

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Sevikar Comp 20 mg/5 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
Sevikar Comp 40 mg/5 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
Sevikar Comp 40 mg/10 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
Sevikar Comp 40 mg/5 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur
Sevikar Comp 40 mg/10 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Sevikar Comp 20 mg/5 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur:
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af olmesartanmedoxomili, 5 mg af amlódipíni (sem amlódipínbesílat) og 12,5 mg af hýdróklórtíaziði.

Sevikar Comp 40 mg/5 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur:
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af olmesartanmedoxomili, 5 mg af amlódipíni (sem amlódipínbesílat) og 12,5 mg af hýdróklórtíaziði.

Sevikar Comp 40 mg/10 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur:
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af olmesartanmedoxomili, 10 mg af amlódipíni (sem amlódipínbesílat) og 12,5 mg af hýdróklórtíaziði.

Sevikar Comp 40 mg/5 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur:
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af olmesartanmedoxomili, 5 mg af amlódipíni (sem amlódipínbesílat) og 25 mg af hýdróklórtíaziði.

Sevikar Comp 40 mg/10 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur:
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af olmesartanmedoxomili, 10 mg af amlódipíni (sem amlódipínbesílat) og 25 mg af hýdróklórtíaziði.

Hjálparefni með þekkta verkun
Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Sevikar Comp 20 mg/5 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur:
Ljósappelsínugul, kringlótt, filmuhúðuð 8 mm tafla merkt með C51 á annarri hliðinni.

Sevikar Comp 40 mg/5 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur:
Ljósugul, kringlótt, filmuhúðuð 9,5 mm tafla merkt með C53 á annarri hliðinni.

Sevikar Comp 40 mg/10 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur:
Rauðgrá, kringlótt, filmuhúðuð 9,5 mm tafla merkt með C55 á annarri hliðinni.

Sevikar Comp 40 mg/5 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur:
Ljósugul, sporöskjulaga, filmuhúðuð 15 x 7 mm tafla merkt með C54 á annarri hliðinni.

Sevikar Comp 40 mg/10 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur:
Rauðgrá, sporöskjulaga, filmuhúðuð 15 x 7 mm tafla merkt með C57 á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háþrýstingi (essential hypertension).

Viðbótarmeðferð

Sevikar Comp er ætlað fullorðnum sjúklingum sem ekki hefur náðst viðunandi stjórn á blóðþrýstingi hjá með samsettu lyfi sem inniheldur virku efni tvö olmesartanmedoxomil og amlódipín.

Uppbótarmeðferð

Sevikar Comp er ætlað til notkunar sem uppbótarmeðferð (substitution therapy) hjá fullorðnum sjúklingum sem náðst hefur viðunandi stjórn á blóðþrýstingi hjá með samhliðanotkun olmesartanmedoxomils, amlódipíns og hýdróklórtíaziðs, sem tekin eru sem lyf sem inniheldur tvö virk efni (olmesartanmedoxomil og amlódipín eða olmesartanmedoxomil og hýdróklórtíazið) og lyf sem inniheldur eitt virkt efni (hýdróklórtíazið eða amlódipín).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur af Sevikar Comp er 1 tafla á dag.

Viðbótarmeðferð

Sevikar Comp 20 mg/5 mg/12,5 mg má gefa sjúklingum sem ekki hefur náðst viðunandi stjórn á blóðþrýstingi hjá með olmesartanmedoxomili 20 mg og amlódipíni 5 mg tekin sem samsett lyf með tveimur virkum efnum.

Sevikar Comp 40 mg/5 mg/12,5 mg má gefa sjúklingum sem ekki hefur náðst viðunandi stjórn á blóðþrýstingi hjá með olmesartanmedoxomili 40 mg og amlódipíni 5 mg tekin sem samsett lyf með tveimur virkum efnum eða sjúklingum hjá sjúklingum sem ekki næst viðunandi stjórn á blóðþrýstingi hjá með Sevikar Comp 20 mg/5 mg/12,5 mg.

Sevikar Comp 40 mg/5 mg/25 mg má gefa sjúklingum sem ekki hefur náðst viðunandi stjórn á blóðþrýstingi hjá með Sevikar Comp 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Sevikar Comp 40 mg/10 mg/12,5 mg má gefa sjúklingum sem ekki hefur náðst viðunandi stjórn á blóðþrýstingi hjá með olmesartanmedoxomili 40 mg og amlódipíni 10 mg tekin sem samsett lyf með tveimur virkum efnum eða Sevikar Comp 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Sevikar Comp 40 mg/10 mg/25 mg má gefa sjúklingum sem ekki hefur náðst viðunandi stjórn á blóðþrýstingi hjá með Sevikar Comp 40 mg/10 mg/12,5 mg eða Sevikar Comp 40 mg/5 mg/25 mg

Aðlögun skammta einstakra virkra efna smám saman er ráðlögð áður en skipt er yfir í lyfið með þremur virkum efnum. Þegar það er klínískt viðeigandi má íhuga að skipta beint af samsettu lyfi með tveimur virkum efnum yfir á lyf sem inniheldur þrjú virk efni.

Uppbótarmeðferð

Sjúklingar sem eru í jafnvægi á stöðugum skömmtum af olmesartanmedoxomili, amlódipíni og hýdróklórtíaziði, sem tekin eru á sama tíma sem lyf sem inniheldur tvö virk efni (olmesartanmedoxomil og amlódipín eða olmesartanmedoxomil og hýdróklórtíazið) og lyf sem inniheldur eitt virkt efni (hýdróklórtíazið eða amlódipín) mega skipta yfir á Sevikar Comp sem inniheldur sömu skammta af virkum efnum.

Ráðlagður hámarksskammtur af Sevikar Comp er 40 mg/10 mg/25 mg á dag.

Aldraðir (65 ára eðaeldri)

Ráðlagt er að gæta varúðar, þ.m.t. að hafa tíðara eftirlit með blóðþrýstingi, hjá öldruðum, einkum við notkun hámarksskammtsins af Sevikar Comp 40 mg/10 mg/25 mg á dag.

Gæta skal varúðar við hækkun skammta hjá öldruðum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Sevikar Comp hjá sjúklingum 75 ára og eldri. Ráðlagt er að gæta mikillar varúðar, þ.m.t. tíðara eftirlit með blóðþrýstingi.

Skert nýrnastarfsemi

Hámarksskammtur hjá sjúklingum með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-60 ml/mín.) er Sevikar Comp 20 mg/5 mg/12,5 mg, vegna takmarkaðrar reynslu af notkun 40 mg skammts af olmesartanmedoxomili hjá þessum hópi sjúklinga. Eftirlit með þéttni kalíums og kreatíníns í sermi er rálagt hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Ekki má nota Sevikar Comp hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun Sevikar Comp hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi á hámarksskammturinn ekki að fara yfir Sevikar Comp 20 mg/5 mg/12,5 mg einu sinni á dag.

Nákvæmt eftirlit með blóðþrýstingi og nýrnastarfsemi er ráðlagt hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Eins og á við um alla kalsíumgangaloka, er helmingunartími amlódipíns lengdur hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og ráðleggingar um skömmtun liggja ekki fyrir. Því skal gæta varúðar við notkun Sevikar Comp hjá þessum sjúklingum. Lyfjahvörf amlódipíns hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi. Notkun amlódipíns skal hefja með lægsta skammti og hækka hann smám saman hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Ekki má nota Sevikar Comp hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2), gallteppu eða teppu í gallrás (sjá kafla 4.3).

Börn

Notkun Sevikar Comp er ekki ráðlögð hjá sjúklingum yngri en 18 ára vegna skorts á upplýsingum um öryggi og verkun.

Lyfiagjöf:

Gleypa skal töfluna með nægilegu magni af vökva (t.d. einu glasi af vatni). Töfluna má ekki tryggja og hana skal taka á sama tíma dag hvern.

Sevikar Comp má taka með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum, díhýdrópýridínafleiðum eða súlfónamíðafleiðum (þar sem hýdróklórtíazíð er súlfónamíðafleiða) eða einhverju hjálparefnanna (talin upp í kafla 6.1).

Alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Alvarleg blóðkalíumlækkun, blóðkalsíumhækkun, blóðnatríumlækkun og hækkun þvagefnis í blóði sem veldur einkennum.

Alvarleg skerðing á lifrarstarfsemi, gallteppa og teppa í gallrás (sjá kafla 5.2).

2. og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Ekki má nota Sevikar Comp samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Vegna amlódípinþáttarins má ekki nota Sevikar Comp hjá sjúklingum með:

- Lost (þ.m.t. hjartalost).
- Alvarlegan lágþrýsting.
- Heft flæði frá vinstri slegli (t.d. við mikil ósæðarþrengsli).
- Óstöðuga hjartabilun eftir brátt hjartadrep.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með skert blóðrúmmál eða natríumskort:

Hjá sjúklingum með skert blóðrúmmál og/eða skert natríum vegna meðferðar með öflugum þvagræsilyfjum, takmarkaða saltneyslu úr fæðu, niðurgang eða uppköst getur komið fram lágþrýstingur með einkennum, einkum eftir fyrsta skammt. Mælt er með því að slíkt ástand sé leiðrétt áður en byrjað er að gefa Sevikar Comp eða nákvæmt lækningseftirlit sé viðhafi í upphafi meðferðar.

Aðrir sjúkdómar sem örva renín-angiótensín-aldósterón kerfið:

Hjá sjúklingum þar sem æðaviðnám (vascular tone) og nýrnastarfsemi eru aðallega háð virkni renín-angiótensín-aldósterón kerfisins (t.d. sjúklingum með alvarlega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þ.á m. nýrnaslagæðaþrengsli), hefur meðferð með öðrum lyfjum sem áhrif hafa á þetta kerfi verið tengd bráðum lágþrýstingi, blóðnituraukningu, þvagþurrð eða mjög sjaldan bráðri nýrnabilun.

Nýrnaháþrýstingur:

Aukin hætta er á alvarlegum lágþrýstingi og skertri nýrnastarfsemi þegar sjúklingar með þrengingu í báðum nýrnaslagæðum eða þrengingu í slagæð sem þjónar einu starfhæfu nýra eru meðhöndlaðir með lyfjum sem áhrif hafa á renín-angiótensín-aldósterón kerfið.

Skert nýrnastarfsemi og nýraígræðsla:

Þegar Sevikar Comp er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er mælt með reglulegu eftirliti með kalíum- og kreatínínþéttni í sermi.

Ekki er mælt með notkun Sevikar Comp hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

Blóðnituraukning tengd notkun tíazíð þvagræsilyfja getur komið fram hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Ef stigversnandi skerðing á nýrnastarfsemi kemur fram þarf að endurmeta meðferðina vandlega og íhuga að hætta þvagræsandi meðferð.

Engin reynsla er af notkun Sevikar Comp hjá sjúklingum sem nýlega hafa farið í nýraígræðslu eða sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi (þ.e. kreatínínúthreinsun < 12 ml/mín.).

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu:

Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angiótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnaúðsynleg skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Ekki skal nota ACE-hemla og angiótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Skert lifrarstarfsemi:

Útsetning fyrir amlódipíni og olmesartanmedoxomili eykst hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Smávægilegar breytingar á vökva og blóðsaltajafnvægi meðan á meðferð með tíazíðum stendur geta auk þess valdið lifrardái hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi eða stigversnandi lifrarsjúkdóm. Gæta skal varúðar þegar Sevikar Comp er gefið sjúklingum með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Skammtur af olmesartanmedoxomili skal ekki fara yfir 20 mg hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Hefja skal notkun amlódipíns í neðri mörkum skammtabilsins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og gæta skal varúðar bæði þegar meðferð er hafin og þegar skammtar eru hækkaðir. Ekki má nota Sevikar Comp hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi, gallteppu eða teppu í gallrás (sjá kafla 4.3).

Ósæðar- og míturlokuprengsli, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með útstreymishindrun:

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf, er vegna amlópdípínþáttarins í Sevicar Comp ráðlagt að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokuprengsli, eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með útstreymishindrun.

Frumkomið aldósterónheilkenni (primary aldosteronism):

Sjúklingar með frumkomið aldósterónheilkenni svara almennt ekki blóðþrýstingslækkandi lyfjum sem verka sem hemlar á renín-angiótensín kerfið. Því er notkun Sevikar Comp ekki ráðlögð hjá slíkum sjúklingum.

Áhrif á efnaskipti og innkirtla:

Meðferð með tíazíðum getur skert sykurþol. Aðlögun skammta af insúlíni eða sykursýkislyfjum til inntöku gæti verið nauðsynleg hjá sykursýkissjúklingum (sjá kafla 4.5).

Dulin sykursýki getur komið fram meðan á meðferð með tíazíðum stendur.

Hækkun kólesteról- og þríglísíriðgilda eru aukaverkanir sem vitað er að tengjast þvagræsandi meðferð með tíazíðum.

Hækkun þvagefnis í blóði getur komið fram og þvagsýrugigt hjá sumum sjúklingum sem fá meðferð með tíazíðum.

Blóðsaltaójafnvægi:

Eins og á við hjá öllum sjúklingum sem fá meðferð með þvagræsilyfjum skal hafa reglulegt eftirlit með blóðsöltum í sermi með viðeigandi millibili.

Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið geta valdið vökva- eða blóðsaltaójafnvægi (þ.m.t. blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun og blóðlýtingu af völdum blóðklóríðlækkunar).

Viðvörunarteikn vökva- eða blóðsaltaójafnvægis eru munnþurrkur, þorsti, máttleysi, svefnhöfgi, syfja, eirðarleysi, vöðvaverkir eða krampar, þreyta í vöðvum, lágþrýstingur, þvagþurrð, hraðtaktur og meltingartruflanir svo sem ógleði eða uppköst (sjá kafla 4.8).

Hætta á blóðkalíumlækkun er mest hjá sjúklingum með skorpulifur, hjá sjúklingum í hraðri þvagræsingu, hjá sjúklingum sem neyta ófullnægjandi magns af söltum og hjá sjúklingum sem eru samhliða í meðferð með barksterum eða ACTH (sjá kafla 4.5).

Hins vegar getur blóðkalíumhækkun komið fram vegna hindrunar angíótensín-II viðtaka (AT₁) fyrir tilstilli olmesartanmedoxomilþáttarins í Sevikar Comp, einkum ef skerðing á nýrnastarfsemi og/eða hjartabilun er til staðar og sykursýki. Mælt er með nákvæmu eftirliti með kalíumi í sermi hjá sjúklingum í áhættuhópi. Kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíumuppbót eða saltlíki sem inniheldur kalíum og önnur lyf sem geta hækkað gildi kalíums í sermi (t.d. heparín) skulu gefin með varúð samhliða Sevikar Comp (sjá kafla 4.5) og títt eftirlit skal haft með kalíumgildum.

Engar vísbendingar liggja fyrir um að olmesartanmedoxomil dragi úr eða komið í veg fyrir blóðnatríumlækkun af völdum þvagræsilyfja. Klóríðskortur er yfirleitt vægur og þarfnast almennt ekki meðhöndlunar.

Tíazið geta minnkað útskilnað kalsíums í þvagi og valdið sveiflukennendum og vægum hækkunum á kalsíumi í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar.

Blóðkalsíumhækkun getur verið vísbending um dulda vanstarfsemi í skjaldkirtli.

Hætta skal notkun tíaziða áður en próf eru gerð á starfsemi skjaldkirtils.

Tíazið hafa reynst auka útskilnað magnesíums í þvagi, sem getur valdið blóðmagnesíumlækkun.

Blóðnatríumlækkun getur komið fram vegna útþynningar hjá sjúklingum með bjúg þegar heitt er í veðri.

Lítíum:

Eins og við á um aðra angíótensín II viðtakablokka er samhliðanotkun Sevikar Comp og lítíums ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Hjartabilun:

Vegna hindrandi áhrifa á renín-angíótensín-aldósterón kerfið, má búast við breytingum á nýrnastarfsemi hjá næmum einstaklingum.

Hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun og nýrnastarfsemi sem getur verið háð virkni renín-angíótensín-aldósterón kerfisins, hefur meðferð með ACE-hemlum og angíótensínviðtakablokkum verið tengd þvagþurrð og/eða framsækinni blóðnituraukningu og (mjög sjaldan) bráðri nýrnabilun og/eða dauðsföllum.

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með hjartabilun. Í langtímarannsókn á amlópdípíni með samanburði við lyfleysu, hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun (í NYHA flokki III og IV), var greint frá hærri tíðni lungnabjúgs hjá sjúklingum sem fengu amlópdípín en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 5.1). Gæta skal varúðar við notkun kalsíumgangaloka, eins og amlópdípíns, hjá sjúklingum með hjartabilun, vegna þess að þeir geta aukið hættuna á hjarta- og æðasjúkdómum í framtíðinni og hækkað dánartíðni.

Garnakvilli er líkist fituskítu:

Örsjaldan hefur verið greint frá alvarlegum langvinnum niðurgangi, ásamt verulegu þyngdartapi hjá sjúklingum sem nota olmesartan, nokkrum mánuðum til árum eftir að notkun lyfsins er hafin, hugsanlega vegna síðbúinna, staðbundinna ofnæmisviðbragða. Í vefjasýnum úr görnum sjúklinga sást oft toturýrnum. Ef sjúklingur fær þessi einkenni meðan á meðferð með olmesartani stendur og ef ekki er um að ræða aðrar greinilegar orsakir skal strax hætta meðferð með olmesartani og ekki hefja hana að nýju. Ef niðurgangurinn lagast ekki í vikunni eftir að meðferð er hætt, skal íhuga að leita ráða hjá sérfræðingi (t.d. meltingarfærasérfræðingi).

Vökvasöfnun í æðu (choroidal effusion), bráð nærsýni og afleidd þrönghornsgláka:

Hýdróklórtíazið, sem er sulfónamíð, getur valdið sérstakri aukaverkun, er leiðir til vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) með sjónsviðsskerðingu, bráðrar tímabundinnar nærsýni og bráðrar þrönghornsgláku. Meðal einkenna eru bráð minnkun á sjónskerpu eða augnverkur og koma þau yfirleitt fram innan nokkurra klukkustunda eða nokkurra vikna frá því aðlyfjagjöf hefst. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur leitt til varanlegs sjóntaps. Fyrsta aðgerð gegn þessu er að hætta notkun hádróklórtíaziðs eins fljótt og hægt er. Nauðsynlegt getur verið að grípa inn í með læknisfræðilegum aðgerðum eða skurðaðgerð, ef ekki næst stjórn á augnþrýstingnum. Áhættuþættir bráðrar þrönghornsgláku geta meðal annars verið saga um ofnæmi fyrir sulfónamíðum eða penicillíni (sjá kafla 4.8).

Meðganga:

Ekki skal hefja notkun angíótensín II viðtakahemla á meðgöngu. Ef áframhaldandi notkun angíótensín II viðtakahemla er ekki talin bráðnauðsynleg, eiga sjúklingar sem ráðgera þungun að skipta yfir í aðra meðferð gegn háþrýstingi sem sýnt hefur verið fram á að öruggt sé að nota á meðgöngu. Þegar þungun er staðfest, skal strax hætta meðferð með angíótensín II viðtakahemlum; og hefja aðra meðferð ef við á (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Börn:

Sevikar Comp er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Aldraðir

Gæta skal varúðar við hækkun skammta hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Ljósnaemi:

Greint hefur verið frá ljósnaemisviðbrögðum í nokkrum tilvikum við notkun tíazið þvagræsilyfja (sjá kafla 4.8). Ef ljósnaemisviðbrögð koma fram meðan á meðferð með Sevikar Comp stendur, er mælt með því að henni sé hætt. Ef talið er nauðsynlegt að hefja aftur gjöf þvagræsilyfsins, er mælt með því að svæði sem útsett eru fyrir sólarljósi eða útfjólubláum geislum séu varin.

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

Í tveimur faraldsfræðilegum rannsóknum, sem byggja á skrá um krabbamein hjá Dönnum, hefur komið í ljós aukin hætta á húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli [grunnfrumkrabbamein (basal cell carcinoma) og flöguþekjukrabbamein (squamous cell carcinoma)] við útsetningu fyrir stækkandi uppsöfnuðum skammti af hydrochlorothiazídi. Ljósnaemisáhrif hydrochlorothiazíds geta hugsanlega verið þáttur sem leiðir til húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli.

Upplýsa skal sjúklinga sem nota hydrochlorothiazid um hættuna á krabbameini, sem ekki er sortuæxli, og ráðleggja þeim að fylgjast með húðinni m.t.t. allra nýrra skemmda og tilkynna strax um allar grunsamlegar húðskemmdir. Ráðleggja skal sjúklingum um hugsanlegar fyrirbyggjandi aðgerðir svo sem að takmarka útsetningu fyrir sólarljósi og UV geislum og nota nægilega vörn þegar þeir eru í sólarljósi til að minnka hættuna á húðkrabbameini. Grunsamlegar húðskemmdir skal skoða strax, hugsanlega með sýnatöku og vefjagreiningu. Notkun hydrochlorothiazíds getur einnig þurft að endurmeta hjá sjúklingum sem hafa áður fengið húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.8).

Bráð eitúráhrif á öndunarfæri:

Í örfáum tilvikum hefur verið greint frá bráðum eitúráhrifum á öndunarfæri, þ.m.t. bráðu andnauðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome, ARDS), í kjölfar notkunar hádróklórtíaziðs.

Í upphafi eru einkenni m.a. mæði, hiti, versnandi ástand lungna og lágþrýstingur. Ef grunur leikur á bráðu andnauðarheilkenni skal rjúfa meðferð með Sevikar Comp og veita viðeigandi meðhöndlun. Ekki skal gefa sjúklingum hýdróklórótíazíð ef þeir hafa áður fengið brátt andnauðarheilkenni í kjölfar notkunar hýdróklórótíazíðs.

Annað:

Eins og á við um öll blóðþrýstingslækkandi lyf, gæti óhófleg lækkun blóðþrýstings hjá sjúklingum með hjartasjúkdóm vegna blóðþurrðar eða blóðþurrðaræðasjúkdóms í heila leitt til hjartadreps eða heilaslags.

Ofnæmisviðbrögð við hýdróklórótíazíði geta komið fram hjá sjúklingum með eða án sögu um ofnæmi, en eru líklegri hjá sjúklingum með slíka sögu.

Greint hefur verið frá versnun eða virkjun rauðra úlfa við notkun tíazíð þvagræsilyfja.

Eins og á við um alla aðra angíótensín II viðtakablokka, eru blóðþrýstingslækkandi áhrif olmesartans svolítið minni hjá svörtum sjúklingum, en sjúklingum sem ekki eru svartir, en þessi áhrif komu hinsvegar ekki fram í einni af klínísku rannsóknunum þremur á Sevikar Comp sem svartir sjúklingar (30%) tóku þátt í, sjá einnig kafla 5.1.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Hugsanlegar milliverkanir er tengjast Sevikar Comp samsetningunni:

Samhliðanotkun sem ekki er ráðlögð

Lítíum:

Við samhliðagjöf lítíums og ACE-hemla hefur verið greint frá afturkræfri hækkun á lítíumpéttni í sermi og eiturverkunum, en mjög sjaldan við gjöf samhliða angíótensín II hemlum.

Auk þess draga tíazíð úr úthreinsun lítíums um nýru og geta því aukið hættu á eiturverkunum af völdum lítíums. Því er ekki mælt með notkun Sevikar Comp samhliða lítíum (sjá kafla 4.4).

Ef samhliðanotkun er talin nauðsynleg er mælt með nánu eftirliti með gildum lítíums í sermi.

Samhliðanotkun sem krefst varúðar

Baklófen:

Blóðþrýstingslækkandi áhrifin geta aukist.

Bólguæyðandi gigtarlyf:

Bólguæyðandi gigtarlyf (þ.m.t. asetýlsalicýlsýra (> 3 g/dag), COX-2 hemlar og ósértæk bólguæyðandi gigtarlyf) geta dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum tíazíð þvagræsilyfja og angíótensín II viðtakablokka.

Samhliðagjöf angíótensín II viðtakablokka og lyfja sem hindra cýklóoxýgenasa geta valdið frekari skerðingu á nýrnastarfsemi hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (t.d. ofþornuðum sjúklingum eða öldruðum með skerta nýrnastarfsemi), þ.m.t. bráðri nýrnabilun, sem yfirleitt er afturkræf. Því skal gæta varúðar við samhliðanotkun, einkum hjá öldruðum sjúklingum. Sjúklingar skulu fá nægilegan vökva og ihuga á eftirlit með nýrnastarfsemi eftir að samhliðameðferð er hafin og reglulega eftir það.

Samhliðanotkun sem taka þarf tillit til

Amifostín:

Blóðþrýstingslækkandi áhrifin geta aukist.

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf:

Blóðþrýstingslækkandi áhrif Sevikar Comp geta aukist við samhliðanotkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

Áfengi, barbitúröt, sterk verkjalyf eða þunglyndislyf:
Hækkun á réttstöðulágþrýstingi getur komið fram.

Hugsanlegar milliverkanir er tengjast olmesartanmedoxomili:

Samhliðanotkun sem ekki er ráðlögð

ACE-hemlar, angíótensín II viðtakablokkar eða aliskiren:

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærrí tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Lyf sem hafa áhrif á kalíumgildi

Samhliðanotkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltlíkis sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem geta hækkað þéttni kalíums í sermi (t.d. heparíns, ACE hemlar) getur valdið hækkuðum gildum kalíums í sermi (sjá kafla 4.4).

Ef ávísa skal lyfjum sem hafa áhrif á kalíum samhliða Sevikar Comp, er mælt með eftirliti með þéttni kalíums í sermi.

Viðbótarupplýsingar

Gallsýrubindandi lyf, kólesevelam:

Samhliða gjöf gallsýrubindandi lyfsins kólesevelamhýdróklóríðs minnkar altæka útsetningu og hámarks plasmáþéttni olmesartans og styttrir $t_{1/2}$. Gjöf olmesartanmedoxomils a.m.k. 4 klst. á undan kólesevelami minnkaði áhrif milliverkunar lyfjanna. Íhuga á gjöf olmesartanmedoxomils a.m.k. 4 klst. áður en skammtur af kólesevelamhýdróklóríði er gefinn (sjá kafla 5.2).

Eftir meðferð með sýrubindandi lyfi (ál/magnesíumhýdroxíði), hefur komið fram væg skerðing á frásogi olmesartans.

Olmesartanmedoxomil hefur engin marktæk áhrif á lyfjahvörf eða lyfhrif warfaríns eða lyfjahvörf digoxíns.

Samhliðagjöf olmesartanmedoxomils og pravastatíns hafði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf lyfjanna hjá heilbrigðum einstaklingum.

Olmesartan hafði engin hindrandi áhrif af klínískri þýðingu á cýtókróm P450 ensímin 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 hjá mönnum *in vitro* og hafði engin eða hverfandi örvandi áhrif á cýtókróm P450 virkni hjá rottum. Ekki er gert ráð fyrir neinum milliverkunum af klínískri þýðingu á milli olmesartans og lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli ofangreindra cýtókróm P450 ensíma.

Hugsanlegar milliverkanir er tengjast amlódipíni

Samhliðanotkun sem krefst varúðar

Áhrif annarra lyfja á amlódipín

CYP3A4-hemlar:

Notkun amlódipíns samhliða öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A4 hemlum (próteasa hemlum, azól sveppalyfjum, makrólíðum svo sem erytrómýsíní eða klaritrómýsíní, verapamíli eða diltiazemi) getur aukið útsetningu fyrir amlódipíni marktækt. Klínísk áhrif þessara breytinga á lyfjahvörfum geta

verið meiri hjá öldruðum. Aukin hætta er á háþrýstingi. Ráðlagt er að fylgjast vandlega með sjúklingum og nauðsynlegt getur verið að breyta skammtastærðum..

CYP3A4-virkjar:

Við samhliðagjöf með þekktum CYP3A4 virkjum, getur plasmabættni amlodipíns verið breytileg. Því skal hafa eftirlit með blóðþrýstingi og athuga skammtafyrirmæli bæði á meðan og eftir samhliðagjöf, einkum með öflugum CYP3A4-virkjum (t.d. rífampicíni, hypericum perforatum (Jóhannesarjurt)).

Ekki er ráðlagt að taka amlodipín samtímis neyslu greipaldins eða greipaldinsafa vegna þess að aðgengi getur aukist hjá sumum sjúklingum og leitt til aukinna blóðþrýstingslækkandi áhrifa.

Dantrolen (innrennsli): Hjá dýrum hefur orðið vart við banvænt sleglatif og lost vegna hjartaáfalls í tengslum við hækkun kalíums í blóði eftir gjöf verapamíls og dantrolens í æð. Vegna hættu á hækkun kalíums í blóði er mælt með því að forðast samhliðagjöf kalsíumgangaloka svo sem amlodipíns hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá illkynja háhita (malignant hyperthermia) og við meðhöndlun illkynja háhita.

Áhrif amlodipíns á önnur lyf

Blóðþrýstingslækkandi verkun amlodipíns leggst við blóðþrýstingslækkandi verkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

Amlodipín hafði ekki áhrif á lyfjahvörf atorvastatíns, digoxíns eða warfaríns í klínískum rannsóknum á milliverkunum.

Simvastatín: Samhliðagjöf endurtekinna 10 mg skammta af amlodipíni og 80 mg skammta af simvastatíni jók útsetningu fyrir simvastatíni um 77% samanborið við gjöf simvastatíns eins sér. Takmarka skal skammta af simvastatíni við 20 mg á dag hjá sjúklingum sem taka amlodipín.

Takrólímus: Hætta er á hækkuðum gildum takrólímus í blóði við gjöf samhliða amlodipíni. Til að forðast eiturverkanir takrólímus er nauðsynlegt að hafa eftirlit með gildum takrólímus í blóði við gjöf amlodipíns hjá sjúklingi sem er í meðferð með takrólímusi og aðlaga skammta af takrólímusi eftir því sem við á.

mTOR-hemlar (Mechanistic Target of Rapamycin): mTOR-hemlar svo sem sírólímus, temsírólímus, og everólímus eru hvarfefni fyrir CYP3A. Amlodipín er vægur CYP3A-hemill. Við notkun samhliða mTOR-hemlum getur amlodipín aukið útsetningu fyrir mTOR-hemlum.

Cyklósporín: Í framskyggnri rannsókn hjá nýrnaþegum kom fram að meðaltali 40% hækkun á lægstu gildum cyklósporíns við notkun samhliða amlodipíni. Gjöf Sevíkar Comp samhliða cyklósporíni getur aukið útsetningu fyrir cyklósporíni. Hafa skal eftirlit með lággildum cyklósporíns við samhliðanotkun og minnka skammta af cyklósporíni eftir þörfum.

Hugsanlegar milliverkanir er tengjast hýdróklórtíaziði:

Samhliðanotkun sem ekki er ráðlögð

Lyf sem hafa áhrif á kalíumgildi:

Kalíumeyðandi áhrif hýdróklórtíaziðs (sjá kafla 4.4) geta aukist við samhliða gjöf annarra lyfja sem tengjast kalíumtapi og blóðkalíumlækkun (t.d. önnur kalíumræsandi þvagræsilyf, hægðalyf, barksterar, ACTH, amfótericín, karbenoxólón, penicillín G natríum eða salicílsýruafleiður).

Slík samhliðanotkun er því ekki ráðlögð.

Samhliðanotkun sem krefst varúðar

Kalsíumsölt:

Þvagræsilyf af flokki tíaziða geta aukið kalsíum í sermi vegna minnkaðs útskilnaðar. Ef nauðsynlegt er að nota kalsíumuppbót skal fylgjast með kalsíumi í sermi og breyta skömmtum kalsíums eftir því sem við á.

Kólestyrámin- og kolestípólresín:

Anjónísk skiptiresín draga úr frásogi hýdróklórtíaziðs.

Digitalisglýkósíðar:

Blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun af völdum tíaziða getur stuðlað að hjartsláttartruflunum af völdum digitalis.

Lyf sem breytingar á sermisþéttni kalíums hafa áhrif á:

Mælt er með reglulegu eftirliti með sermisþéttni kalíums og töku hjartalínurits þegar Sevíkar Comp er notað samhliða lyfjum sem breytingar á sermisþéttni kalíums hafa áhrif á (t.d. digitalisglýkósíðum og lyfjum við hjartsláttartruflunum) og eftirtölum lyfjum sem valdið geta „torsades de pointes“ (sleglahraðslætti) (þ.m.t. sumum lyfjum við hjartsláttartruflunum), því blóðkalíumlækkun er áhættuþáttur varðandi „torsades de pointes“ (sleglahraðslátt):

- Lyf af flokki Ia við hjartsláttartruflunum (t.d. kínidín, hýdrókínidín, dísópyramíð).
- Lyf af flokki III við hjartsláttartruflunum (t.d. amíódarón, sótalól, dófetilíð, íbútilíð).
- Sum geðrofslyf (t.d. tíórídazín, klórprómazín, levóprómazín, tríflúóperazín, cýamemazín, súlfiríð, sultópríð, amisúlfiríð, tíapríð, pímozíð, halóperidól, dróperidól).
- Önnur (t.d. beprídíl, cisapríð, dífemaníl, erýtrómýcín IV, halófantrín, mízólastín, pentamídín, sparflóxacín, terfenadín, vinkamín IV).

Vöðvaslakandi lyf sem ekki eru afskautandi (t.d. túbókúrarín):

Hýdróklórtíazið getur aukið áhrif vöðvaslakandi lyfja sem ekki eru afskautandi.

Andkólinvirk lyf (t.d. atrópín, bíperidín):

Aukið aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíaziða vegna skertra hreyfinga í meltingarvegi og seinkaðrar magatæmingar.

Sykursýkislyf (lyf til inntöku og insúlín):

Meðferð með tíaziðum getur haft áhrif á glúkósaþol. Vera má að breyta þurfi skömmtum sykursýkislyfja (sjá kafla 4.4).

Metformín:

Nota skal metformín með varúð vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu af völdum hugsanlegrar nýrnabilunar í tengslum við hýdróklórtíazið.

Beta-blokkar og díazoxíð:

Tíazið geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif beta-blokka og díazoxíðs.

Blóðþrýstingshækkandi amín (t.d. noradrenalín):

Dregið getur úr verkun blóðþrýstingshækkandi amína.

Lyf sem notuð eru til meðferðar við þvagsýrugigt (t.d. próbenecíð, súlfínpyrazón og allópúrinól):

Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum þvagsýruræsandi lyfja því hýdróklórtíazið getur hækkað sermisgildi þvagsýru. Nauðsynlegt getur verið að auka skammt próbenecíðs eða súlfínpyrazóns. Samhliðanotkun tíaziða getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allópúrinóli.

Amantadín:

Tíazið geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadíns.

Frumueyðandi lyf (t.d. cýklófosfamíð, metótrexat):

Tíazið geta dregið úr útskilnaði frumueyðandi lyfja um nýru og aukið mergbælandi áhrif þeirra.

Salicylát:

Ef notaðir eru stórir skammtar salicyláta getur hýdróklórtíazið aukið eiturverkanir salicyláta á miðtaugakerfið.

Metýldópa:

Í einstökum tilvikum hefur verið greint frá blóðlýsublóðleysi í tengslum við samhliðanotkun hýdróklórtíaziðs og metýldópa.

Ciklósporín:

Samhliðanotkun með ciklósporíni getur aukið hættu á blóðþvagsýruhækkun og þvagsýrugigtarlíkum fylgikvillum.

Tetracyklín:

Samhliðanotkun tetracyklína og tíaziða eykur hættu á aukinni þvagsýru af völdum tetracyklína. Þetta á þó líklega ekki við um doxýcyklín.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki má nota Sevíkar Comp á 2. og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Vegna áhrifa virku efnanna í þessu samsetta lyfi á meðgöngu, er notkun Sevíkar Comp ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4).

Olmestartanmedoxomil

Notkun angíótensín II viðtakablokka er ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4).

Ekki má nota angíótensín II viðtakablokka á 2. og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Ekki er hægt að draga fullnægjandi ályktanir út frá faraldsfræðilegum rannsóknum varðandi hættu á fósturskemmdum eftir notkun ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu; samt sem áður er ekki hægt að útiloka lítilsháttar aukna áhættu. Vegna þess að ekki liggja fyrir fullnægjandi faraldsfræðilegar upplýsingar um áhættu við notkun angíótensín II viðtakablokka, gæti samskonar áhætta verið fyrir lyf af þessum flokki. Nema því aðeins að áframhaldandi meðferð með angíótensín II viðtakablokka sé talin lífssnauðsynleg, eiga sjúklingar sem ráðgera þungun að skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð, þar sem örugg notkun á meðgöngu hefur verið staðfest.

Þegar þungun hefur verið staðfest skal strax hætta notkun angíótensín II viðtakablokka og hefja aðra meðferð ef við á.

Vitað er að útsetning fyrir angíótensín II viðtakablokkum á 2. eða síðasta þriðjungi meðgöngu getur valdið eiturverkunum á fóstur manna (minnkaðri nýrnastarfssemi, legvatnsþurrð, töf á beingerð höfuðkúpu) og eiturverkunum á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingi, kalíumhækkun í blóði) (sjá einnig kafla 5.3).

Hafi angíótensín II viðtakablokki verið notaður eftir 2. þriðjung meðgöngu er mælt með ómskoðun á nýrnastarfsemi og höfuðkúpu.

Fylgjast skal vel með lágþrýstingi hjá ungbörnum mæðra sem hafa tekið angíótensín II viðtakablokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Hýdróklórtíazið

Takmörkuð reynsla er af notkun hýdróklórtíaziðs á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi.

Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi.

Hýdróklórtíazið fer yfir fylgju. Samkvæmt lyfjafræðilegum verkunarhætti hýdróklórtíaziðs getur notkun þess á 2. og síðasta þriðjungi meðgöngu skert flæði til fósturs um fylgju og getur valdið einkennum svo sem gulu, truflunum á blóðsaltajafnvægi og blóðflagnafæð hjá fóstri og nýbura.

Hýdróklórtíazið skal ekki nota við bjúgi á meðgöngu, háþrýstingi á meðgöngu eða yfirvofandi fæðingarkrampa vegna hættu á skerðingu plasmarúmmáls og flæðis um fylgju, án æskilegra áhrifa á

orsakir sjúkdómsins.

Hýdróklórtíazíð skal ekki nota gegn háþrýstingi hjá þunguðum konum nema í mjög sjaldgæfum tilvikum þegar ekki er hægt að nota aðra meðferð.

Amlódipín

Upplýsingar um takmarkaðan fjölda þungana þar sem lyfið hefur verið notað benda ekki til neinna skaðlegra áhrifa af völdum amlódipíns eða annarra kalsíumviðtakablokka á heilsu fóstursins. Hins vegar getur verið hætt á að fæðingin dragist á langinn.

Brjóstagið

Notkun Sevíkar Comp er ekki ráðlögð samhliða brjóstagið og önnur meðferð, þar sem öryggi notkunar samhliða brjóstagið er betur þekkt, er æskilegri, einkum við brjóstagið nýbura eða fyrirbura. sign

Olmesartan skilst út í mjólk hjá mjólkandi rottum. Hins vegar er ekki vitað hvort olmesartan skilst út í mjólk hjá konum.

Amlódipín skilst út í brjóstamjólk. Hlutfallið af skammti móður sem barnið fær með brjóstamjólk hefur verið áætlað að liggja á millifjórðungsbilinu 3 – 7%, að hámarki 15%. Áhrif amlódipíns á börn sem eru á brjósti eru ekki þekkt.

Hýdróklórtíazíð er skilið út í brjóstamjólk í litlu magni. Tíazíð í háum skömmtum sem valda öflugri þvagræsingu geta hindrað mjólkurmyndun. Notkun Sevíkar Comp samhliða brjóstagið er ekki ráðlögð. Ef Sevíkar Comp er notað samhliða brjóstagið skal halda skömmtum eins lágum og hægt er.

Frjósemi

Greint hefur verið frá afturkræfum lífefnafræðilegum breytingum í höfði sæðfrumna hjá sumum sjúklingum sem hafa fengið kalsíumgangaloka.

Klínískar upplýsingar varðandi hugsanleg áhrif amlódipíns á frjósemi eru ófullnægjandi.

Í einni rannsókn á rottum komu í ljós áhrif á frjósemi hjá karldýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á áhrifum á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Hins vegar skal hafa í huga að sjúklingar í blóðþrýstingslækkandi meðferð geta stundum fundið fyrir sundli, höfuðverk, ógleði eða þreytu og að þessi einkenni geta skert viðbragðshæfni þeirra.

Gæta skal varúðar, einkum við upphaf meðferðar.

4.8 Aukaverkanir

Öryggi notkunar Sevíkar Comp var rannsakað í klínískum rannsóknum hjá 7.826 sjúklingum sem fengu olmesartanmedoxomil ásamt amlódipíni og hýdróklórtíazíði.

Aukaverkunum sem komu fram í klínískum rannsóknum, í rannsóknum á öryggi eftir að lyfið kom á markað og í aukaverkanatilkynningum er safnað saman í töflu 1 fyrir Sevíkar Comp og einstök virk efni, olmesartanmedoxomil, amlódipín og hýdróklórtíazíð samkvæmt þekktu aukaverkanamynstri virku efnanna hvers fyrir sig.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint er frá meðan á meðferð með Sevíkar Comp stendur eru bjúgur í útlimum, höfuðverkur og sundl.

Eftirfarandi skilgreiningar hafa verið notaðar til að flokka tíðni aukaverkana:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Tafla 1: Yfirlit yfir aukaverkanir Sevikar Comp og einstakra virkra efna

MedDRA liffæraflokkun	Aukaverkanir	Tíðni			
		Sevikar Comp	Olmesartan	Amlóðipín	Hýdróklór- tíazið
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri hluta öndunarfæra	Algengar			
	Nefkoksbólga	Algengar			
	Þvagfærasýking	Algengar	Algengar		
	Munnvatnskirtlabólga				Mjög sjaldgæfar
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein)				Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar	Hvítkornafæð			Koma örsjaldan fyrir	Mjög sjaldgæfar
	Blóðflagnafæð		Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Mjög sjaldgæfar
	Beinmergsbæling				Mjög sjaldgæfar
	Daufkyrningafæð/ Kyrningahrap				Mjög sjaldgæfar
	Blóðlýsublóðleysi				Mjög sjaldgæfar
	Vanmyndunarblóðleysi				Mjög sjaldgæfar
Ónæmiskerfi	Bráðaofnæmisviðbrögð		Sjaldgæfar		
	Lyfjaofnæmi			Koma örsjaldan fyrir	
Efnaskipti og næring	Blóðkalíumhækkun	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar		
	Blóðkalíumlækkun	Sjaldgæfar			Algengar
	Lystarleysi				Sjaldgæfar
	Sykur í þvagi				Algengar
	Blóðkalsíumhækkun				Algengar
	Of hár blóðsykur			Koma örsjaldan fyrir	Algengar
	Blóðmagnesiumlækkun				Algengar
	Blóðnatríumlækkun				Algengar
	Blóðklóríðlækkun				Algengar
	Of há gildi þrígliseríða í blóði		Algengar		Mjög algengar
	Of hátt kólesteról í blóði				Mjög algengar
	Hækkun þvagsýru í blóði		Algengar		Mjög algengar

	Blóðlýting af völdum blóðklóriðlækkunar				Koma örsjaldan fyrir
	Blóðamýlasahækkun				Algengar
Geðræn vandamál	Ruglástand			Mjög sjaldgæfar	Algengar
	Þunglyndi			Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Sinnuleysi				Mjög sjaldgæfar
	Pirringur			Sjaldgæfar	
	Eirðarleysi				Mjög sjaldgæfar
	Skapbreytingar (þ.m.t. kvíði)			Sjaldgæfar	
	Svefntruflanir (þ.m.t. svefnleysi)			Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Taugakerfi	Sundl	Algengar	Algengar	Algengar	Algengar
	Höfuðverkur	Algengar	Algengar	Algengar	Mjög sjaldgæfar
	Réttstöðusundl	Sjaldgæfar			
	Væg vönkun (presyncope)	Sjaldgæfar			
	Bragðskynstruflun			Sjaldgæfar	
	Ofstæling			Koma örsjaldan fyrir	
	Tilfinningavannæmi			Sjaldgæfar	
	Náladofi			Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Úttaugakvilli			Koma örsjaldan fyrir	
	Svefnhöfgi			Algengar	
	Yfirlið			Sjaldgæfar	
	Krampar				Mjög sjaldgæfar
	Minnkuð matarlyst				Sjaldgæfar
	Skjálfti			Sjaldgæfar	
	Útanstrýturöskun (extrapyramidal disorder)			Tíðni ekki þekkt	
Augu	Sjóntruflanir (þ.m.t. tvísýni, þokusýni)			Algengar	Mjög sjaldgæfar
	Minnkuð taramyndun				Mjög sjaldgæfar
	Aukin nærsýni				Sjaldgæfar
	Gulsýni				Mjög sjaldgæfar
	Bráð nærsýni, bráð þrönghornsgláka (sjá kafla 4.4)				Tíðni ekki þekkt
	Vökvasöfnun í æðu				Tíðni ekki þekkt
Eyru og vöfundarhús	Svimi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar		Mjög sjaldgæfar

	Eyrnasuð			Sjaldgæfar	
Hjarta	Hjartsláttarónot	Algengar		Algengar	
	Hraðtaktur	Sjaldgæfar			
	Hjartadrep			Koma örsjaldan fyrir	
	Hjartsláttartruflanir (þ.m.t. hægláttur, sleglahraðsláttur og gáttatif)			Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Hjartaöng		Sjaldgæfar	Sjaldgæfar (þ.m.t. versnun hjartaangar)	
Æðar	Lágþrýstingur	Algengar	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	
	Roði	Sjaldgæfar		Algengar	
	Réttstöðulágþrýstingur				Sjaldgæfar
	Æðabólga (þ.m.t. æðabólga sem veldur drepri)			Koma örsjaldan fyrir	Mjög sjaldgæfar
	Segamyndun				Mjög sjaldgæfar
	Blóðrek				Mjög sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti	Hósti	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar	
	Berkjubólga		Algengar		
	Mæði			Algengar	Mjög sjaldgæfar
	Kokbólga		Algengar		
	Nefslímubólga		Algengar	Sjaldgæfar	
	Bráð millivefslungnabólga				Mjög sjaldgæfar
	Öndunarerfiðleikar				Sjaldgæfar
	Lungnabjúgur				Mjög sjaldgæfar
Brátt andnaðarheilkenni (sjá kafla 4.4)				Koma örsjaldan fyrir	
Meltingarfæri	Niðurgangur	Algengar	Algengar		Algengar
	Ógleði	Algengar	Algengar	Algengar	Algengar
	Hægðatregða	Algengar			Algengar
	Munnþurrkur	Sjaldgæfar		Sjaldgæfar	
	Kviðverkur		Algengar	Algengar	Algengar
	Breytingar á hægðum (þ.m.t. niðurgangur og hægðatregða)			Algengar	
	Uppþemba				Algengar
	Meltingartruflanir		Algengar	Algengar	
	Magabólga			Koma örsjaldan fyrir	
	Erting í maga				Algengar

	Maga- og garnabólga		Algengar		
	Ofvöxtur í tannholdi			Koma örsjaldan fyrir	
	Þarmalömun				Koma örsjaldan fyrir
	Brisbólga			Koma örsjaldan fyrir	Mjög sjaldgæfar
	Uppköst		Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
	Garnakvilli er líkist fituskitu (sjá kafla 4.4)		Koma örsjaldan fyrir		
Lifur og gall	Lifrabólga			Koma örsjaldan fyrir	
	Gula (gula vegna gallteppu innan lifrar)			Koma örsjaldan fyrir	Mjög sjaldgæfar
	Bráð gallblöðrubólga				Mjög sjaldgæfar
	Sjálfsnæmislifrabólga*		Tíðni ekki þekkt		
Húð og undirhúð	Hárlos			Sjaldgæfar	
	Ofnæmisbjúgur		Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	
	Ofnæmishúðbólga		Sjaldgæfar		
	Regnbogaroðasótt			Koma örsjaldan fyrir	
	Roðapöt				Sjaldgæfar
	Viðbrögð er líkjast helluroða (lupus erythematosus) á húð				Mjög sjaldgæfar
	Útbrot		Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	
	Skinnflagningshúðbólga			Koma örsjaldan fyrir	
	Ofsviti			Sjaldgæfar	
	Ljósnaemisviðbrögð			Koma örsjaldan fyrir	Sjaldgæfar
	Kládi		Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Purpuri			Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Quinckes búgur			Koma örsjaldan fyrir	
	Útbrot		Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Endurkoma helluroða				Mjög sjaldgæfar
	Eitrunardreplos húðþekju			Tíðni ekki þekkt	Mjög sjaldgæfar
	Upplitun á húð			Sjaldgæfar	
	Stevens-Johnson heilkenni			Koma örsjaldan fyrir	
	Ofsakláði		Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Stoðkerfi og	Vöðvakrampar	Algengar	Mjög	Algengar	

bandvefur			sjaldgæfar		
	Bólga í liðum	Algengar			
	Máttleysi í vöðvum	Sjaldgæfar			Mjög sjaldgæfar
	Þroti á ökklum			Algengar	
	Liðverkur			Sjaldgæfar	
	Liðbólga		Algengar		
	Bakverkur		Algengar	Sjaldgæfar	
	Lömunarsnertur				Mjög sjaldgæfar
	Vöðvaverkur		Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	
Beinverkur		Algengar			
Nýru og þvagfæri	Tíð þvaglát	Algengar			
	Aukin þvaglátstíðni			Sjaldgæfar	
	Bráð nýrnabilun		Mjög sjaldgæfar		
	Blóð í þvagi		Algengar		
	Þvaglátsvandamál			Sjaldgæfar	
	Þvaglát að nóttu			Sjaldgæfar	
	Millivefsnýrnabólga				Mjög sjaldgæfar
	Skert nýrnastarfsemi		Mjög sjaldgæfar		Mjög sjaldgæfar
Æxlunarfæri og brjóst	Stinningarvandamál	Sjaldgæfar		Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Brjóstastækkun hjá körlum			Algengar	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þröttleysi	Algengar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	
	Bjúgur á útlimum	Algengar	Algengar		
	Þreyta	Algengar	Algengar	Algengar	
	Brjóstverkur		Algengar	Sjaldgæfar	
	Hiti				Mjög sjaldgæfar
	Inflúensulík einkenni		Algengar		
	Svefnhöfgi		Mjög sjaldgæfar		
	Lasleiki		Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	
	Bjúgur			Mjög algengar	
	Verkur		Algengar	Sjaldgæfar	
Bjúgur í andliti		Sjaldgæfar			
Rannsóknaniðurstöður	Hækkun kreatínins í blóði	Algengar	Mjög sjaldgæfar		Algengar
	Hækkun þvagefnis í blóði	Algengar	Algengar		Algengar
	Hækkun þvagsýru í blóði	Algengar			
	Lækkun kalíums í blóði	Sjaldgæfar			

	Hækkun gamma glútamýltransferasa	Sjaldgæfar			
	Hækkun alanín amínótransferasa	Sjaldgæfar			
	Hækkun aspartat amínótransferasa	Sjaldgæfar			
	Hækkun lifrarensíma		Algengar	Koma örsjaldan fyrir (aðallega í tengslum við gallteppu)	
	Hækkun kreatínfosfókínasa í blóði		Algengar		
	Þyngdartap			Sjaldgæfar	
	Þyngdaraukning			Sjaldgæfar	

*Tilkynnt hefur verið um tilvik sjálfsmislifrabólgu, sem hefur legið í dvala (latency) í nokkra mánuði til nokkurra ára, og gekk til baka þegar meðferð með olmesartani var hætt.

Greint hefur verið frá rákvöðvalýsu í stökum tilvikum samhliða notkun angíótensín II viðtakablokka. Í einstaka tilvikum hefur verið greint frá utanstrýtuheilkenni (extrapyramidal syndrome) hjá sjúklingum í meðferð með amlóðipíni.

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli: Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hydrochlorothiazids og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.4 og 5.1).

Viðbótaraukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu samsetts lyfs sem inniheldur olmesartanmedoxomil og amlóðipín og hafa ekki þegar komið fram vegna Sevíkar Comp, einlyfjameðferðar með olmesartanmedoxomili eða einlyfjameðferðar með amlóðipíni eða greint hefur verið frá í hærri tíðni fyrir samsetta lyfið (Tafla 2):

Tafla 2: Samsett lyf sem inniheldur olmesartanmedoxomil og amlóðipín		
Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Önæmiskerfi	Mjög sjaldgæfar	Lyfjaofnæmi
Meltingarfæri	Sjaldgæfar	Verkur ofarlega í kvið
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar	Minnkuð kynhvöt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Potbjúgur
	Sjaldgæfar	Svefnhöfgi
Stoðkerfi og stoðvefur	Sjaldgæfar	Verkur í útlím

Viðbótaraukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu samsetts lyfs sem inniheldur olmesartanmedoxomil og hýdróklórtíazíð og hafa ekki þegar komið fram vegna Sevíkar Comp, einlyfjameðferðar með olmesartanmedoxomili eða einlyfjameðferðar með hýdróklórtíazíði eða greint hefur verið frá í hærri tíðni fyrir samsetta lyfið (Tafla 3):

Tafla 3: Samsett lyf sem inniheldur olmesartanmedoxomil og hýdróklórtíazíð		
Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Taugakerfi	Mjög sjaldgæfar	Meðvitundartruflanir (svo sem meðvitundarleysi)
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Exem
Stoðkerfi og bandefur	Sjaldgæfar	Verkur í útlím
Rannsóknaniðurstöður	Mjög sjaldgæfar	Smávægileg lækkun meðalgilda fyrir blóðrauða og blóðkornahlutfall

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni:

Hámarksskammtur af Sevikar Comp er 40 mg/10 mg/25 mg einu sinni á dag.

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun Sevikar Comp hjá mönnum.

Líklegustu áhrif ofskömmtnunar Sevikar Comp eru lágþrýstingur.

Líklegustu einkenni ofskömmtnunar með olmesartanmedoxomili eru lágþrýstingur og hraðsláttur; hægsláttur gæti einnig komið fram ef utansemju (vagal) örvun verður.

Búast má við að ofskömmtnun amlóðípíns valdi verulegri útæðavíkkun með verulegri lækkun blóðþrýstings og hugsanlega viðbragðshraðtakti. Greint hefur verið frá alvarlegum og hugsanlega langvarandi lágþrýstingi sem leitt getur til losts og dauða.

Ofskömmtnun hýdróklórtíazíðs tengist skorti á blóðsöltum (blóðkalíumlækkun, blóðklóríðlækkun) og ofþornun vegna mjög mikillar þvagræsingar. Algengustu teikn og einkenni ofskömmtnunar eru ógleði og svefnhöfgi. Blóðkalíumlækkun getur valdið vöðvakrömpum og/eða aukið hjartsláttartruflanir í tengslum við samhliðanotkun digitalis glýkósíða eða ákveðinna lyfja gegn hjartasláttartruflunum.

Meðferð:

Ef ofskömmtnun verður með Sevikar Comp skal veita einkennabundna stuðningsmeðferð.

Aðgerðir ráðast af því hve langt er síðan lyfið var tekið og alvarleika einkennanna.

Ef stutt er síðan lyfið var tekið má íhuga magaskolun. Hjá heilbrigðum einstaklingum hefur gjöf lyfjakola strax eða upp í allt að 2 klst. eftir töku amlóðípíns reynst draga verulega úr frásogi amlóðípíns.

Klínískt mikilvægur lágþrýstingur vegna ofskömmtnunar Sevikar Comp krefst virks stuðnings við hjarta og æðakerfi, þ.m.t. nákvæmt eftirlit með hjarta og lungnastarfsemi, hækkun útlíma, og eftirliti með blóðvökvamagni og þvagmyndun. Æðaþrengjandi lyf gæti verið gagnlegt til að endurheimta æðaspennu og blóðþrýsting, svo lengi sem engar frábendingar eru gegn notkun þess.

Kalsíumglúkónat gefið í bláæð getur komið að gagni við að snúa við áhrifum kalsíumgangaloka.

Títt eftirlitt skal hafa með söltum og kreatíníni í sermi. Ef lágþrýstingur kemur fram skal leggja sjúklinginn útaf og gefa strax uppþótarmeðferð með söltum og vökva.

Vegna þess að amlóðipín er mikið próteinbundið er ekki líklegt að ávinningur sé af skilun. Ekki er vitað hvort hægt er að fjarlægja olmesartan eða hýdróklórtíazíð með skilun. Ekki hefur verið sýnt fram á að hvaða marki olmesartan og hýdróklórtíazíð eru fjarlægð með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angiótensín II blokkar, kalsíumgangalokar og þvagræsilyf
ATC flokkur: C09DX03

Sevikar Comp er sett saman úr angiótensín-II blokka, olmesartanmedoxomili, kalsíumgangaloka, amlóðipínbesílati og tíazíð þvagræsilyfi, hýdróklórtíazíði. Samsetning þessara innihaldsefna eykur blóðþrýstingslækkandi áhrifin, lækkar blóðþrýsting meira en hvert innihaldsefni eitt sér.

Olmesartanmedoxomil er sértækur angiótensín-II viðtaka (tegund AT₁) blokki sem er virkur eftir inntöku. Angiótensín II er helsta æðavirka hormónið í renín-angiótensín-aldósterónkerfinu og gegnir mikilvægu hlutverki í meingerð háþrýstings. Angiótensín II veldur æðþrengingu, það örvar nýmyndun og losun aldósteróns, hefur örvandi áhrif á hjartað og örvar endurfrásog natríums í nýrum. Olmesartan blokkar æðþrengjandi og aldósterónseytandi verkun angiótensíns II með því að blokka bindingu þess við AT₁ viðtakann í vefjum, þ.m.t. sléttum vöðvum æða og í nýrlum. Verkun olmesartans er óháð uppruna og nýmyndunarleið angiótensíns II. Sértæk blokkun olmesartans á angiótensín II (AT₁) viðtökum leiðir til hækkaðra plasmagilda reníns og angiótensíns I og II, auk nokkurrar lækkunar á plasmáþéttni aldósteróns.

Þegar um háþrýsting er að ræða veldur olmesartanmedoxomil skammtaháðri, langvarandi lækkun á slagæðþrýstingi. Engin merki hafa komið fram um lágþrýsting við fyrsta skammt, þolmyndun við langvarandi meðferð, eða um versnun háþrýstings (rebound hypertension) eftir að meðferð er hætt skyndilega.

Með því að gefa olmesartanmedoxomil einu sinni á dag fæst góð og jöfn lækkun blóðþrýstings í þær 24 klst. sem líða á milli skammta. Svipuð lækkun á blóðþrýstingi fékkst með gjöf eins skammts á dag og tveggja skammta á dag þegar gefinn var sami heildardagsskammtur.

Með samfelldri meðferð næst hámarkslækkun blóðþrýstings eftir 8 vikur frá því að meðferð er hafin, en veruleg blóðþrýstingslækkandi áhrif sjást þegar eftir 2 vikna meðferð.

Áhrif olmesartanmedoxomils á dánartíðni og sjúkdómsástand eru enn ekki þekkt.

Í ROADMAP (The Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) rannsókninni hjá 4.447 sjúklingum með sykursýki af tegund 2, eðlilega albúmínþéttni í þvagi og a.m.k. einn viðbótaráhættuþátt tengdan hjarta og æðum var rannsakað hvort meðferð með olmesartani gæti seinkað því að örálbúmínuga kæmi fram. Við eftirfylgni sem var að miðgildi 3,2 ár fengu sjúklingar annað hvort olmesartan eða lyfleysu til viðbótar við önnur blóðþrýstingslækkandi lyf, nema ACE-hemla eða angiótensínviðtakablokka.

Í aðalendapunkti staðfesti rannsóknin verulega minnkun á áhættu tengdri tíma að framkomu örálbúmínugu fyrir olmesartan. Eftir aðlögun miðað við mun á blóðþrýstingi var þessi minnkun áhættu ekki lengur tölfræðilega marktæk. 8,2% sjúklinga (178 af 2.160) sjúklinganna í olmesartanhópnum og 9,8% (210 af 2.139) í lyfleysuhópnum fengu örálbúmínugu.

Síðari endapunkturarnir, tilvik í hjarta og æðum komu fram hjá 96 sjúklingum (4,3%) með olmesartani og 94 sjúklingum (4,2%) með lyfleysu. Dánartíðni af völdum hjarta- og æðasjúkdóma var hærri við meðferð með olmesartani en við meðferð með lyfleysu (15 sjúklingar (0,7%) samanborið við 3 sjúklinga (0,1%)), þrátt fyrir svipaða tíðni heilaslaga sem ekki voru banvæn (14 sjúklingar (0,6%) samanborið við 8 sjúklinga (0,4%)), tíðni hjartadreps sem ekki var banvænt (17 sjúklingar (0,8%) samanborið við 26 sjúklinga (1,2%)) og dánartíðni sem tengdist ekki hjarta og æðum (11 sjúklingar (0,5%) samanborið við 12 sjúklinga (0,5%)). Heildardánartíðni var tölulega hærri með olmesartani (26 sjúklingar (1,2%) samanborið við 15 sjúklinga (0,7%)), sem skírðist aðallega af fleiri dauðsföllum tengdum hjarta- og æðasjúkdómum.

ORIENT (Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial) rannsóknin rannsakaði áhrif olmesartans á afleiðingar í nýrum og hjarta og æðum hjá 577 slembiröðuðum japönskum og kínverskum sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með greinilegan nýrnakvilla. Við eftirfylgni sem var að miðgildi 3,1 ár fengu sjúklingar annað hvort olmesartan eða lyfleysu til viðbótar við önnur blóðþrýstingslækkandi lyf þ.m.t. ACE hemla. Samsetti aðalendapunkturinn (tími að fyrstu tvöföldun kreatínins í sermi, nýrnasjúkdómur á lokastigi, dauðsfall af hvaða ástæðu sem er) kom fram hjá 116 sjúklingum í olmesartanhópnum (41,1%) og 129 sjúklingum í lyfleysuhópnum (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75 til 1,24); p=0,791). Samsetti síðari endapunkturinn tengdur hjarta og æðum kom fram hjá 40 sjúklingum sem fengu meðferð með olmesartani (14,2%) og 53 sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu (18,7%). Í þessum samsetta endapunkti tengdum hjarta og æðum voru m.a. dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma hjá 10 (3,5%) sjúklingum sem fengu olmesartan samanborið við 3 (1,1%) sem fengu lyfleysu. Heildardánartíðni var 19 (6,7%) samanborið við 20 (7,0%), 8 heilblóðföll sem ekki voru banvæn (2,8%) samanborið við 11 (3,9%) og 3 hjartadrep sem ekki voru banvæn (1,1%) samanborið við 7 (2,5%).

Amlódipín þáttur Sevikar Comp er kalsíumgangaloki, sem hindrar streymi kalsíumjóna um himnur í gegnum spennuháðar rásir af L-gerð inn í hjartað og slétta vöðva. Upplýsingar úr rannsóknum benda til að amlódipín bindist bindisetum bæði af díhýdrópýridín- og ekki díhýdrópýridíngerð. Amlódipín er tiltölulega æðasértækt, með meiri áhrif á slétta vöðva í æðum en á frumur í hjartavöðva. Blóðþrýstingslækkandi áhrif amlódipíns verða vegna beinna slakandi áhrifa á slétta vöðva í æðum, sem draga úr viðnámi í útæðum og þar með blóðþrýstingi.

Amlódipín veldur skammtaháðri, langverkandi lækkun á blóðþrýstingi í slagæðum hjá sjúklingum með háþrýsting. Engar vísbendingar hafa komið fram um lágþrýsting eftir fyrsta skammt, þolmyndun við langvinna meðferð, eða endurkomu háþrýstings (rebound hypertension) eftir að meðferð er hætt skyndilega.

Eftir gjöf ráðlagðra skammta hjá sjúklingum með háþrýsting framkallar amlódipín virka lækkun blóðþrýstings í útafliggjandi, sitjandi og uppréttri stöðu. Langvinn notkun amlópdipíns tengist ekki marktækum breytingum á hjartsláttartíðni eða gildum katekólámína í plásma. Hjá sjúklingum með háþrýsting með eðlilega nýrnastarfsemi, dregur amlódipín í ráðlögðum skömmtum úr viðnámi í nýrnaæðum og eykur gauklasíunarhraða og virkt flæði plásma um nýru, án þess að breyta síunarhlutfalli eða próteinum í þvagi.

Í blóðaflsfræðilegum rannsóknum hjá sjúklingum með hjartabilun og í klínískum rannsóknum byggðum á þolprófum hjá sjúklingum með hjartabilun í NYHA flokki II-IV, reyndist amlódipín ekki valda neinni klínískri afturför, samkvæmt æfingapoli, útfallsbroti vinstri slegils og klínískum teikum og einkennum.

Samanburðarrannsókn með lyfleysu (PRAISE), hönnuð til að meta sjúklinga með hjartabilun af flokki NYHA III-IV sem fengu digitalis, þvagræsilyf og ACE-hemla sýndi fram á að amlódipín jók ekki hættu á dauðsföllum og sjúkdómum hjá sjúklingum með hjartabilun.

Í langtímaeftirfylgnirannsókninni með samanburði við lyfleysu (PRAISE-2) á amlóðipíni hjá sjúklingum með hjartabilun af flokki NYHA III og IV, án klínískra einkenna eða rannsóknaniðurstaðna sem bentu til undirliggjandi blóðþurrðarsjúkdóms, sem fengu óbreytta skammta af ACE hemlum, digitalis og þvagræsilyfjum, hafði amlóðipín engin áhrif á heildarfjölda dauðsfalla eða fjölda dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma. Hjá þessum sjúklingum var amlóðipín tengt aukinni tíðni lungabjúgs þrátt fyrir að engin marktækur munur væri á tíðni versunar hjartabilunar, borið saman við lyfleysu.

Slembuð tvíblind rannsókn á sjúkdómsmynd-dánartíðni sem kallast rannsókn á meðferð til að lækka blóðþrýsting og blóðfitu til að fyrirbyggja hjartaáfall (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)) var gerð til að bera saman nýrri lyfjameðferðir: amlóðipín 2,5-10 mg/dag (kalsíumgangaloki) eða lísínópríl (10-40 mg/dag (ACE-hemill) sem fyrsta meðferðarkost (first-line) við tíazið þvagræsilyfið klórtalídón 12,5-25 mg/dag gegn vægum til miðlungi alvarlegum háþrýstingi.

Alls var 33.357 sjúklingum með háþrýsting 55 ára og eldri slembiraðað og fylgt eftir í að meðaltali 4,9 ár. Sjúklingarnir voru með a.m.k. einn áhættuþátt hjarta- og æðasjúkdóma til viðbótar, þ.m.t.: sögu um hjartadrep eða heilaslag (>6 mánuðum áður en rannsóknin hófst) eða annan staðfestan hjarta- eða æðasjúkdóm af völdum æðakölkunar (alls 51,5%), sykursýki af tegund 2 (36,1%) HDL-kólesteról <35 mg/dl (11,6%), stækkun vinstri slegils greind með hjartarafríti eða hjartaómun (20,9%), reykingar (21,9%).

Aðalendapunktur var samsettur úr lífshættulegum hjarta- og æðasjúkdómi eða hjartadrepi sem ekki var lífshættulegt. Enginn marktækur munur var í aðalendapunktinum á milli meðferðar sem byggð var á amlóðipíni og meðferðar sem byggð var á klórtalídóni: Hlutfallsleg áhætta 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. Í öðrum endapunktum var tíðni hjartabilunar (hluti af samsettum endapunkti hjarta- og æðaendapunkta) marktækt hærrí í amlóðipínþópnum en klórtalídónþópnum (10,2% samanborið við 7,7%, hlutfallsleg áhætta 1,38 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Hins vegar var enginn marktækur munur á dánartíðni af hvaða orsökum sem er á milli meðferðar sem byggð var á amlóðipíni og meðferðar sem byggð var á klórtalídóni. Hlutfallsleg áhætta 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Hýdróklórtíazið er þvagræsilyf af flokki tíaziða. Verkunarháttur hýdróklórtíaziðs til lækunar blóðþrýstings er ekki að fullu þekktur. Tíazið hafa áhrif á nýrnapiplur hvað varðar endurfrásog blóðsalta og auka með beinum hætti útskilnað natríums og klóríðs í um það bil jafn miklum mæli. Þvagræsandi verkun hýdróklórtíaziðs dregur úr plasmarúmmáli, eykur renínvirkni í plasma og eykur seytingu aldósteróns, sem aftur hefur í för með sér aukið tap kalíums og tvíkarbónats í þvagi og leiðir til minnkaðs kalíums í sermi. Angiótensín II er miðlari renín-aldósterónhlekkisins og samhliðanotkun angiótensín II viðtakablokka hefur því tilhneigingu til að snúa við kalíumtapi sem tengist þvagræsilyfjum af flokki tíaziða. Þvagræsing hefst um 2 klst. eftir inntöku hýdróklórtíaziðs og hámarksverkun næst um það bil 4 klst. eftir inntöku, en verkunin varir í um það bil 6-12 klst.

Faraldsfræðilegar rannsóknir sýna að langtíma meðferð með hýdróklórtíaziði einu sér lækkar dánartíðni og sýkingatíðni af völdum hjarta- og æðasjúkdóma hjá háþrýstingssjúklingum.

Niðurstöður klínískra rannsókna

Í 12 vikna, tvíblindri slembaðri rannsókn með samhliða hópnum með samanburði við lyfleysu hjá 2.492 sjúklingum (67% sjúklinga af hvítum kynþætti) leiddi meðferð með Sevíkar Comp 40 mg/10 mg/25 mg til marktækt meiri lækkunar á þanbils- og slagbilsþrýstingi en meðferð með einni af tveggja þátta samsetningunum, olmesartanmedoxomil 40 mg plús amlóðipín 10 mg, olmesartanmedoxomil 40 mg plús hýdróklórtíaziði 25 mg eða amlóðipíni 10 mg plús hýdróklórtíaziði 25 mg.

Viðbótarlækkun blóðþrýstings fyrir Sevíkar Comp 40 mg/10 mg/25 mg samanborið við hliðstæðar tveggja þátta samsetningar var á milli -3,8 og -6,7 mmHg fyrir þanbilsþrýsting í sitjandi stöðu og á milli -7,1 og -9,6 mmHg fyrir slagbilsþrýsting í sitjandi stöðu og kom fram innan fyrstu tveggja viknanna.

Hlutfall sjúklinga sem náðu markblóðþrýstingi (<140/90 mmHg fyrir sjúklinga sem ekki hafa sykursýki og <130/80 fyrir sjúklinga með sykursýki) í viku 12 var á bilinu frá 34,9% til 46,6% fyrir meðferðarhópana sem fengu tveggja lyfja samsetningarnar samanborið við 64,3% fyrir Sevikar Comp 40 mg/10 mg/25 mg.

Í annarri tvíblindri, slembaðri rannsókn með samhliða hópum hjá 2.690 sjúklingum (99,9% sjúklinga af hvítum kynþætti) leiddi meðferð með 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) til marktækt meiri lækkunar á þanbils- og slagbilsþrýstingi samanborið við samsvarandi tveggja þátta samsetningar, olmesartanmedoxomil 20 mg plús amlódipín 5 mg, olmesartanmedoxomil 40 mg plús amlódipín 5 mg og olmesartanmedoxomil 40 mg plús amlódipín 10 mg eftir meðferð í 10 vikur. Viðbótarlækkun blóðþrýstings fyrir Sevikar Comp samanborið við samsvarandi tveggja þátta samsetningar var á milli -1,3 og -1,9 mmHg fyrir þanbilsþrýsting í sitjandi stöðu og á milli -2,7 og -4,9 mmHg fyrir slagbilsþrýsting í sitjandi stöðu.

Hlutfall sjúklinga sem náðu markblóðþrýstingi (<140/90 mmHg fyrir sjúklinga sem ekki hafa sykursýki og <130/80 fyrir sjúklinga með sykursýki) í viku 10 var á bilinu frá 42,7% til 49,6% fyrir meðferðarhópana sem fengu tveggja lyfja samsetningarnar samanborið við 52,4% til 58,8% fyrir Sevikar Comp.

Í slembaðri, tvíblindri rannsókn með viðbótarmeðferð hjá 808 sjúklingum (99,9% sjúklinga af hvítum kynþætti) sem ekki náðist viðunandi stjórn á blóðþrýstingi hjá eftir 8 vikna meðferð með olmesartanmedoxomili 40 mg plús amlódipíni 10 mg leiddi meðferð með Sevikar Comp til tölulegrar viðbótarlækkunar á blóðþrýstingi í sitjandi stöðu sem var -1,8/-1,0 við meðferð með Sevikar Comp 40 mg/10 mg/12,5 mg og tölfræðilega marktækt aukinnar lækkunar á blóðþrýstingi í sitjandi stöðu sem var -3,6/-2,8 mmHg við meðferð með Sevikar Comp 40 mg/10 mg/25 mg samanborið við tveggja þátta samsetninguna olmesartanmedoxomil 40 mg plús amlódipín 10 mg.

Meðferð með Sevikar Comp 40 mg/10 mg/25 mg, þriggja þátta samsetningunni olli því að tölfræðilega marktækt hærra hlutfall einstaklinga náði blóðþrýstingsmarkmiðum sínum samanborið við tveggja þátta samsetninguna olmesartanmedoxomil 40 mg plús amlódipín 10 mg (41,3% miðað við 24,2%); á meðan meðferð með Sevikar Comp 40 mg/10 mg/12,5 mg þriggja þátta samsetningunni olli tölulega hærra hlutfalli einstaklinga sem náðu blóðþrýstingsmarkmiðum sínum samanborið við tveggja þátta samsetninguna olmesartanmedoxomil 40 mg plús amlódipín 10 mg (29,5% miðað við 24,2%) hjá einstaklingum sem ekki ná fullnægjandi stjórnun með tveggja þátta samsetningunni.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif Sevikar Comp voru svipuð óháð aldri og kyni og svipuð hjá sjúklingum með eða án sykursýki.

Aðrar upplýsingar:

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE-hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaeðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í markklíffæri.

VA NEPHRON-D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hætta á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð.

Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE-hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilaslag voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli: Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hydrochlorothiazids og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli. Ein rannsókn tók til hóps sem náði yfir 71.533 tilvik um grunnfrumkrabbamein og 8.629 flöguþekjukrabbamein parað við 1.430.833 og 172.462 einstaklinga í viðmiðunarþýði, talið í sömu röð. Mikil notkun hydrochlorothiazids (≥ 50.000 mg uppsafnað) tengdist leiðréttu líkindahlutfalli (adjusted odds ratio (OR)) sem var 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) fyrir grunnfrumkrabbamein og 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) fyrir flöguþekjukrabbamein. Skýr skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt sáust fyrir bæði grunnfrumkrabbamein og flöguþekjukrabbamein. Önnur rannsókn sýndi hugsanleg tengsl milli varakrabbameins (flöguþekjukrabbameins) og útsetningar fyrir hydrochlorothiazídi: 633 tilvik um varakrabbamein parað við 63.067 einstaklinga í viðmiðunarþýði, þar sem notað var áhættumiðað úrtak (risk-set sampling strategy). Sýnt var fram á skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt með leiðréttu líkindahlutfalli OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sem jókst upp í OR 3,9 (3,0-4,9) við mikla notkun (~25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) fyrir stærsta uppsafnaðan skammt (~100.000 mg) (sjá einnig kafla 4.4).

5.2 Lyfjahvörf

Samhliðanotkun olmesartanmedoxomils, amlódipíns og hýdróklórtíazíðs hafði ekki nein áhrif af klínískri þýðingu á lyfjahvörf einstakra þátta hjá heilbrigðum einstaklingum.

Eftir inntöku Sevikar Comp hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum, náðist hámarksþéttni olmesartans í plasma eftir 1,5 til 3 klst., amlódipíns eftir 6 til 8 klst. og hýdróklórtíazíðs eftir 1,5 til 2 klst. Hraði og umfang frásogs olmesartanmedoxomils, amlódipíns og hýdróklórtíazíðs úr Sevikar Comp eru þau sömu og þegar lyfin eru gefin sem föst samsetning olmesartanmedoxomils og amlódipíns ásamt töflu sem inniheldur hýdróklórtíazíð sem eina virka efnið eða við gjöf sem föst samsetning olmesartanmedoxomils og hýdróklórtíazíðs ásamt töflu sem inniheldur amlódipín sem eina virka efnið, í sömu skömmtum. Fæða hefur ekki áhrif á aðgengi Sevikar Comp.

Olmesartanmedoxomil:

Frásog og dreifing:

Olmesartanmedoxomil er forlyf sem breytist hratt í lyfjafræðilega virka umbrotsefnið olmesartan, fyrir tilstilli esterasa í garnaslímhúð og í portblóði við frásog úr meltingarveginum. Hvorki hefur óbreytt olmesartanmedoxomil né óbreytt medoxomilhliðarkeðjuleif fundist í plasma eða úrgangsefnum (excreta). Meðalheildaraðgengi olmesartans, gefnu í töfluformi, var 25,6%.

Meðalhámarksþéttni olmesartans í plasma (C_{max}) næst innan u.þ.b. 2 klst. eftir inntöku olmesartanmedoxomils og þéttni olmesartans í plasma eykst nánast línulega við einstaka skammta, allt að 80 mg til inntöku.

Fæða hafði lágmarksáhrif á aðgengi olmesartans og því má gefa olmesartanmedoxomil með eða án fæðu.

Ekki hefur komið fram klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum olmesartans milli kynja. Olmesartan er í miklum mæli (99,7%) bundið við plasmaprótein, en möguleikinn á milliverkun vegna klínískt marktækra útskiptingar (displacement) á próteinbindingu milli olmesartans og annarra lyfja sem notuð eru samhliða og eru í miklum mæli bundin við prótein, er lítill (sem staðfestist af því að ekki sést klínískt marktæk milliverkun milli olmesartanmedoxomils og warfaríns).

Olmesarntan binst í hverfandi mæli við blóðfrumur. Meðaldreifingarrúmmál eftir gjöf í bláæð er lítið (16 – 29 l).

Umbrot og brotthvarf:

Heildarúthreinsun olmesartans var að jafnaði 1,3 l/klst. (CV, 19%) og var hlutfallslega hæg samanborin við blóðflæði um lifur (um 90 l/klst.). Eftir inntöku á einum skammti af ¹⁴C-merktu olmesartanmedoxomili, skiljast 10-16% af gefinni geislavirkni út með þvagi (langstærsti hlutinn innan 24 klst. eftir að skammtur var gefinn) og það sem eftir var af geislavirka efninu sem endurheimtist var útskilið í hægðum. Miðað við altækt (systemic) aðgengi sem nemur 25,6% má reikna út að frásogað olmesartan sé bæði fjarlæggt með nýrnaútskilnaði (u.þ.b. 40%) og lifrar-galls útskilnaði (u.þ.b. 60%). Öll geislavirknin sem endurheimtist var greind sem olmesartan. Ekki fannst neitt annað umbrotsefni í marktækum mæli. Lágmarks magn af olmesartani fer aftur um þarma-lifrar hringrásina. Vegna þess að stór hluti olmesartans skilst út með galli er galleppa frábending gegn notkun olmesartans hjá sjúklingum (sjá kafla 4.3).

Lokahelmingunartími brotthvarfs olmesartans var á bilinu 10 til 15 klst. eftir gjöf margra skammta til inntöku. Jafnvægi náðist eftir skömmtun í 2-5 daga og engin frekari uppsöfnun sást eftir 14 daga með endurteknum skömmtum. Nýrnaúthreinsun var u.þ.b. 0,5 – 0,7 l/klst. og var óháð skammti.

Milliverkanir lyfja:

Gallsýrubindandi lyf, kólesevelam:

Samhliða gjöf 40 mg af olmesartanmedoxomili og 3750 mg af kólesevelamhýdróklóríði hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum olli 28% minnkun á C_{max} og 39% minnkun á AUC fyrir olmesartan. Minni áhrif, 4% lækkun á C_{max} og 15% minnkun á AUC, komu fram þegar olmesartanmedoxomil var gefið 4 klst. á undan kólesevelamhýdróklóríði. Brotthvarfshelmingunartími olmesartans styttest um 50-52%, óháð því hvort það var gefið samhliða eða 4 klst. á undan kólesevelamhýdróklóríði (sjá kafla 4.5).

Amlódipín:

Frásog og dreifing:

Eftir inntöku á ráðlögðum skömmtum frásogast amlódipín vel og næst hámarksplasmaþéttni 6-12 klukkustundum eftir inntöku. Heildaraðgengi er á milli 64 og 80%. Dreifingarrúmmál er u.þ.b. 21 l/kg. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að u.þ.b. 97,5% af amlódipíni í blóðrás er bundið plasmapróteinum. Fæða hefur ekki áhrif á frásog amlódipíns.

Umbrot og brotthvarf:

Lokahelmingunartími brotthvarfs úr plasma er um 35-50 klst. og samræmist skömmtun einu sinni á sólarhring. Amlódipín umbrotnar að verulegu leyti í lifur í óvirk umbrotsefni og skiljast 10% af upphafsefni og 60% af umbrotsefnum út með þvagi.

Hýdróklórtíazíð:

Frásog og dreifing:

Eftir inntöku samsetningar olmesartanmedoxomils/hýdróklórtíazíðs var miðgildi tíma að hámarksþéttni hýdróklórtíazíðs 1,5 til 2 klst. frá inntöku. Í plasma eru 68% hýdróklórtíazíðs próteinbundin og dreifingarrúmmál þess er 0,83-1,14 l/kg.

Umbrot og brotthvarf:

Hýdróklórtíazíð umbrotnar ekki hjá mönnum og skilst nánast eingöngu út sem lyfið á óbreyttu formi í þvagi. U.þ.b. 60% af innteknum skammti hverfur brott sem lyfið á óbreyttu formi innan 48 klst. Nýrnaúthreinsun er um það bil 250-300 ml/mín. Lokahelmingunartími brotthvarfs hýdróklórtíazíðs er 10-15 klst.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Börn:

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Sevikar Comp hjá öllum undirhópum barna við háþrýstingi.

Aldraðir (65 ára og eldri):

Hjá sjúklingum með háþrýsting jókst AUC fyrir olmesartan við jafnvægi um u.þ.b. 35% hjá öldruðum (65-75 ára) og um u.þ.b. 44% hjá háöldruðum (≥ 75 ára), samanborið við yngri aldurshópa (sjá kafla 4.2).

Þetta getur a.m.k. að hluta tengst meðaltalsskerðingu á nýrnastarfsemi hjá þessum hópi sjúklinga. Ráðlagðir skammtar eru hins vegar þeir sömu hjá öldruðum, þó gæta eigi varúðar við skammtahækkun.

Hámarksplasmabéttni amlódipíns næst á sama tíma hjá öldruðum og yngri einstaklingum. Hjá öldruðum er tilhneiging til minnkaðrar úthreinsunar amlódipíns sem leiðir til aukins AUC og lengri helmingunartíma brotthvarfs. Aukning á AUC og helmingunartíma brotthvarfs hjá sjúklingum með hjartabilun var eins og búast mátti við fyrir aldurshópinn sem rannsakaður var (sjá kafla 4.4). Takmarkaðar upplýsingar benda til að altæk úthreinsun hýdróklórtíazíðs minnki hjá öldruðum, bæði heilbrigðum og þeim sem hafa háþrýsting, samanborið við unga heilbrigða sjálfboðaliða.

Skert nýrnastarfsemi:

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi jókst AUC fyrir olmesartan við jafnvægi um 62%, 82% og 179% hjá þeim sem voru með vægt skerta nýrnastarfsemi, í meðallagi skerta nýrnastarfsemi og alvarlega skerta nýrnastarfsemi, tilgreint í sömu röð, samanborið við heilbrigða einstaklinga (sjá kafla 4.2 og 4.4). Lyfjahlvörf olmesartanmedoxomils hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum sem gangast undir blóðskilun.

Amlódipín er að verulegu leyti umbrotið í óvirk umbrotsefni. Tíu prósent af efninu eru skilin út óbreytt í þvagi. Breytingar á amlódipínþéttni í plasma tengjast ekki stigi skerðingar á nýrnastarfsemi. Gefa má þessum sjúklingum amlódipín í venjulegum skömmtum. Amlódipín er ekki hægt að fjarlægja með skilun.

Helmingunartími hýdróklórtíazíðs lengist hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi:

Eftir inntöku staks skammts voru AUC gildi olmesartans 6% hærri hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og 65% hærri hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi, samanborið við það sem sást hjá heilbrigðum samanburðarhópi.

Hlutfall óbundins olmesartans 2 klst. eftir inntöku var 0,26% hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, 0,34% hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og 0,41% hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi.

Eftir endurtekna skammta hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi, var AUC fyrir olmesartan aftur um 65% stærra að meðaltali en hjá heilbrigðum samanburðarhópi.

C_{max} gildi fyrir olmesartan voru að meðaltali svipuð hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi og heilbrigðum einstaklingum. Olmesartanmedoxomil hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Mjög takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun amlódipíns hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Úthreinsun amlódipíns minnkar og helmingunartíminn lengist hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi sem leiðir til um 40% - 60% stækkunar á AUC (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahlvörf hýdróklórtíazíðs.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Olmesartanmedoxomil/amlódipín/hýdróklórtíazíð samsetning

Rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum sýndi að samhliðagjöf olmesartanmedoxomils, amlódipíns og hýdróklórtíazíðs hvorki jók neinar af þeim eiturverkunum sem áður hafði verið greint frá vegna virku efnanna, né framkallaði neinar nýjar eiturverkanir og engin samverkandi eiturefnafræðileg verkun kom fram. Ekki hafa verið gerðar neinar viðbótarrannsóknir á stökkbreytandi áhrifum, krabbameinsvaldandi áhrifum eða eiturverkunum á æxlun fyrir Sevikar Comp vegna þess hve öryggi einstakra virkra efna er vel þekkt.

Olmesartanmedoxomil

Í langtímarannsóknnum á eiturverkunum hjá rottum og hundum sýndi olmesartanmedoxomil svipuð áhrif og aðrir AT₁-viðtakablokkar og ACE hemlar: Aukið þvagefni og kreatínín í blóði ; minnkuð hjartaþyngd; lækkun rauðkornagilda (rauðkorn, blóðrauði, blóðkornaskil); vefjafræðileg merki um nýrnaskemmd (endurmyndunarskemmdir (regenerative lesions) í nýrnaþekju, þykkun á grunnhimnu, útvíkkun pípla). Þessar aukaverkanir af völdum lyfjafræðilegrar virkni olmesartanmedoxomils hafa einnig komið fram í forklínískum rannsóknum á öðrum AT₁-viðtakablokkum og ACE hemlum og má draga úr þeim með samhliðagjöf natríumklóríðs.

Eins og við á um aðra AT₁-viðtakablokka jók olmesartanmedoxomil tíðni litningabrota í frumuræktum *in vitro*, en ekki *in vivo*. Heildarupplýsingar úr yfirgrípsmiklum rannsóknum á eiturverkunum á erfðaefni gefa til kynna að mjög ólíklegt sé að olmesartan hafi eiturverkanir á erfðaefni við klíniska notkun.

Olmesartanmedoxomil hafði hvorki krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum né erfðabreyttum (transgenic) músnum.

Í æxlunarrannsóknum á rottum hafði olmesartanmedoxomil ekki áhrif á frjósemi og engin merki voru um vanskapanir. Á sama hátt og hjá öðrum angíótensín-II blokkum lifðu færri ungar eftir gjöf olmesartanmedoxomils og útvíkkun nýrna sást eftir útsetningu mæðra seint á meðgöngu og við brjóstgjöf. Eiturverkanir á fóstur komu ekki fram hjá kanínum.

Amlódipín

Eiturverkun á æxlun

Í rannsóknum á æxlun hjá rottum og músnum hefur orðið vart við seinkun gots, lengingu hriða og minni lifun unga við skammta u.þ.b. 50 sinnum stærri en hámarks ráðlagðan skammt hjá mönnum, í mg/kg.

Skert frjósemi

Engin áhrif sáust á frjósemi hjá rottum sem fengu amlódipín (karldýr í 64 daga og kvendýr í 14 daga fyrir mökun) í skömmtum allt að 10 mg/kg/dag (8 sinnum* hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, 10 mg, sé miðað við mg/m²). Í annarri rannsókn, þar sem karlkyns rottur fengu amlódipín besílat í 30 daga í skömmtum sambærilegum við skammta hjá mönnum í mg/kg, varð vart við lækkuð gildi eggbússtýrihormóns (follicle-stimulating hormone, FSH) og testósteróns í plasma, auk minnkaðrar þéttni sáðfrumna og minni fjölda þroskaðra sáðfrumna og Sertoli frumna.

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Engin merki sáust um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músnum sem fengu amlódipín í fæðu í tvö ár í styrk sem dugði til að gefa dagsskammta sem námu 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag.

Hæsti styrkurinn (sem hjá músnum var svipaður og hámarks ráðlagður klínískur skammtur, 10 mg sé miðað við mg/m², en hjá rottum tvisvar sinnum* stærri) var nálægt hæsta skammti sem þoldist hjá músnum, en ekki hjá rottum.

Í rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum komu ekki í ljós nein áhrif sem tengdust lyfinu, hvorki á gen né litninga.

*Miðað við að líkamsþyngd sjúklings sé 50 kg

Hýdróklórtíazíð

Í rannsóknum með hýdróklórtíazíði hafa komið fram tvíráðar vísbendingar um eiturverkanir á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrif í sumum tilraunálíkönnum.

Veruleg reynsla af notkun hýdróklórtíaziðs hjá mönnum hefur hins vegar ekki sýnt fram á tengsl á milli notkunar þess og fjölgunar æxla.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

- Forhleypt maíssterkja
- Kísilblandaður örkrystallaður sellulósi (örkrystallaður sellulósi og vatnsfrí kísilkvoða)
- Natríumkroskarmellósi
- Magnesíumsterat

Filmuhúð

- Pólývínýlalkóhól
- Makrógól 3350
- Talkúm
- Títantvíoxíð (E 171)
- Gult járn (III) oxíð (E 172)
- Rautt járn (III) oxíð (E 172) (aðeins 20/5/12,5, 40/10/12,5, 40/10/25 filmuhúðaðar töflur)
- Svart járn (II, III) oxíð (E 172) (aðeins 20/5/12,5 filmuhúðaðar töflur)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Lagskipt pólýamíð/ál/pólývínýlklóríð/álþynna.

Pakkningar með 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 10 x 28 og 10 x 30 filmuhúðuðum töflum.

Pakkningar með rifgötuðum stakskammta þynnum með 10, 50 og 500 filmuhúðuðum töflum.

30 ml HDPE-glös með pólýprópýlenloki með barnaöryggi, fóðruð með innra innsigli og þurrktöflu úr kísilhlaupi.

Pakkningar með 7 og 30 filmuhúðuðum töflum.

60 ml HDPE-glös með pólýprópýlenloki með barnaöryggi, fóðruð með innra innsigli og þurrktöflu úr kísilhlaupi.

Pakkningar með 90 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Sevikar Comp 20 mg/5 mg/12,5 mg: IS/1/10/056/01
Sevikar Comp 40 mg/5 mg/12,5 mg: IS/1/10/056/02
Sevikar Comp 40 mg/10 mg/12,5 mg: IS/1/10/056/03
Sevikar Comp 40 mg/5 mg/25 mg: IS/1/10/056/04
Sevikar Comp 40 mg/10 mg/25 mg: IS/1/10/056/05

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. febrúar 2011.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. nóvember 2015.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

1. mars 2022