i det ene af de tre kliniske studier med Sevikar Comp, der omfattede sorte patienter (30 %), se også pkt. 5.1.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. fillovertrukken tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Potentielle interaktioner med Sevikar Comp kombinationspræparat:

Samtidig brug anbefales ikke

Lithium:

Reversible stigninger i serum-lithium og toksicitet er indberettet i forbindelse med samtidig administration af lithium og angiotensinkonverterende enzymhæmmere samt i sjældne tilfælde angiotensin II-receptorantagonister. Endvidere nedsættes lithiums renale clearance af thiazider, hvorved der er en risiko for øget lithiumtoksicitet. Kombineret brug af Sevikar Comp og lithium kan derfor ikke anbefales (se pkt. 4.4). Hvis det bliver nødvendigt at anvende kombinationen, anbefales omhyggelig overvågning af serum-lithium.

Forsigtighed påkrævet ved samtidig brug

Baclofen:

Den antihypertensive effekt kan blive forstærket.

Non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID):

NSAID (dvs. acetylsalicylsyre (>3 g/dag), COX-2-hæmmere og ikke-selektive NSAID) kan reducere den antihypertensive effekt af thiaziddiuretika og angiotensin II-receptorantagonister.

Hos nogle patienter med kompromitteret nyrefunktion (f.eks. dehydrerede patienter eller ældre mennesker med kompromitteret nyrefunktion) kan samtidig administration af angiotensin II-receptorantagonister og midler, der hæmmer cyclooxygenase, medføre en yderligere forringelse af nyrefunktionen, inklusive mulighed for akut nyresvigt, men dette vil dog sædvanligvis være reversibelt. Kombinationen bør derfor anvendes med forsigtighed, især til ældre. Patienterne bør være tilstrækkeligt hydreret, og kontrol af nyrefunktionen bør overvejes efter indledning af den samtidige behandling og med mellemrum derefter.

Samtidig anvendelse, som der skal tages højde for

Amifostin:

Den blodtrykssænkende effekt kan blive forstærket.

Andre antihypertensive midler:

Samtidig brug af andre antihypertensiva kan forstærke den blodtrykssænkende effekt af Sevikar Comp.

Alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva:

Forstærkelse af ortostatisk hypotension kan forekomme.

Mulige interaktioner, der knytter sig til olmesartanmedoxomil:

Samtidig brug anbefales ikke

ACE-hæmmere, angiotensin II-receptor-blokkere eller aliskiren

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) gennem kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Lægemidler, der påvirker kaliumniveauet:

Samtidig behandling med kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre lægemidler der kan forhøje serum-kalium (f.eks. heparin, ACE-hæmmere), indebærer en risiko for stigning i serum-calcium (se pkt. 4.4). Hvis lægemidler, der påvirker kaliumniveauet, ordineres i kombination med Sevikar Comp, tilrådes kontrol af serum-kalium.

Yderligere information

Anionbytteren colesevelam:

Ved kombination med colesevelamhydrochlorid reduceres den systemiske eksponering for olmesartan og den maksimale plasmakoncentration af dette lægemiddel, og desuden reduceres t_{1/2}. Administration af olmesartanmedoxomil mindst 4 timer før colesevelamhydrochlorid nedsatte interaktionen mellem disse lægemidler. Det bør overvejes at administrere olmesartanmedoxomil mindst 4 timer før en dosis colesevelamhydrochlorid (se pkt. 5.2).

Efter behandling med et antacidum (aluminiummagnesiumhydroxid) sås en beskedent reduktion i olmesartans biotilgængelighed.

Olmesartanmedoxomil havde ingen signifikant effekt på warfarins farmakokinetik eller farmakodynamik eller digoxins farmakokinetik.

Hos raske forsøgspersoner havde samtidig administration af olmesartanmedoxomil og pravastatin ingen klinisk relevant effekt på de to stoffers farmakokinetik.

Olmesartan udøvede ingen klinisk relevant hæmning af de humane cytochrom P450-enzymene 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 *in vitro* og ingen eller kun minimal inducerende effekt på cytochrom P450-aktivitet hos rotter. Der forventes ingen klinisk relevant interaktion mellem olmesartan og lægemiddelstoffer, der metaboliseres af de nævnte cytochrom P450-enzymene.

Potentielle interaktioner, der knytter sig til amlodipin:

Forsigtighed påkrævet ved samtidig brug

Andre lægemidlers indvirkning på amlodipin
CYP3A4-hæmmere:

Samtidig administration af kraftige eller moderate CYP3A4-hæmmere (proteasehæmmere, svampemidler af azoltypen, makrolider som f. eks. erythromycin og clarithromycin,

verapamil og diltiazem) kan give anledning til signifikant stigning i amlodipins plasmakoncentration. Den kliniske betydning af disse farmakokinetiske variationer kan være mere udtalt hos ældre. Der er en øget risiko for hypotension. Nøje observation af patienter anbefales og dosisjustering kan være nødvendig.

CYP3A4-induktorer:

Ved samtidig administration af kendte CYP3A4-induktorer kan plasmakoncentrationen af amlodipin variere. Blodtrykket skal derfor overvåges, og dosisjustering overvejes, både under og efter samtidig administration af andre lægemidler især kraftige CYP3A4-inducerende stoffer (f. eks. rifampicin, perikon).

Samtidig indtagelse af amlodipin og grapefrugt eller grapefrugtjuice kan ikke anbefales, da biotilgængeligheden og derved den hypotensive virkning kan øges hos nogle patienter.

Dantrolen (infusion): Hos dyr er der set letal ventrikelflimren og kardiovaskulært kollaps i forbindelse med hyperkaliæmi efter indgift af verapamil og dantrolen i.v. Grundet risiko for hyperkaliæmi anbefales det, at samtidig indgift af calciumantagonister, såsom amlodipin, undgås hos patienter mistænkt for malign hypertermi og patienter, der behandles for malign hypertermi.

Amlodipins indvirken på andre lægemidler

Amlodipins blodtrykssænkning øger den blodtrykssænkende effekt af andre antihypertensiva.

I kliniske interaktionsundersøgelser påvirkede amlodipin ikke farmakokinetikken af atorvastatin, digoxin eller warfarin.

Simvastatin: Samtidig administration af gentagne doser amlodipin på 10 mg og 80 mg simvastatin medførte en stigning på 77 % i eksponeringen for simvastatin i forhold til simvastatin alene. Doseringen af simvastatin skal begrænses til 20 mg dagligt hos patienter, der får amlodipin.

Tacrolimus: Der er en risiko for forhøjede niveauer af tacrolimus i blodet, når det administreres sammen med amlodipin. For at undgå toksicitet af tacrolimus ved administration af amlodipin til en patient, der behandles med tacrolimus, skal niveauerne af tacrolimus i blodet overvåges, og dosis af tacrolimus om nødvendigt justeres.

mTOR-hæmmere (Mechanistic Target of Rapamycin): mTOR-hæmmere, som f.eks. sirolimus, temsirolimus og everolimus, er CYP3A-substrater. Amlodipin er en svag CYP3A-hæmmer. Ved samtidig brug af mTOR-hæmmere kan amlodipin øge eksponeringen af mTOR-hæmmere.

Cyclosporin: I et prospektivt studie af nyretransplanterede patienter blev der observeret en gennemsnitlig 40 % stigning i minimalniveauerne af cyclosporin, når det blev anvendt sammen med amlodipin. Administration af Sevikar Comp sammen med cyclosporin kan øge eksponeringen for cyclosporin. Minimalniveauerne af cyclosporin skal overvåges, når de anvendes sammen, og dosis af cyclosporin om nødvendigt reduceres.

Potentielle interaktioner, der knytter sig til hydrochlorthiazid:

Samtidig brug anbefales ikke

Lægemidler, der påvirker kaliumniveauet:

Den kaliumdeleterende effekt af hydrochlorthiazid (se pkt. 4.4) kan blive forstærket ved samtidig administration af andre lægemidler, der sættes i forbindelse med kaliumtab og hypokaliæmi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, laksantia, kortikosteroider, adrenokortikotropiske hormoner, amphotericin, carbenoxolon, benzylpenicillinnatrium eller salicylsyrederivater). Samtidig brug af disse lægemidler anbefales derfor ikke.

Forsigtighed påkrævet ved samtidig brug

Calciumsalte:

Thiaziddiuretika kan øge serum-calcium på grund af nedsat udskillelse. Hvis det er nødvendigt at ordinere calciumtilskud, skal serum-calcium kontrolleres, og doseringen af calcium justeres derefter.

Colestyramin- og colestipol-resiner:

Nedsat absorption af hydrochlorthiazid ved tilstedeværelse af anioniske substitutionsresiner.

Digitalisglykosider:

Thiazid-induceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi kan øge sandsynligheden for digitalis-induceret hjertearytmi.

Lægemidler, der påvirkes af forstyrrelser i serum-kalium:

Periodisk kontrol af serum-kalium og EKG anbefales, når Sevikar Comp administreres sammen med lægemidler, der påvirkes af forstyrrelser i serum-kalium (f.eks. digitalisglykosider og antiarytmika), og med følgende lægemidler (inklusive visse antiarytmika), som kan inducere torsade de pointes (ventrikulær takykardi), idet hypokaliæmi disponerer for torsade de pointes (ventrikulær takykardi):

- Klasse Ia-antiarytmika (f.eks. quinidin, hydroquinidin, disopyramid)
- Klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- Visse antipsykotika (f.eks. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- Andre (f.eks. bepridil, cisaprid, diphemanil, erythromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin IV).

Ikke-depolariserende muskelrelaksantia (f.eks. tubocurarin):

Virningen af ikke-depolariserende muskelrelaksantia kan blive forstærket af hydrochlorthiazid.

Antikolinergika (f.eks. atropin, biperiden):

Øget biotilgængelighed af thiaziddiuretika gennem nedsættelse af gastrointestinal motilitet og ventrikulens tømningshastighed.

Antidiabetika (orale midler og insulin):

Behandling med et thiazid kan påvirke glucosetolerancen. Der kan være behov for dosisjustering af det pågældende antidiabetikum (se pkt. 4.4)

Metformin:

Metformin bør anvendes med forsigtighed på grund af risikoen for laktisk acidose induceret af muligt nyrefunktionssvigt forbundet med hydrochlorthiazid.

Betablokkere og diazoxid:

Thiazider kan forstærke den hyperglykæmiske effekt af betablokkere og diazoxid.

Pressoraminer (f.eks. noradrenalin):

Virkningen af pressoraminer kan blive svækket.

Lægemedler, der anvendes til behandling af arthritis urica (probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol):

Da hydrochlorthiazid kan øge niveauet af serum-urinsyre, kan der opstå behov for dosisjustering af lægemidler, der øger udskillelsen af urinsyre. Derfor kan det blive nødvendigt at øge doseringen af probenecid eller sulfinpyrazon. Samtidig administration af et thiazid kan øge incidensen af overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol.

Amantadin:

Thiazider kan øge risikoen for bivirkninger af amantadin.

Cytostatika (f.eks. cyclophosphamid, methotrexat):

Thiazider kan reducere renal udskillelse af cytotatika og forstærke den myelosuppressive effekt.

Salicylater:

Ved højt doserede salicylater kan hydrochlorthiazid forstærke den toksiske effekt af disse på centralnervesystemet.

Methyldopa:

Der foreligger enkeltstående rapporter om hæmolytisk anæmi, som forekom ved samtidig brug af hydrochlorthiazid og methyldopa.

Ciclosporin:

Samtidig behandling med ciclosporin kan øge risikoen for hyperurikæmi og podagralignende komplikationer.

Tetracycliner:

Samtidig administration af tetracycliner og thiazider øger risikoen for tetracyclin-induceret forhøjet karbamid. Denne interaktion indtræffer formentlig ikke med doxycyclin.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Sevikar Comp er kontraindiceret i graviditetens 2. og 3. trimester (se pkt. 4.3 og 4.4). På grund af virkningen af de enkelte komponenter i kombinationspræparatet på graviditet bør Sevikar Comp ikke anvendes i graviditetens 1. trimester (se pkt. 4.4).

Olmesarthanmedoxomil

Angiotensin II-antagonister bør ikke anvendes i graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Brug af angiotensin II-antagonister er kontraindiceret i graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske undersøgelser af risikoen for teratogenicitet ved behandling med ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er inkonklusive, men en lille forhøjet risiko kan ikke udelukkes. Selvom der ikke foreligger kontrollerede epidemiologiske data for risikoen ved Angiotensin II receptorantagonister (angiotensin II-receptorantagonister), kan

der være tale om en lignende forøget risiko ved brug af angiotensin II-receptorantagonister. Ved planlægning af graviditet bør patienten overgå til alternativ antihypertensiv behandling med en kendt sikkerhedsprofil vedrørende brug under graviditet, med mindre fortsat behandling med angiotensin II-receptorantagonister vurderes at være nødvendig. Ved påvist graviditet bør behandling med angiotensin II-receptorantagonister seponeres omgående, og alternativ antihypertensiv behandling eventuelt indledes

Det er kendt, at eksponering for angiotensin II-receptorantagonister i graviditetens andet og tredje trimester forårsager human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, forsinket ossifikation af kraniet) og neonatal toksicitet (nyreinsufficiens, hypotension, hyperkaliæmi) (se også pkt. 5.3).

Ved eksponering for angiotensin II-receptorantagonister i andet eller tredje trimester anbefales ultralydsscanning af fosterets nyrefunktion. Børn af mødre, der har taget angiotensin II-receptorantagonister, bør følges nøje mht. hypotension (se også pkt. 4.3 og 4.4).

Hydrochlorthiazid

Der er begrænset erfaring med anvendelse af hydrochlorthiazid til gravide, specielt i første trimester. Data fra dyrestudier er utilstrækkelige.

Hydrochlorthiazid passerer placenta. På grund af stoffets farmakologiske virkningsmekanisme kan anvendelse af hydrochlorthiazid i andet og tredje trimester nedsætte føtoplacental perfusion, hvilket kan føre til virkninger på den føtale og/eller den postnatale udvikling i form af ikterus, forstyrrelser i elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes mod ødemer, hypertension eller præeklamsi under graviditeten på grund af risikoen for nedsat plasmavolumen og placental hypoperfusion, uden at det har en gunstig påvirkning af sygdomsforløbet.

Hydrochlorthiazid må ikke anvendes til essentiel hypertension hos gravide kvinder undtagen i sjældne situationer, hvor anden behandling ikke kan gives.

Amlodipin

Data på et begrænset antal eksponerede graviditeter viser, at der ikke er bivirkninger af amlodipin eller andre calciumantagonister for fostrets sundhed. Der kan dog være risiko for en forlænget fødsel.

Amning

Sevikar Comp kan ikke anbefales under amning, og alternative behandlinger med bedre etablerede sikkerhedsprofiler under amning er at foretrække, især ved amning af et nyfødt eller for tidligt født spædbarn.

Olmesartan udskilles i mælken hos diegivende rotter, men det vides ikke, om olmesartan udskilles i human modermælk.

Amlodipin udskilles i modermælk. Den andel af moderens dosis, der overføres til spædbarnet, er blevet estimeret til at ligge i et interkvartilområdet på 3-7 % med et maksimum på 15 %. Amlodipins virkning på spædbørn er ikke kendt.

Hydrochlorthiazid udskilles i human mælk i små mængder. Høje doser thiazider, der medfører kraftig diurese, kan hæmme mælkeproduktionen.

Sevikar Comp bør ikke anvendes under amning. Hvis Sevikar Comp anvendes under amning, skal dosis være så lav som muligt.

Fertilitet

Der er rapporteret om reversible biokemiske ændringer i spermatozoers hoveder hos visse patienter behandles med calciumantagonister. De kliniske data er utilstrækkelige til at

afklare amlodipins potentielle virkning på fertiliteten. Et rottestudie viste påvirkning af fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ingen mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Det er dog vigtigt at være opmærksom på, at der somme tider kan forekomme svimmelhed, hovedpine, kvalme eller træthed hos patienter, der behandles med antihypertensiva, og at disse symptomer kan nedsætte deres reaktionsevne. Der skal udvises forsigtighed, særligt i starten af behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Sevikar Comps sikkerhed blev undersøgt i kliniske studier hos 7.826 patienter, der fik olmesartanmedoxomol i kombination med amlodipin og hydrochlorthiazid.

Bivirkningerne fra de kliniske studier, sikkerhedsstudier efter markedsføringstilladelsen og spontane indberetninger er opstillet i tabel 1 for Sevikar Comp samt for enkeltkomponenterne olmesartanmedoxomil, amlodipin og hydrochlorthiazid baseret på de enkelte komponenters kendte sikkerhedsprofil.

De hyppigst indberettede bivirkninger fra behandling med Sevikar Comp er perifert ødem, hovedpine og svimmelhed.

Følgende angivelser er anvendt til at klassificere forekomsten af bivirkninger:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

MedDRA Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed			
		Sevikar Comp	Olmesartan	Amlodipin	HCTZ
Infektioner og parasitære sygdomme	Øvre luftvejsinfektioner	Almindelig			
	Rhinitis acuta	Almindelig			
	Urinvejsinfektion	Almindelig	Almindelig		
	Sialoadenitis				Sjælden
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom)				Ikke kendt
Blod og lymfesystem	Leukopeni			Meget sjælden	Sjælden
	Trombocytopeni		Ikke almindelig	Meget sjælden	Sjælden

	Knoglemarvsdepression				Sjælden
	Neutropeni/agranulocytose				Sjælden
	Hæmolytisk anæmi				Sjælden
	Aplastisk anæmi				Sjælden
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion		Ikke almindelig		
	Overfølsomhed over for lægemidlet			Meget sjælden	
Metabolisme og ernæring	Hyperkaliæmi	Ikke almindelig	Sjælden		
	Hypokaliæmi	Ikke almindelig			Almindelig
	Appetitmangel				Ikke almindelig
	Glykosuri				Almindelig
	Hypercalcæmi				Almindelig
	Hyperglykæmi			Meget sjælden	Almindelig
	Hypomagnesiæmi				Almindelig
	Hyponatriæmi				Almindelig
	Hypochloræmi				Almindelig
	Hypertriglyceridæmi		Almindelig		Meget almindelig
	Hyperkolesterolæmi				Meget almindelig
	Hyperurikæmi		Almindelig		Meget almindelig
	Hypokloræmisk alkalose				Meget sjælden
	Hyperamylasæmi				Almindelig
Psykiske forstyrrelser	Konfusion			Sjælden	Almindelig
	Depression			Ikke almindelig	Sjælden
	Apati				Sjælden
	Irritabilitet			Ikke almindelig	
	Rastløshed				Sjælden
	Humørsvingninger (inklusive angst)			Ikke almindelig	
	Søvnforstyrrelser (inklusive insomni)			Ikke almindelig	Sjælden
Nervesystemet	Svimmelhed	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig
	Hovedpine	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Sjælden
	Ortostatisk svimmelhed	Ikke almindelig			
	Præsynkope	Ikke almindelig			
	Smagsforstyrrelse			Ikke almindelig	

	Hypertoni			Meget sjælden	
	Hypæstesi			Ikke almindelig	
	Paræstesi			Ikke almindelig	Sjælden
	Perifer neuropati			Meget sjælden	
	Døsighed			Almindelig	
	Synkope			Ikke almindelig	
	Kramper				Sjælden
	Appetitløshed				Ikke almindelig
	Tremor			Ikke almindelig	
	Extrapyramidal forstyrrelse			Ikke kendt	
Øjne	Synsforstyrrelser (inklusive diplopi, uskarpt syn)			Almindelig	Sjælden
	Nedsat tåreflåd				Sjælden
	Forværring af myopi				Ikke almindelig
	Xantopsi				Sjælden
	Akut myopi, snærvinklet glaukom (se pkt. 4.4)				Ikke kendt
	Choroidal effusion				Ikke kendt
Øre og labyrinth	Vertigo	Ikke almindelig	Ikke almindelig		Sjælden
	Tinnitus			Ikke almindelig	
Hjerte	Palpitationer	Almindelig		Almindelig	
	Takykardi	Ikke almindelig			
	Myokardieinfarkt			Meget sjælden	
	Arytmi (inklusive bradykardi, ventrikulær takykardi og atrieflimren)			Ikke almindelig	Sjælden
	Angina pectoris		Ikke almindelig	Ikke almindelig (inkl. forværring af angina pectoris)	
Vaskulære sygdomme	Hypotension	Almindelig	Sjælden	Ikke almindelig	
	Flushing	Ikke almindelig		Almindelig	
	Ortostatisk hypotension				Ikke almindelig
	Vaskulitis (inklusive nekrotiserende angiitis)			Meget sjælden	Sjælden
	Trombose				Sjælden

	Emboli				Sjælden
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste	Ikke almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	
	Bronkitis		Almindelig		
	Dyspnø			Almindelig	Sjælden
	Faryngitis		Almindelig		
	Rinitis		Almindelig	Ikke almindelig	
	Akut interstiel pneumoni				Sjælden
	Åndedrætsbesvær				Ikke almindelig
	Lungeødem				Sjælden
	Akut respiratorisk distress syndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)				Meget sjælden
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Almindelig	Almindelig		Almindelig
	Kvalme	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig
	Obstipation	Almindelig			Almindelig
	Mundtørhed	Ikke almindelig		Ikke almindelig	
	Abdominalmerter		Almindelig	Almindelig	Almindelig
	Forandringer i peristaltikken (inklusive diarré og obstipation)			Almindelig	
	Meteorisme				Almindelig
	Dyspepsi		Almindelig	Almindelig	
	Gastritis			Meget sjælden	
	Maveirritation				Almindelig
	Gastroenteritis		Almindelig		
	Gingival hyperplasi			Meget sjælden	
	Paralytisk ileus				Meget sjælden
	Pankreatitis			Meget sjælden	Sjælden
	Opkastning		Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
	Sprue-lignende enteropati (se pkt. 4.4)		Meget sjælden		
Lever og galdeveje	Hepatitis			Meget sjælden	
	Ikterus (intrahepatisk kolestatisk ikterus).			Meget sjælden	Sjælden
	Akut kolecystitis				Sjælden
	Autoimmun hepatitis*		Ikke kendt		
Hud og subkutane væv	Alopeci			Ikke almindelig	
	Angioødem		Sjælden	Meget	

				sjælden	
	Allergisk dermatitis		Ikke almindelig		
	Erythema multiforme			Meget sjælden	
	Erytem				Ikke almindelig
	Kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner				Sjælden
	Eksantem		Ikke almindelig	Ikke almindelig	
	Eksfoliativ dermatit			Meget sjælden	
	Hyperhydrose			Ikke almindelig	
	Lysfølsomhedsreaktioner			Meget sjælden	Ikke almindelig
	Pruritus		Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Purpura			Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Quinckes ødem			Meget sjælden	
	Udslæt		Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Reaktivering af kutan lupus erythematosus				Sjælden
	Toksisk epidermal nekrolyse			Ikke kendt	Sjælden
	Misfarvning af huden			Ikke almindelig	
	Stevens-Johnsons syndrom			Meget sjælden	
	Urticaria		Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskelkramper	Almindelig	Sjælden	Almindelig	
	Hævede led	Almindelig			
	Muskelsvækkelse	Ikke almindelig			Sjælden
	Hævede ankler			Almindelig	
	Artralgi			Ikke almindelig	
	Arthritis		Almindelig		
	Rygsmarter		Almindelig	Ikke almindelig	
	Parese				Sjælden
	Myalgi		Ikke almindelig	Ikke almindelig	
	Skeletsmarter		Almindelig		

Nyrer og urinveje	Pollakisuri	Almindelig			
	Øget vandladningsfrekvens			Ikke almindelig	
	Akut nyresvigt		Sjælden		
	Hæmaturi		Almindelig		
	Vandladningsbesvær			Ikke almindelig	
	Nykturi			Ikke almindelig	
	Interstitiel nefritis				Sjælden
	Nyreinsufficiens		Sjælden		Sjælden
Det reproduktive system og mammae	Erektile dysfunktion	Ikke almindelig		Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Gynækomasti			Ikke almindelig	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni	Almindelig	Ikke almindelig	Almindelig	
	Perifer ødem	Almindelig	Almindelig		
	Træthed	Almindelig	Almindelig	Almindelig	
	Brystmerter		Almindelig	Ikke almindelig	
	Feber				Sjælden
	Influenzalignende symptomer		Almindelig		
	Letargi		Sjælden		
	Utilpashed		Ikke almindelig	Ikke almindelig	
	Ødem			Meget almindelig	
	Smerter		Almindelig	Ikke almindelig	
	Ansigtødem		Ikke almindelig		
Undersøgelser	Forhøjet serumkreatinin	Almindelig	Sjælden		Almindelig
	Forhøjet plasmakarbamid	Almindelig	Almindelig		Almindelig
	Forhøjet serumurat	Almindelig			
	Nedsat serumkalium	Ikke almindelig			
	Forhøjet gamma-glutamyltransferase	Ikke almindelig			
	Forhøjet alaninaminotransferase	Ikke almindelig			
	Forhøjet aspartataminotransferase	Ikke almindelig			
	Forhøjede leverenzymer		Almindelig	Meget sjælden (mest i overensstemmelse med cholestatis)	

	Forhøjet kreatinkinase i blodet		Almindelig		
	Vægttab			Ikke almindelig	
	Vægtstigning			Ikke almindelig	

*Tilfælde af autoimmun hepatitis med en latenstid på få måneder til år, som var reversible efter seponering af olmesartan, er indberettet efter markedsføring.

Der er rapporteret enkelttilfælde af rbdomyolyse med tidsmæssigt sammenfald med indtagelse af angiotensin II-receptorantagonister. Der er set enkelte tilfælde af ekstrapyramidale symptomer hos patienter behandlet med amlodipin.

Non-melanom hudkræft: Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosisafhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Yderligere bivirkninger, som blev indberettet i kliniske studier eller efter markedsføring af en fast doseret kombination af olmesartanmedoxomil og amlodipin, og som ikke allerede var indberettet for Sevikar Comp, olmesartanmedoxomil som monoterapi eller amlodipin som monoterapi, eller som var indberettet med en større hyppighed for kombinationen med to komponenter (tabel 2):

Tabel 2: Kombination af olmesartanmedoxomil og amlodipin		
Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Immunsystemet	Sjælden	Lægemiddelallergi
Mave-tarm-kanalen	Ikke almindelig	Smerter i øvre abdomen
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Nedsat libido
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Pitting-ødem
	Ikke almindelig	Letargi
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Smerter i ekstremitet

Yderligere bivirkninger, som blev indberettet i kliniske studier eller efter markedsføring af en fast doseret kombination af olmesartanmedoxomil og hydrochlorthiazid, og som ikke allerede var indberettet for Sevikar Comp, olmesartanmedoxomil som monoterapi eller

hydrochlorthiazid som monoterapi, eller som var indberettet med en større hyppighed for kombinationen med to komponenter (tabel 3):

Tabel 3: Kombination af olmesartanmedoxomil og hydrochlorthiazid		
Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Nervesystemet	Sjælden	Bevidsthedsforstyrrelser (f.eks. bevidsthedstab)

Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Eksem
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Smerter i ekstremitet
Undersøgelser	Sjælden	Mindre fald i middelværdier af hæmoglobin og hæmatokrit

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
 Axel Heides Gade 1
 DK-2300 København S
 Websted: www.meldenbivirkning.dk
 E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Symptomer:

Den maksimale dosis Sevikar Comp er 40 mg/10 mg/25 mg en gang dagligt. Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering med Sevikar Comp hos mennesker. Den mest sandsynlige bivirkning af overdosering med Sevikar Comp er hypotension.

De mest sandsynlige virkninger af overdosering med olmesartanmedoxomil er hypotension og takykardi. Bradykardi kan muligvis forekomme i tilfælde af parasympatisk stimulering (stimulering af n. vagus).

Overdosering med amlodipin må forventes at føre til kraftig perifer karudvidelse med markant hypotension og muligvis reflekstakykardi. Der foreligger indberetning af markant og potentielt længerevarende systemisk hypotension, der kan omfatte shock og resulterende dødsfald.

Der er i sjældne tilfælde blevet rapporteret om tilfælde af ikke-kardiogent lungeødem som følge af overdosering med amlodipin, hvilket kan forekomme med forsinket indtræden (24-48 timer efter indtagelse), og som kræver ventilatorisk støtte. Indledende genoplivningstiltag (herunder væske-overload) for at opretholde perfusion og hjertevolumen kan være udløsende faktorer.

Overdosering med hydrochlorthiazid er forbundet med elektrolytdepletering (hypokaliæmi, hypochloræmi) og dehydrering, som skyldes voldsom diurese.

De mest almindelige symptomer på en overdosis er kvalme og døsighed. Hypokaliæmi kan medføre muskelkramper og/eller forstærket hjertearytmi, som skyldes samtidig anvendelse af digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

Behandling:

I tilfælde af overdosering med Sevikar Comp gives symptomatisk og understøttende behandling. Behandlingen afhænger af, hvor lang tid der er gået siden indtagelse, og hvor svære symptomerne er.

Hvis indtagelsen fandt sted for nylig, kan maveudskylning overvejes. Det er påvist hos raske forsøgspersoner, at administration af aktivt kul umiddelbart eller op til 2 timer efter indtagelse kan reducere optagelse af amlodipin væsentligt.

Klinisk signifikant hypotension på grund af en overdosis Sevikar Comp kræver aktiv understøttelse af det kardiovaskulære system med tæt overvågning af hjerte- og lungfunktion, benene skal hæves og væskeindtagelse og urinmængde kontrolleres. En vasokonstriktor kan medvirke til at genoprette kardonus og blodtryk, forudsat at den ikke er kontraindiceret. Intravenøst calciumgluconat kan medvirke til at reversere virkningen af blokade af calciuminflux.

Serum-elektrolytter og -kreatinin bør måles hyppigt. I tilfælde af hypotension anbringes patienten i rygleje, og der gives snarest salt- og væskeerstatning.

Da amlodipin binder til proteiner med høj affinitet, vil dialyse næppe være til gavn. Det vides ikke, om olmesartan og hydrochlorthiazid kan fjernes ved dialyse.

Det er ikke påvist, i hvilket omfang olmesartan og hydrochlorthiazid kan fjernes med hæmodialyse.

4.10 Udlevering B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: C 09 DX 03. Angiotensin II-receptorantagonister, calciumantagonister og diuretika.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Sevikar Comp er et kombinationspræparat, der indeholder en angiotensin II-receptorantagonist, olmesartanmedoxomil, en calciumantagonist, amlodipinbesilat og et thiaziddiuretikum, hydrochlorthiazid. Kombinationen af disse indholdsstoffer medfører en additiv antihypertensiv virkning, hvorved der opnås større blodtryksnænkning end med blot en af komponenterne.

Olmesartanmedoxomil er en oral, selektiv angiotensin II-receptorantagonist (af type AT₁). Angiotensin II er det primære vasoaktive hormon i renin-angiotensin-aldosteron-systemet, og det spiller en vigtig rolle i patofysiologien for hypertension. Angiotensin II virker gennem vasokonstriktion, stimulering af aldosterons syntese og frigivelse, stimulation af hjertet og renal reabsorption af natrium. Olmesartan blokerer den karkontraherende og aldosteronudskillende virkning af angiotensin II ved at blokere bindingen til AT₁-receptoren i væv, inklusive binyrer og glat muskulatur i kar. Olmesartan virker uafhængigt af angiotensin II's kilde eller syntesevej. Olmesartans selektive antagonisme over for angiotensin II-receptorer (type AT₁) fører til stigning i plasma-renin og plasma-angiotensin I og II og et vist fald i plasma-aldosteron.

I forbindelse med hypertension giver olmesartanmedoxomil et dosisafhængigt, langvarigt fald i det arterielle blodtryk. Der er ikke påvist hypotension efter første dosis, takyfyklaksi under langtidsbehandling eller rebound hypertension efter brat indstilling af behandlingen.

En daglig dosis olmesartanmedoxomil giver en effektiv og jævn blodtrykssænkning hen over døgnet. En daglig dosis giver blodtrykssænkning svarende til niveauet efter to daglige doser med samme totale døgndosis.

Ved løbende behandling opnås maksimal blodtryksreduktion 8 uger efter indledning af behandlingen, selv om der allerede kan ses en betydelig blodtrykssænkende effekt efter 2 ugers behandling.

Olmesartanmedoxomils effekt på mortalitet og morbiditet kendes endnu ikke.

I ROADMAP-studiet (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) af 4447 patienter med type 2-diabetes, normal albuminuri og mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor blev det undersøgt, om behandling med olmesartan kan forsinke debut af mikroalbuminuri. Under den mediane opfølgingsperiode på 3,2 år fik patienterne enten olmesartan eller placebo som supplement til andre antihypertensiva med undtagelse af ACE-hæmmere eller angiotensin II-antagonister.

Hvad angår det primære endepunkt, har studiet påvist en signifikant risikoreduktion i tid til debut af mikroalbuminuri med olmesartan. Efter justering for forskelle i blodtryk var denne risikoreduktion ikke længere statistisk signifikant. 8,2 % af patienterne (178 af 2160) i olmesartangruppen og 9,8 % (210 af 2139) i placebogruppen udviklede mikroalbuminuri.

Hvad angår de sekundære endepunkter, forekom kardiovaskulære hændelser hos 96 patienter (4,3 %) der fik olmesartan, og hos 94 patienter (4,2 %) der fik placebo. Incidensen af kardiovaskulær mortalitet var højere med olmesartanbehandling i forhold til placebo (15 patienter (0,7 %) vs. 3 patienter (0,1 %)), selv om der sås omtrent samme forekomst af ikke-fatal apopleksi (14 patienter (0,6 %) vs. 8 patienter (0,4 %)), ikke-fatal myokardieinfarkt (17 patienter (0,8 %) vs. 26 patienter (1,2 %)) og ikke-kardiovaskulær mortalitet (11 patienter (0,5 %) vs. 12 patienter (0,5 %)). Der sås et højere antal dødsfald i alt med olmesartan (26 patienter (1,2 %) vs. 15 patienter (0,7 %)), hvilket især skyldtes et større antal fatale kardiovaskulære hændelser.

I ORIENT-studiet (Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial) blev olmesartans virkninger på renale og kardiovaskulære værdier undersøgt hos 577 randomiserede japanske og kinesiske patienter med type 2-diabetes og åbenbar nefropati. Under en median opfølgingsperiode på 3,1 år fik patienterne enten olmesartan eller placebo som supplement til andre antihypertensiva inklusive ACE-hæmmere.

Det primære sammensatte endepunkt (tid til første hændelse i form af fordobling af serumkreatinin, nyresygdom i terminalstadiet eller død uanset årsag) forekom hos 116 patienter i olmesartangruppen (41,1 %) og 129 patienter i placebogruppen (45,4 %) (HR 0,97 (95 % CI: 0,75 til 1,24); p=0,791). Det sammensatte sekundære kardiovaskulære endepunkt forekom hos 40 patienter behandlet med olmesartan (14,2 %) og 53 patienter behandlet med placebo (18,7 %). Dette sammensatte kardiovaskulære endepunkt omfattede kardiovaskulær død hos 10 (3,5 %) patienter der fik olmesartan, versus 3 (1,1 %) der fik placebo, samlet mortalitet 19 (6,7 %) versus 20 (7,0 %), ikke-fatal apopleksi 8 (2,8 %) versus 11 (3,9 %) og ikke-fatal myokardieinfarkt 3 (1,1 %) versus 7 (2,5 %).

Amlodipin-komponenten i Sevikar Comp er en calciumantagonist, der hæmmer transporten af calcium-ioner gennem de spændingsafhængige calciumkanaler af L-typen ind i hjertet og glat muskulatur. Forsøgsdata indikerer, at amlodipin binder til dihydropyridin- og ikke-dihydropyridin-bindingssteder. Amlodipin virker relativt selektivt på blodkar og har større effekt på den glatte muskulatur i kar end på hjertets muskelceller. Amlodipins antihypertensive effekt skyldes en direkte afslappende effekt på arteriernes glatte muskulatur, hvilket fører til sænkning af den perifere modstand og dermed blodtrykket.

Hos hypertensive patienter udvirker amlodipin et dosisafhængigt, langvarigt fald i det arterielle blodtryk. Der er ikke påvist hypotension efter første dosis, takyfykasi under langtidsbehandling eller rebound hypertension efter brat indstilling af behandlingen.

Efter administration af terapeutiske doser til patienter med hypertension giver amlodipin et effektivt blodtryksfald i såvel rygleje som i siddende og stående stilling. Ved kronisk anvendelse forbindes amlodipin ikke med signifikante forandringer i hjerterefrekvens eller plasmakoncentration af catecholamin. Hos hypertensive patienter med normal nyrefunktion reducerer terapeutiske doser af amlodipin renal karmodstand og øger glomerulær filtrationshastighed og det effektive renale plasmaflow uden forandringer i filtrationsfraktion eller proteinuri.

I hæmodynamiske studier med patienter med hjertesvigt og i kliniske forsøg baseret på arbejds-ekg hos patienter med hjerteinsufficiens i NYHA-klasse II-IV medførte amlodipin ikke klinisk forværring målt ved arbejdstolerance, venstre ventrikels uddrivningsfraktion og kliniske symptomer.

Et placebokontrolleret forsøg (PRAISE) designet til at evaluere patienter med NYHA-klasse III-IV hjerteinsufficiens, som fik digoxin, diuretika og ACE-hæmmere, har vist, at amlodipin ikke medførte en forøget risiko for mortalitet og morbiditet hos patienter med hjerteinsufficiens.

I et opfølgende langvarigt placebokontrolleret forsøg (PRAISE-2) med amlodipin hos patienter, som havde hjerteinsufficiens af NYHA-klasse III og IV uden kliniske symptomer eller objektive fund, der tydede på underliggende iskæmi, og som fik ACE-hæmmere, digitalis og diuretika i stabile doser, påvirkede amlodipin ikke total eller kardiovaskulær mortalitet. Hos den samme population blev amlodipin sat i forbindelse med en øget rapportering af lungeødem til trods for, at der ikke sås en signifikant forskel i incidensen af tiltagende hjerteinsufficiens ved sammenligning med placebo.

Der er udført et randomiseret, dobbeltblindt studie af morbiditet og mortalitet ved navn ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) for at sammenligne nyere lægemiddelbehandlinger: Amlodipin 2,5-10 mg/døgn (calciumantagonist) eller lisinopril 10-40 mg/døgn (ACE-hæmmer) som førstelinjeterapi med et thiaziddiuretikum, chlorthalidon 12,5-25 mg/døgn til patienter med let til moderat hypertension. I alt 33.357 hypertensive patienter på 55 år eller ældre blev randomiseret og fulgt i gennemsnitligt 4,9 år. Patienterne havde mindst én yderligere risikofaktor for koronar hjertesygdom. Det kunne være tidligere myokardieinfarkt eller apopleksi > 6 måneder før rekruttering eller påvist anden kardiovaskulær sygdom med aterosklerose (i alt 51,5 %), type 2-diabetes (36,1 %), HDL-kolesterol < 35 mg/dl (11,6 %), venstresidig ventrikulær hypertrofi diagnosticeret med elektrokardiografi eller ekkokardiografi (20,9 %), aktuel cigaretrykning (21,9 %). Det primære endepunkt omfattede fatal koronar

hjertesygdom eller ikke-fatal myokardieinfarkt. Der var ingen signifikant forskel i det primære endepunkt mellem behandling baseret på amlodipin eller chlorthalidon: RR 0,98 (95 % KI (0,90-1,07), p=0,65). Blandt de sekundære endepunkter var incidensen af hjertesvigt (komponent i det samlede kardiovaskulære endepunkt) signifikant højere i amlodipingruppen sammenlignet med chlorthalidongruppen (10,2 % versus 7,7 %, RR 1,38, (95 % KI [1,25-1,52], p<0,001)). Der var ingen signifikant forskel i mortalitet uanset årsag mellem behandling baseret på amlodipin eller chlorthalidon: RR 0,96 (95 % KI (0,89-1,02), p=0,20).

Hydrochlorthiazid er et thiaziddiuretikum. Mekanismen bag den antihypertensive effekt af thiaziddiuretika er ikke fuldstændig afklaret. Thiazider påvirker renal genoptagelse af elektrolytter i de distale tubuli, hvorved de øger udskillelse af omtrent samme mængder af natrium og chlorid. Hydrochlorthiazids diuretiske effekt nedsætter plasmavolumenet, øger plasmareninaktivitet og øger aldosteronudskillelse, hvilket igen øger koncentrationen af kalium i urin og bicarbonat og nedsætter serum-kalium. Påvirkningen af renin-aldosteron skyldes angiotensin II, og samtidig administration af en angiotensin II-receptorantagonist vil derfor være tilbøjelig til at reversere kaliumtab, som skyldes thiaziddiuretika. For hydrochlorthiazid indtræffer diurese efter ca. 2 timer, og den maksimale effekt opnås ca. 4 timer efter dosis, og påvirkningen fortsætter i ca. 6-12 timer.

Epidemiologiske forsøg har vist, at langtidsbehandling med hydrochlorthiazid nedsætter risikoen for sygdom og død på grund af hjerte-kar-lidelser.

Resultater af kliniske studier

I et 12-ugers, dobbeltblindt, randomiseret parallelgruppeforsøg med 2492 patienter (67 % kaukasiske patienter) resulterede behandling med Sevikar Comp 40 mg/10 mg/25 mg i signifikant større reduktioner i diastolisk og systolisk blodtryk end behandling med en af de tilsvarende kombinationer med to komponenter, henholdsvis olmesartanmedoxomil 40 mg plus amlodipin 10 mg, olmesartanmedoxomil 40 mg plus hydrochlorthiazid 25 mg og amlodipin 10 mg plus hydrochlorthiazid 25 mg.

Den ekstra sænkning af blodtrykket, der opnåedes med Sevikar Comp 40 mg/10 mg/25 mg sammenlignet med de analoge kombinationer med to komponenter, lå mellem -3,8 og -6,7 mmHg for siddende diastolisk og mellem -7,1 og -9,6 mmHg for siddende systolisk blodtryk og indtraf i løbet af de første 2 uger.

Andelen af patienter, der nåede blodtryksmålet (<140/90 mmHg for ikke-diabetiske patienter og <130/80 mmHg for diabetiske patienter) i uge 12 lå mellem 34,9 % og 46,6 % for behandlingsgrupper, der fik kombinationer med to komponenter, sammenlignet med 64,3 % for Sevikar Comp 40 mg/10 mg/25 mg.

I et andet dobbeltblindt, randomiseret parallelgruppestudie med 2.690 patienter (99,9 % kaukasiske patienter) resulterede behandling med Sevikar Comp (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) i signifikant større reduktioner i diastolisk og systolisk blodtryk sammenlignet med de tilsvarende kombinationer med to komponenter, henholdsvis olmesartanmedoxomil 20 mg plus amlodipin 5 mg, olmesartanmedoxomil 40 mg plus 5 mg amlodipin og olmesartanmedoxomil 40 mg plus 10 mg amlodipin efter 10 ugers behandling.

Den ekstra sænkning af blodtrykket, der opnåedes med Sevikar Comp sammenlignet med de tilsvarende kombinationer med to komponenter, lå mellem -1,3 og -1,9 mmHg for siddende diastolisk og mellem -2,7 og -4,9 mmHg for siddende systolisk blodtryk.

Andelen af patienter, der nåede blodtryksmålet (<140/90 mmHg for ikke-diabetiske patienter og <130/80 mmHg for diabetiske patienter) i uge 10 lå mellem 42,7 % og 49,6 % for behandlingsgrupper, der fik kombinationer med to komponenter, sammenlignet med 52,4 % til 58,8 % for Sevikar Comp.

I et randomiseret, dobbeltblindt studie af tillægsbehandling hos 808 patienter (99,9 % kaukasere), der ikke var velkontrollerede efter 8 ugers behandling med en kombination olmesartanmedoxomil 40 mg plus amlodipin 10 mg, resulterede behandling med Sevikar Comp i en yderligere numerisk reduktion af siddende blodtryk på -1,8/-1,0 mmHg, når de blev behandlet med Sevikar Comp 40 mg/10 mg/12,5 mg, og en statistisk signifikant yderligere reduktion i siddende blodtryk på -3,6/-2,8 mmHg, når de blev behandlet med Sevikar Comp 40 mg/10 mg/25 mg sammenlignet med kombinationen med olmesartanmedoxomil 40 mg plus amlodipin 10 mg.

Behandling med Sevikar Comp 40 mg/10 mg/25 mg, en kombination af tre stoffer, resulterede i en statistisk signifikant større procent af forsøgspersoner, der opfyldte deres blodtryksmål, sammenlignet med kombinationen af olmesartanmedoxomil 40 mg plus amlodipin 10 mg (41,3 % vs. 24,2 %), mens behandlingen med Sevikar Comp 40 mg/10 mg/12,5 mg, ligeledes en kombination af tre stoffer, resulterede i en numerisk større procent af forsøgspersoner, der opfyldte deres blodtryksmål, sammenlignet med kombinationen af olmesartanmedoxomil 40 mg plus amlodipin 10 mg (29,5 % vs. 24,2 %) hos forsøgspersoner, der ikke var velkontrollerede med behandling med blot to af komponenterne i kombination.

Sevikar Comps antihypertensive virkning var uafhængig af alder og køn og var den samme hos patienter med og uden diabetes.

Øvrig information

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning.

VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller hypotension observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelene ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både

kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

Non-melanom hudkræft: Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosisafhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft. Et studie omfattede en population med 71.533 tilfælde af basalcellekarcinom og 8.629 tilfælde af placecellekarcinom, der blev matchet med hhv. 1.430.833 og 172.462 forsøgspersoner i kontrolgrupper. Stort forbrug af hydrochlorthiazid (≥ 50.000 mg kumulativt) var forbundet med en justeret OR-værdi på 1,29 (95 %-KI: 1,23-1,35) for basalcellekarcinom og på 3,98 (95 %-KI: 3,68-4,31) for pladecellekarcinom. Der sås en klar kumulativ dosis/respons relation, hvad angår både basalcellekarcinom og pladecellekarcinom. Et andet studie viste en mulig forbindelse mellem læbekræft (pladecellekarcinom) og eksponering for hydrochlorthiazid: 633 tilfælde af læbekræft blev matchet med 63.067 forsøgspersoner i kontrolgrupper under anvendelse af en risk set sampling-strategi. Der blev påvist en kumulativdosis/respons relation med en justeret OR-værdi på 2,1 (95 %-KI: 1,7-2,6), der steg til OR 3,9 (3,0-4,9) ved et stort forbrug (~ 25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) ved den højeste kumulative dosis (~ 100.000 mg) (se også pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Hos raske forsøgspersoner havde samtidig administration af olmesartanmedoxomil, amlodipin og hydrochlorthiazid ingen klinisk relevante effekter på de tre stoffers farmakokinetik.

Efter oral administration af Sevikar Comp til normale raske voksne opnåedes maksimal plasmakoncentration af olmesartan, amlodipin og hydrochlorthiazid inden for henholdsvis ca. 1,5-3 timer, 6-8 timer og 1,5-2 timer. Der ses samme absorptions-hastighed og -omfang for olmesartanmedoxomil, amlodipin og hydrochlorthiazid fra Sevikar Comp, som når lægemiddelstofferne administreres i samme dosering som en fast doseret kombination af olmesartanmedoxomil og amlodipin sammen med en tablet med hydrochlorthiazid som eneste komponent, eller når de administreres som en fast doseret kombination af olmesartanmedoxomil og hydrochlorthiazid sammen med en tablet med amlodipin som eneste komponent.

Olmesartanmedoxomil:

Absorption og fordeling:

Olmesartanmedoxomil er et prodrug. Det konverteres hurtigt til den farmakologisk aktive metabolit olmesartan af esteraser i tarmslimhinden og i blod fra vena porta under absorption fra mave-tarm-kanalen. Der er ikke påvist intakt olmesartanmedoxomil eller intakt medoxomil-sidekæde i plasma eller ekskretorer. Olmesartans gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed fra en tabletformulering var 25,6 %.

Den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration (C_{max}) for olmesartan nås i løbet af 2 timer efter indtagelse af olmesartanmedoxomil per os, og plasmakoncentrationen af olmesartan stiger omtrent lineært med stigende orale enkeltdoser op til ca. 80 mg.

Føde påvirkede kun olmesartans biotilgængelighed minimalt, og olmesartanmedoxomil kan derfor indtages alene eller i forbindelse med et måltid.

Der er ikke observeret klinisk relevante kønsrelaterede forskelle i olmesartans

farmakokinetik.

Olmesartan binder med høj affinitet til plasmaprotein (99,7 %), men der er kun ringe sandsynlighed for klinisk signifikante interaktioner i form af proteinbindings substitution mellem olmesartan og andre aktive stoffer med høj binding ved samtidig administration (hvilket bekræftes af manglen på klinisk signifikant interaktion mellem olmesartan-medoxomil og warfarin). Olmesartan binder kun i ubetydelig grad til blodlegemer. Efter intravenøs administration er den gennemsnitlige fordelingsvolumen lav (16-29 l).

Biotransformation og elimination:

For olmesartan var total plasmaclearance typisk 1,3 l/time (CV, 19 %), hvilket var relativt langsomt sammenlignet med leverens gennemblødning (ca. 90 l/time). Efter en enkelt oral dosis ¹⁴C-mærket olmesartanmedoxomil blev 10-16 % af det radioaktive stof udskilt med urinen (hovedparten i løbet af 24 timer efter administration af dosis) og resten af den genfundne radioaktivitet blev udskilt med fæces. Ud fra den systemiske tilgængelighed, som er 25,6 %, kan det beregnes, at absorberet olmesartan udskilles såvel via nyrer (ca. 40 %) som via lever og galdeveje (ca. 60 %). Al genfundet radioaktivitet blev identificeret som olmesartan. Der blev ikke påvist andre signifikante metabolitter. Enterohepatisk recirkulation af olmesartan er minimal. Eftersom olmesartan udskilles via galdevejene i væsentlig grad, er lægemidlet kontraindiceret til patienter med galdevejsobstruktion (se pkt. 4.3).

Plasmahalveringstiden for den endelige eliminationsfase varierede mellem 10 og 15 timer efter flerdosering per os. Steady-state indtraf efter 2-5 dages behandling, og der var ikke tegn på yderligere kumulation efter 14 dage med gentagne doser. Renal clearance var ca. 0,5 – 0,7 l/timen og var uafhængig af dosis.

Lægemiddelinteraktioner

Anionbytteren colesevelam:

Ved samtidig administration af 40 mg olmesartanmedoxomil og 3750 mg colesevelamhydrochlorid til raske forsøgspersoner reduceredes olmesartans C_{max} med 28 % og AUC med 39 %. Ved administration af olmesartanmedoxomil 4 timer før colesevelamhydrochlorid var påvirkningen mindre og førte til henholdsvis 4 % reduktion af C_{max} og 15 % af AUC. Olmesartans plasmahalveringstid blev reduceret med 50-52 %, uanset om det blev administreret samtidig med eller 4 timer før colesevelamhydrochlorid (se pkt. 4.5).

Amlodipin:

Absorption og fordeling:

Amlodipin absorberes godt efter oral indgift af terapeutiske doser med maksimal plasmakoncentration 6-12 timer efter indgift. Den absolutte biotilgængelighed er mellem 64 og 80 %. Distributionsvolumen er ca. 21 l/kg. In vitro studier har vist, at ca. 97,5 % af det cirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner. Absorptionen af amlodipin er upåvirket af fødeindtagelse.

Biotransformation og elimination:

Den terminale plasma-halveringstid er ca. 35-50 timer og er forenelig med dosering 1 gang dagligt. Amlodipin metaboliseres i vid udstrækning i leveren til inaktive metabolitter. 10 % uomdannet amlodipin og 60 % af metabolitterne udskilles i urinen.

Hydrochlorthiazid:

Absorption og fordeling:

Efter oral administration af olmesartanmedoxomil og hydrochlorthiazid i kombination indtræffer maksimal plasmakoncentration af hydrochlorthiazid i gennemsnit 1,5 til 2 timer efter indgift. 68 % hydrochlorthiazid binder til plasmaprotein, og den tilsyneladende fordelingsvolumen er 0,83-1,14 l/kg.

Biotransformation og elimination:

Hydrochlorthiazid metaboliseres ikke hos mennesker og udskilles næsten fuldstændigt i urinen som uomdannet aktivt stof. Omkring 60 % af en peroral dosis elimineres som uomdannet stof i løbet af 48 timer. Renal clearance er omkring 250-300 ml/min. Hydrochlorthiazids plasmahalveringstid for den terminale eliminationsfase er 10-15 timer.

Farmakokinetikken hos særlige populationer

Pædiatrisk population:

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med Sevikar Comp hos alle undergrupper af den pædiatriske population ved essentiel hypertension.

Ældre (65 år eller ældre):

Hos hypertensive patienter øgedes AUC for olmesartan ved Steady-state med ca. 35 % hos ældre mennesker (65-75 år) og med ca. 44 % hos meget ældre mennesker (≥ 75 år) sammenlignet med voksne < 65 år (se pkt. 4.2).

Dette kan i hvert fald delvist relateres til et gennemsnitligt fald i nyrefunktionen hos denne patientpopulation. Det anbefalede behandlingsregime for ældre mennesker er dog det samme, men der bør udvises forsigtighed ved dosisøgning.

Maksimal plasmakoncentration af amlodipin nås omtrent samtidig hos ældre og yngre. Hos ældre mennesker er der en tendens til nedsat clearance af amlodipin med stigninger i AUC og halveringstiden. Stigninger i AUC og halveringstid hos patienter med kronisk systolisk kongestiv hjerteinsufficiens var som forventet hos patienter i den aldersgruppe, som indgik i forsøget (se pkt. 4.4).

De begrænsede data tyder på, at systemisk clearance af hydrochlorthiazid reduceres hos både raske og hypertensive ældre mennesker sammenlignet med unge raske forsøgspersoner.

Nedsat nyrefunktion:

Hos patienter med nedsat nyrefunktion øgedes AUC for olmesartan ved Steady-state med 62 %, 82 % og 179 % hos patienter med henholdsvis let, moderat og alvorligt nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske kontrolpersoner (se pkt. 4.2 og 4.4). Der er ikke udført undersøgelser af olmesartanmedoxomils farmakokinetik hos patienter i hæmodialyse.

Amlodipin omdannes i udstrakt grad til inaktive metabolitter. 10 % af stoffet udskilles uomdannet i urinen. Forandringer i amlodipins plasmakoncentration hænger ikke sammen med graden af nedsat nyrefunktion. Hos disse patienter kan amlodipin administreres i normale doser. Amlodipin kan ikke fjernes ved dialyse.

Hydrochlorthiazids halveringstid forlænges hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion:

Efter en enkelt oral dosis var AUC for olmesartan henholdsvis 6 % og 65 % højere hos

patienter med let til moderat leverfunktionsnedsættelse end hos de tilsvarende raske kontrolpersoner. Olmesartans ubundne fraktion 2 timer efter indgift til raske forsøgspersoner, til patienter med mild leverfunktionsnedsættelse og til patienter med moderat leverfunktionsnedsættelse var henholdsvis 0,26 %, 0,34 % og 0,41 %. Efter gentagne doser til patienter med moderat nedsat leverfunktion var olmesartans gennemsnitlige AUC atter ca. 65 % højere end hos de tilsvarende raske kontrolpersoner. Olmesartans gennemsnitlige værdier for C_{\max} var de samme hos patienter med nedsat leverfunktion og hos raske forsøgspersoner. Olmesartanmedoxomil er ikke evalueret hos patienter med svær leverfunktionsnedsættelse (se pkt. 4.2 og 4.4).

Der er meget få tilgængelige kliniske data vedrørende amlodipin-administration til patienter med nedsat leverfunktion. Amlodipins clearance er nedsat og dets halveringstid er forlænget hos patienter med nedsat leverfunktion, hvilket resulterer i en stigning i AUC på ca. 40 %-60 % (se pkt. 4.2 og 4.4).

Leverfunktionsnedsættelse påvirker ikke hydrochlorthiazids farmakokinetik i væsentlig grad.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Kombination med olmesartanmedoxomil/amlodipin/hydrochlorthiazid

Et toksicitetsstudier med gentagne doser til rotter viste, at kombineret administration af olmesartanmedoxomil, amlodipin og hydrochlorthiazid ikke øgede de tidligere indberettede og eksisterende toksiciteter ved de enkelte lægemiddelstoffer og ikke inducerede ny toksicitet, og der sås ingen toksikologisk synergieffekt.

Der er ikke udført yderligere undersøgelser af mutagenicitet, karcinogenicitet eller reproduktionstoksicitet med Sevikar Comp på grund af den afklarede sikkerhedsprofil for de individuelle aktive stoffer.

Olmesartanmedoxomil

I undersøgelser af kronisk toksicitet hos rotter og hunde udviste olmesartanmedoxomil omtrent samme effekter som andre AT_1 -receptorantagonister og ACE-hæmmere: forhøjet serumkarbamid og -kreatinin, reduceret hjertevægt, fald i parametre for røde blodlegemer (erytrocyttal, hæmoglobin, hæmatokrit), histologiske indikationer af nyrepåvirkning (regenerative skader i nyreepitel, fortykkelse af basalcellemembran, udvidelse af nyretubuli). Disse bivirkninger, der skyldes olmesartanmedoxomils farmakologiske effekter, er også forekommet i prækliniske forsøg med andre AT_1 -receptorantagonister og ACE-hæmmere, og de kan reduceres ved samtidig oral administration af natriumchlorid.

I lighed med andre AT_1 -receptorantagonister viste olmesartanmedoxomil sig at øge forekomsten af kromosombrud i cellekulturer in vitro, men ikke in vivo. De samlede data fra et omfattende program med genotoksicitetsforsøg tyder på, at det er højst usandsynligt, at olmesartan har genotoksiske effekter under betingelserne for klinisk anvendelse. Olmesartanmedoxomil var ikke karcinogen i rotter eller transgene mus.

I reproduktionsforsøg i rotter påvirkede olmesartanmedoxomil ikke fertiliteten, og der var ingen tegn på teratogenicitet. I lighed med andre angiotensin II-antagonister var afkommets overlevelse reduceret, og der sås dilatation af nyrebækkenet efter eksponering af moderdyr sidst i drægtighedsperioden og i diegivningsperioden. Der sås ingen indikation af føtotoksicitet i kaniner.

Amlodipin

Reproduktionstoksikologi

Reproduktionsstudier på rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlænget fødsel og nedsat overlevelse af afkommet ved doser ca. 50 gange højere end de maksimalt anbefalede doser til mennesker baseret på mg/kg.

Nedsat fertilitet

Der sås ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dage og hunner i 14 dage før parring) ved doser op til 10 mg/kg/dag (8 gange* den maksimalt anbefalede dosis til mennesker på 10 mg baseret på mg/m²). I et andet rottestudie, hvor hanrotter blev behandlet med amlodipinbesilat i 30 dage med en dosis sammenlignelig med doser til mennesker baseret på mg/kg, blev der fundet nedsat follikelstimulerende hormon og testosteron i plasma samt nedsat spermdensitet, antal modne spermatiser og Sertoliceller.

Karcinogenicitet, mutagenicitet

Rotter og mus, der fik amlodipin i foderet i to år ved koncentrationer beregnet til at give daglige dosisniveauer på 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg viste ingen tegn på karcinogenicitet. Den højeste dosis (for mus lig med og for rotter dobbelt* den maksimalt anbefalede kliniske dosis på 10 mg baseret på mg/m²) var tæt på den maksimalt tolererede dosis for mus, men ikke for rotter.

Mutagenicitetsstudier viste ingen lægemiddelrelaterede virkninger på hverken gen- eller kromosomniveau.

*Baseret på en patient på 50 kg.

Hydrochlorthiazid

Forsøg med hydrochlorthiazid viste tvetydig dokumentation for genotoksisk eller karcinogen effekt i visse eksperimentelle modeller. Den udstrakte erfaring med human anvendelse af hydrochlorthiazid har dog ikke påvist en forbindelse mellem anvendelse af lægemidlet og en stigning i neoplasi.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne

- Prægelatineret majsstivelse
- Silificeret mikrokrystallinsk cellulose (mikrokrystallinsk cellulose og vandfri kolloid silica)
- Croscarmellosenatrium
- Magnesiumstearat

Filmovertræk

- Polyvinylalkohol
- Macrogol 3350
- Talcum
- Titandioxid (E 171)
- Jern(III)-oxid, gul (E 172)
- Jern(III)-oxid, rød (E 172) (kun 20/5/12,5, 40/10/12,5 og 40/10/25 filmovertrukne tabletter)
- Jern(II, III)-oxid, sort (E 172) (20/5/12,5 filmovertrukne tabletter)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Blisterpakning af lamineret polyamid / aluminium / polyvinylchlorid / aluminium.

Pakninger med 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 10 x 28 og 10 x 30 filmovertrukne tabletter.

Perforerede unit-dose blisterpakninger a 10, 50 eller 500 filmovertrukne tabletter.

30 cm³ HDPE-beholdere med børnesikret lukning af polypropylen med indre forsegling og ilagt tørrekapsel af silicagel.

Pakninger med 7 eller 30 filmovertrukne tabletter.

60 cm³ HDPE-beholdere med børnesikret lukning af polypropylen med indre forsegling og ilagt tørrekapsel af silicagel.

Pakninger med 90 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 München

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

20 mg/5 mg/12,5 mg: 46260

40 mg/5 mg/12,5 mg: 46261

40 mg/10 mg/12,5 mg: 46262

40 mg/5 mg/25 mg: 46263

40 mg/10 mg/25 mg: 46264

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

23. marts 2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

04. juli 2022