

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SEVİKAR 40/10 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Olmesartan medoksomil 40 mg

Amlodipin (amlodipin besilat olarak) 10 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Bir yüzünde C77 yazılı, kahverengimsi kırmızı, yuvarlak film tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyon tedavisi; olmesartan ya da amlodipin monoterapisi ile kan basıncı yeterli düzeyde düşürülemeyen hastalarda endikedir (bkz. bölüm 4.2).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde

SEVİKAR 40/10 mg, SEVİKAR 40/5 mg ile kan basıncı yeterli düzeyde düşürülemeyen hastalarda uygulanabilir.

Bileşenlerin monoterapi için kullanılan dozlarının basamaklı titrasyonu, sabit kombinasyona geçmeden önce önerilir. Klinik olarak uygun olduğunda, monoterapiden sabit kombinasyona doğrudan geçiş düşünülebilir.

Ayrı tabletlerden olmesartan medoksomil ve amlodipin alan hastalara kolaylık için, aynı bileşen dozlarını içeren SEVİKAR tabletlere geçiş yaptırılabilir.

SEVİKAR, günde bir kez yemekle birlikte veya öğünler arasında alınır.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Tabletler yeterli miktarda sıvı ile yutularak alınır (örn. bir bardak su).

Tabletler çiğnenmemelidir ve her gün aynı zamanda alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği (kreatin klerensi 20-60 mL/dak) olan hastalardaki maksimum olmesartan medoksomil dozu, bu hasta grubunda daha yüksek dozların sınırlı deneyiminden dolayı, günde bir kez 20 mg olmesartan medoksomil düzeyindedir. Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 20 mL/dak) olan hastalarda SEVİKAR kullanımı önerilmemektedir (4.4 ve 5.2'ye bakınız).

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda potasyum ve kreatinin seviyelerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Karaciğer yetmezliği:

SEVİKAR hafif ile orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli olarak kullanılmalıdır (4.4 ve 5.2'ye bakınız).

Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda, günde bir kez 10 mg olmesartan medoksomil başlangıç dozu önerilir ve maksimum doz günde bir kez 20 mg'ı geçmemelidir. Diüretikler ve/veya diğer antihipertansif ilaçlardan alan ve hepatik bozukluğu bulunan hastalarda, kan basıncı ve böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi tavsiye edilir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda olmesartan medoksomil kullanımı ile ilgili deneyim yoktur (4.3'e bakınız).

Tüm kalsiyum antagonistlerinde olduğu gibi amlodipinin de yarı ömrü, karaciğer fonksiyonu bozulmuş hastalarda uzamıştır ve doz önerileri belirlenmemiştir. SEVİKAR bundan dolayı bu hastalarda dikkatli olarak uygulanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşından küçük çocuklar ve adolesanlarda SEVİKAR'ın etkinlik ve güvenliliği değerlendirilmemiştir. Bu hasta grubu için veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon: (65 yaş ve üzeri)

Yaşlı hastalar için önerilen dozun değiştirilmesine genellikle ihtiyaç duyulmaz (bkz. bölüm 5.2).

Eğer 40 mg olmesartan medoksomil günlük maksimum dozuna çıkmaya ihtiyaç duyulursa, doz artışı dikkatli bir şekilde yapılmalı ve kan basıncı yakından takip edilmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelerin, dihidropiridin türevlerinin ve diğer yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz. bölüm 6.1).
- Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesteri (bkz. bölüm 4.4 ve 4.6).
- Şiddetli karaciğer yetmezliği ve biliyer obstrüksiyon (bkz. bölüm 5.2).

Amlodipin bileşeninden dolayı SEVİKAR aşağıdaki durumlarda da kontrendikedir:

- şiddetli hipotansiyon.
- şok (kardiyojenik şok da dahil olmak üzere).
- sol ventrikül çıkışının tıkanıklığı (örn. ileri derecede aortu stenozu).
- akut miyokardiyal enfarktüs sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliği

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipovolemi veya sodyum azalması olan hastalar:

Etkin diüretik tedavisi, diyet ile alınan tuzun kısıtlanması, ishal veya kusma aracılığıyla volüm ve/veya sodyum azalması olan hastalarda özellikle ilk doz sonrası semptomatik hipotansiyon gelişebilir. SEVİKAR uygulamasından önce bu durumun düzeltilmesi veya yakın tıbbi takip tedavinin başlangıcında önerilir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin stimülasyonu ile bağlantılı diğer durumlar:

Vasküler tonüsü ve renal fonksiyonu ağırlıklı olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivitesi üzerine dayanan hastalarda (örn. ciddi konjestif kalp yetmezliği veya renal arter stenozu gibi altta yatan bir renal hastalığı olan hastalar) anjiyotensin II reseptör antagonistleri gibi bu sistemi etkileyen diğer ilaçlar ile tedavi, akut hipotansiyon, azotemi, oligüri veya nadiren akut renal yetmezlik ile ilişkilendirilmiştir.

Renovasküler hipertansiyon:

Bilateral renal arter stenozu veya fonksiyon gören tek böbreğinin arterinde stenozu olan hastalar renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen ilaçlar ile tedavi edildiğinde, ciddi hipotansiyon ve renal yetmezlik riskinde artış vardır.

Renal yetmezlik ve böbrek transplantasyonu:

SEVİKAR renal fonksiyonu bozulmuş hastalarda kullanıldığında serum potasyum ve kreatinin seviyelerinin periyodik olarak izlenmesi önerilir. SEVİKAR'ın kullanımı ciddi renal yetmezliği olan hastalarda önerilmez (kreatinin klerensi < 20 mL/dak) (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2). Yakın zamanda böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda veya son-dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 12 mL/dak) SEVİKAR kullanımı ile ilgili deneyim yoktur.

Hepatik yetmezlik:

Amlodipin ve olmesartan medoksomile maruziyet, hepatik yetmezliği olan hastalarda artmıştır (bkz. bölüm 5.2). Hafif ile orta derecede hepatik yetmezliği olan hastalarda SEVİKAR uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Orta derecede yetmezliği olan hastalarda olmesartan medoksomil dozu 20 mg'ı geçmemelidir (bkz. bölüm 4.2). SEVİKAR'ın kullanımı ciddi hepatik yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Hiperkalemi:

Özellikle renal yetmezlik ve/veya kalp yetmezliği bulunması durumunda, diğer anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve ADE inhibitörleri ile olduğu gibi, tedavi süresince hiperkalemi gelişebilir (bkz. bölüm 4.5). Risk altındaki hastalarda serum potasyum seviyelerinin yakından izlenmesi önerilir.

Eş zamanlı olarak potasyum takviyesi, potasyum-tutucu diüretikler, potasyum içeren tuzlar veya potasyum seviyelerini arttırabilen diğer ilaçların (heparin vb.) kullanımında dikkatli kullanım ve potasyum seviyelerinin sık olarak izlenmesi gerekir.

Lityum:

Diğer anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile olduğu gibi, SEVİKAR ve lityumun eş zamanlı kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.5).

Aort kapağı veya mitral kapak stenozu; obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:
SEVİKAR'ın amlodipin bileşeninden dolayı, tüm diğer vazodilatörler ile olduğu gibi, aort kapağı veya mitral kapak stenozu veya obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati bulunan hastalarda özellikle dikkatli kullanım gereklidir.

Primer aldosteronizm:

Primer aldosteronizm bulunan hastalar genellikle renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonu aracılığıyla etki eden antihipertansif ilaçlara yanıt vermeyecektir. Bu nedenle SEVİKAR'ın bu hasta grubunda kullanımı önerilmez.

Kalp yetmezliği:

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin inhibisyonunun bir sonucu olarak duyarlı bireylerde renal fonksiyonda değişiklikler beklenebilir. Renal fonksiyonu renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivitesine dayanabilen ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve anjiyotensin-reseptör antagonistleri ile tedavi, oligüri ve/veya ilerleyen azotemi ve (nadiren) akut renal yetmezlik ve/veya ölüm ile ilişkilendirilir.

İskemik olmayan etiyojiye bağlı NHYA III ve IV kalp yetmezliği olan hastalarda amlodipinin bir uzun-dönem, plasebo kontrollü çalışmasında (PRAISE-2) plaseboya kıyasla kalp yetmezliğinde kötüleşme insidansında anlamlı fark olmamasına rağmen, amlodipin pulmoner ödem bildiriminde artış ile ilişkilendirilmiştir. (bkz. bölüm 5.1).

Etnik farklılıklar:

Tüm diğer anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile olduğu gibi, SEVİKAR'ın kan basıncı düşürücü etkisi siyah ırktan hastalarda siyah olmayan hastalara kıyasla, muhtemelen siyah hipertansif popülasyonda düşük-renin durumunun daha yüksek prevalansından ötürü olmak üzere daha düşük olabilir.

Yaşlı hastalar:

Yaşlı hastalarda doz artırımları dikkatle yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Gebelik:

Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedaviye gebelik süresince başlanmamalıdır. Anjiyotensin II reseptör antagonist tedavisine devam etmenin gerekli olduğu düşünülmüyorsa, gebelik planlayan hastalarda gebelikte kullanım açısından kanıtlanmış güvenilirlik profiline sahip alternatif anti-hipertansif tedavilere geçilmelidir. Gebelik tanısı konduğunda anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedavi derhal durdurulmalıdır ve eğer uygunsa alternatif tedavi başlatılmalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.6).

Diğer:

Antihipertansif ilaçların hepsinde olduğu gibi, iskemik kalp hastalığı veya iskemik serebrovasküler hastalığı olan hastalarda aşırı kan basıncı azalması, miyokard infarktüsü veya inme ile sonuçlanabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

SEVİKAR kombinasyonu ile ilgili bağlantılı etkileşimler:

Eş zamanlı kullanımı dikkat gerektirenler

Diğer antihipertansif ilaçlar:

SEVİKAR'ın kan basıncını düşürücü etkisi, diğer antihipertansif ilaçların (örn. alfa blokörler, diüretikler) eş zamanlı kullanımı ile artabilir.

Olmesartan medoksomil ile bağlantılı etkileşimler:

Eş zamanlı kullanımı önerilmeyenler

Potasyum düzeylerini etkileyen ilaçlar:

Potasyum-tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri, potasyum içeren tuzlar veya serum potasyum seviyelerini arttırabilen diğer ilaçların (örn. Heparin, ADE inhibitörleri) eş zamanlı kullanımı serum potasyum düzeyinde artışa yol açabilir (bkz. bölüm 4.4). Eğer potasyum seviyelerini etkileyen ilaçlar SEVİKAR ile birlikte reçetelenecekse potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilir.

Lityum:

Lityumun ADE ile ve nadiren olmak üzere anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile eş zamanlı olarak uygulanması durumunda serum lityum konsantrasyonlarında geriye döndürülebilir artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Bu nedenle SEVİKAR ve lityumun eş zamanlı kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.4). SEVİKAR ve lityumun eşzamanlı kullanımı gerekliyse serum lityum seviyelerinin dikkatli olarak izlenmesi önerilir.

Eş zamanlı kullanımı dikkat gerektirenler

Selektif COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilik asit (> 3 g/gün) ve selektif olmayan NSAİİ içeren non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler):

Anjiyotensin II reseptör antagonistleri NSAİİ'ler ile eş zamanlı olarak uygulandığında antihipertansif etkide azalma gerçekleşebilir. Ayrıca anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve NSAİİ'lerin eş zamanlı kullanımı renal fonksiyonun kötüleşme riskini arttırabilir ve serum potasyum düzeyinde artışa yol açabilir. Bu nedenle böyle bir eş zamanlı tedavinin başlangıcında renal fonksiyonun izlenmesi ve bunun yanında hastanın yeterli düzeyde sıvı takviyesi önerilir.

Ek bilgi

Antiasid (alüminyum magnezyum hidroksit) ile tedavi sonrası, olmesartanın biyoyararlanımında düşük miktarda azalma gözlenmiştir.

Olmesartan medoksomil, varfarinin farmakokinetik veya farmakodinamik özellikleri veya digoksinin farmakokinetik özellikleri üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir.

Olmesartan medoksomil ile pravastatinin birlikte uygulanması, sağlıklı deneklerde her iki bileşenin farmakokinetik özellikleri üzerinde klinik olarak anlamlı etki göstermemiştir.

Olmesartan, insan sitokrom P450 enzimleri 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4 üzerinde *in vitro* ortamda klinik olarak anlamlı bir inhibitör etki göstermemiştir. Sıçan sitokrom P450 aktiviteleri üzerinde de etki göstermemiştir veya bu etkileri çok düşük düzeyde olmuştur. Olmesartan ve yukarıdaki P450 enzimleri tarafından metabolize edilen ilaçlar arasında, klinik olarak anlamlı etkileşimler beklenmez.

Amlodipin ile bağlantılı etkileşimler:

Diğer ilaçların amlodipin üzerindeki etkisi

CYP3A4 inhibitörleri:

CYP3A4 inhibitörleri olan eritromisinin genç hastalarda ve diltiazemin yaşlı hastalarda kullanımı, amlodipinin plazma konsantrasyonlarında sırasıyla %22 ve %50 oranında artışlara neden olmuştur. Ancak bu bulgunun klinik önemi net değildir. Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin (örn. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) amlodipinin plazma konsantrasyonlarını diltiazemden daha fazla artırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Amlodipinin CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanılması durumunda dikkatli olunmalıdır. Bununla beraber, bu etkileşimle ilgili bir advers etki bildirilmemiştir.

CYP3A4 indükleyicileri:

CYP3A4 indükleyicilerinin amlodipin üzerindeki etkileri ile ilgili bir veri bulunmamaktadır. Amlodipinin CYP3A4 indükleyicileri (örn. rifampisin, hipericum perforatum) ile birlikte kullanılması, amlodipin'in plazma konsantrasyonlarında düşmeye neden olabilir. Birlikte kullanılması durumunda dikkatli olunmalıdır.

Klinik etkileşim çalışmalarında, greyfurt suyu, simetidin, alüminyum / magnezyum (antiasit) ve sildenafilin amlodipinin farmakokinetiğini etkilemediği görülmüştür.

Amlodipinin diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

Amlodipinin kan basıncını düşürücü etkisi, diğer ilaçların kan basıncını düşürücü etkilerine eklenir.

Klinik etkileşim çalışmalarında, amlodipinin atorvastatin, digoksin, etanol (alkol), varfarin veya sikloproprinin farmakokinetikleri üzerinde bir etki göstermediği görülmüştür.

Amlodipinin laboratuvar parametreleri üzerinde bir etkisi yoktur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: ilk trimester C, ikinci ve üçüncü trimester D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Planlı bir hamilelikten önce, uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Gebelik dönemi

Gebe hastalarda SEVİKAR kullanımı hakkında veri yoktur. Hayvan üreme toksisitesi çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Olmesartan medoksomil (SEVİKAR'ın etkin maddesi)

Anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin gebeliğin ilk trimesteri süresince kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.4). Anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin kullanımı, gebeliğin 2. ve 3. trimesterleri süresince kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebeliğin ilk trimesteri süresince ADE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörlerine maruziyeti takiben teratojenisite riskine ilişkin epidemiyolojik kanıt kesin değildir; ancak riskte küçük bir artış göz ardı edilemez. Anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin riski ile ilgili kontrollü epidemiyolojik veri olmasa da bu ilaç sınıfı için de benzer riskler ortaya çıkabilir. Anjiyotensin II reseptör antagonist tedavisine devam etmenin gerekli olduğu düşünülmüyorsa, gebelik planlayan hastalarda gebelikte kullanım açısından kanıtlanmış güvenilirlik profiline sahip alternatif anti-hipertansif tedavilere geçilmelidir. Gebelik tanısı konduğunda anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedavi derhal durdurulmalıdır ve eğer uygunsa alternatif tedavi başlatılmalıdır.

İkinci ve üçüncü trimesterler süresince anjiyotensin II reseptör antagonist ilaç tedavisi maruziyetinin insan fetotoksitesisi (azalmış renal fonksiyon, oligohidramniyoz, kafatası kemikleşmesinin gecikmesi) ve neonatal toksisiteye (renal yetmezlik, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olduğu bilinmektedir (bkz. bölüm 5.3).

Anjiyotensin II reseptör antagonistlerine maruziyetin ikinci trimesterden sonra gerçekleşmesi durumunda renal fonksiyon ve kafatasının ultrason incelemeleri önerilir. Anneleri anjiyotensin II reseptör antagonistleri almış olan yenidoğanlar hipotansiyon açısından yakından izlenmelidir (bölüm 4.3 ve 4.4'e bakınız).

Amlodipin (SEVİKAR'ın etkin maddesi)

Maruziyet bulunan sınırlı sayıdaki gebelikler, amlodipin ve diğer kalsiyum reseptör antagonistlerinin fetusun sağlığı üzerine zararlı bir etkiye sahip olduğunu göstermemektedir. Ancak uzamış bir doğum riski olabilir.

Sonuç olarak SEVİKAR gebeliğin ilk trimesteri süresince önerilmez ve gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterleri süresince kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4). Gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi (bkz. bölüm 4.3)

Olmesartan emziren sıçanların sütüne geçer. Ancak olmesartanın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Amlodipinin süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Dihidropiridin tipi benzer kalsiyum kanal blokörleri süte geçer. Emzirme sırasında olmesartan ve amlodipin kullanımı üzerine bir veri olmadığından, bu dönemde SEVİKAR kullanımı önerilmemektedir ve özellikle yeni doğanlar veya prematüre bebeklerin anne sütüyle beslenmesi süresince, laktasyonda kullanım ile ilgili daha iyi güvenilirlik profillerine sahip alternatif tedaviler tercih edilir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Klinik ya da klinik dışı üreme yeteneği üzerine çalışmalar mevcut değildir. Bu konularda hastalar uyarılmalıdır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SEVİKAR araç veya makine kullanımı becerisi üzerine hafif veya orta düzeyde etki gösterebilir. Antihipertansif tedavi alan hastalarda, bazen reaksiyon becerisini etkileyebilen baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı veya bitkinlik ortaya çıkabilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

SEVİKAR tedavisi sırasında en sık bildirilen advers reaksiyonlar periferik ödem (%11.3), baş ağrısı (%5.3) ve baş dönmesidir (%4.5).

Klinik çalışmalar, onay sonrası güvenilirlik çalışmaları ve spontan raporlarda SEVİKAR kullanımı ile ilişkili advers reaksiyonlar ve içerdiği etkin maddeler olan olmesartan medoksomil ve amlodipinin bilinen güvenilirlik profillerine dayalı advers reaksiyonları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Aşağıdaki terminolojik terimler istenmeyen etkilerin oluşumunu sınıflandırmak için kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

| MedDRA Organ Sistem Sınıfı | Advers reaksiyonlar | Sıklık | | |
|--------------------------------------|--|-----------------------------------|----------------|--|
| | | Olmesartan/Amlodipin kombinasyonu | Olmesartan | Amlodipin |
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları | Lökositopeni | | | Çok seyrek |
| | Trombositopeni | | Yaygın olmayan | Çok seyrek |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları | Alerjik reaksiyonlar / İlaça aşırı duyarlılık | Seyrek | | Çok seyrek |
| | Anafilaktik reaksiyon | | Yaygın olmayan | |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | Hiperglisemi | | | Çok seyrek |
| | Hiperkalemi | Yaygın olmayan | Seyrek | |
| | Hipertrigliseridemi | | Yaygın | |
| | Hiperürisemi | | Yaygın | |
| Psikiyatrik hastalıklar | Konfüzyon | | | Seyrek |
| | Depresyon | | | Yaygın olmayan |
| | Uykusuzluk | | | Yaygın olmayan |
| | Huzursuzluk | | | Yaygın olmayan |
| | Libidoda düşme | Yaygın olmayan | | |
| | Ruh hali değişiklikleri (anksiyete de dahil olmak üzere) | | | Yaygın olmayan |
| Sinir sistemi hastalıkları | Baş dönmesi | Yaygın | Yaygın | Yaygın |
| | Disguzi | | | Yaygın olmayan |
| | Baş ağrısı | Yaygın | Yaygın | Yaygın (özellikle tedavinin başlangıcında) |
| | Hipertoni | | | Çok seyrek |
| | Hipoestezi | Yaygın olmayan | | Yaygın olmayan |
| | Letarji | Yaygın olmayan | | |
| | Parestezi | Yaygın olmayan | | Yaygın olmayan |
| | Periferik nöropati | | | Çok seyrek |
| | Postural baş dönmesi | Yaygın olmayan | | |
| Uyku bozuklukları | | | Yaygın olmayan | |

| | | | | |
|--|---|----------------|----------------|---|
| | Uyku hali | | | Yaygın |
| | Senkop | Seyrek | | Yaygın olmayan |
| | Tremor | | | Yaygın olmayan |
| Göz hastalıkları | Görme bozuklukları (diplopi de dahil olmak üzere) | | | Yaygın olmayan |
| Kulak ve iç kulak hastalıklar | Kulak çınlaması | | | Yaygın olmayan |
| | Vertigo | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan | |
| Kardiyak hastalıklar | Anjina pektoris | | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan (anjina pektoris alevlenmeleri de dahil olmak üzere) |
| | Aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon dahil olmak üzere) | | | Çok seyrek |
| | Miyokardiyal enfarktüs | | | Çok seyrek |
| | Palpitasyonlar | Yaygın olmayan | | Yaygın olmayan |
| | Taşikardi | Yaygın olmayan | | |
| Vasküler hastalıklar | Hipotansiyon | Yaygın olmayan | Seyrek | Yaygın olmayan |
| | Ortostatik hipotansiyon | Yaygın olmayan | | |
| | Ateş basması | Seyrek | | Yaygın |
| | Vaskülit | | | Çok seyrek |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar | Bronşit | | Yaygın | |
| | Öksürük | Yaygın olmayan | Yaygın | Çok seyrek |
| | Dispne | Yaygın olmayan | | Yaygın olmayan |
| | Farenjit | | Yaygın | |
| | Rinit | | Yaygın | Yaygın olmayan |
| Gastrointestinal hastalıklar | Karın ağrısı | | Yaygın | Yaygın |
| | Barsak alışkanlıklarında değişiklik (diyare ve konstipasyon dahil) | | | Yaygın olmayan |

| | | | | |
|-----------------------------------|------------------------------|----------------|----------------|---|
| | olmak üzere) | | | |
| | Konstipasyon | Yaygın olmayan | | |
| | Diyare | Yaygın olmayan | Yaygın | |
| | Ağız kuruluğu | Yaygın olmayan | | Yaygın olmayan |
| | Dispepsi | Yaygın olmayan | Yaygın | Yaygın olmayan |
| | Gastrit | | | Çok seyrek |
| | Gastroenterit | | Yaygın | |
| | Jinjival hiperplazi | | | Çok seyrek |
| | Bulanti | Yaygın olmayan | Yaygın | Yaygın |
| | Pankreatit | | | Çok seyrek |
| | Üst karın ağrısı | Yaygın olmayan | | |
| | Kusma | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| Hepato-biliyer hastalıklar | Karaciğer enzimlerinde artma | | Yaygın | Çok seyrek (genellikle kolestazla uyumlu) |
| | Hepatit | | | Çok seyrek |
| | Sarılık | | | Çok seyrek |
| Deri ve derialtı doku hastalıklar | Alopesi | | | Yaygın olmayan |
| | Anjiyonörotik ödem | | Seyrek | Çok seyrek |
| | Alerjik dermatit | | Yaygın olmayan | |
| | Eritema multiforme | | | Çok seyrek |
| | Eksantem | | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| | Eksfoliyatif dermatit | | | Çok seyrek |
| | Hiperhidroz | | | Yaygın olmayan |
| | Fotosensitivite | | | Çok seyrek |
| | Kaşıntı | | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| | Purpura | | | Yaygın olmayan |
| | Quincke ödemi | | | Çok seyrek |
| | Deri döküntüleri | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| | Deride renk değişimi | | | Yaygın olmayan |
| | Stevens-Johnson sendromu | | | Çok seyrek |

| | | | | |
|---|--------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| | Ürtiker | Seyrek | Yaygın olmayan | Çok seyrek |
| Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları | Ayak bileklerinde şişme | | | Yaygın |
| | Artralji | | | Yaygın olmayan |
| | Artrit | | Yaygın | |
| | Sırt ağrısı | Yaygın olmayan | Yaygın | Yaygın olmayan |
| | Kas spazmı | Yaygın olmayan | Seyrek | Yaygın olmayan |
| | Miyalji | | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| | Ekstremitelerde ağrı | Yaygın olmayan | | |
| | İskelet ağrısı | | Yaygın | |
| Böbrek ve idrar yolu hastalıkları | Akut böbrek yetmezliği | | Seyrek | |
| | Hematüri | | Yaygın | |
| | İdrar yapma sıklığında artış | | | Yaygın olmayan |
| | İşeme bozuklukları | | | Yaygın olmayan |
| | Noktüri | | | Yaygın olmayan |
| | Pollaküri | Yaygın olmayan | | |
| | Böbrek yetmezliği | | Seyrek | |
| | İdrar yolu enfeksiyonu | | Yaygın | |
| Üreme sistemi ve meme bozuklukları | Eretil disfonksiyon / impotans | Yaygın olmayan | | Yaygın olmayan |
| | Jinekomasti | | | Yaygın olmayan |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Asteni | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| | Göğüs ağrısı | | Yaygın | Yaygın olmayan |
| | Yüzde ödem | Seyrek | Yaygın olmayan | |
| | Bitkinlik | Yaygın | Yaygın | Yaygın |
| | Grip benzeri semptomlar | | Yaygın | |
| | Letarji | | Seyrek | |
| | Kırgınlık | | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| | Ödem | Yaygın | | Yaygın |

| | | | | |
|--------------|--|----------------|--------|----------------|
| | Ağrı | | Yaygın | Yaygın olmayan |
| | Periferik ödem | Yaygın | Yaygın | |
| | Gode bırakan ödem | Yaygın | | |
| Araştırmalar | Kan kreatinin seviyesinde artma | Yaygın olmayan | Seyrek | |
| | Kan kreatin fosfokinaz seviyesinde artma | | Yaygın | |
| | Kan potasyum seviyesinde azalma | Yaygın olmayan | | |
| | Kan üre seviyesinde artma | | Yaygın | |
| | Kan ürik asit seviyesinde artma | Yaygın olmayan | | |
| | Gama glutamil transferaz seviyesinde artma | Yaygın olmayan | | |
| | Vücut ağırlığında azalma | | | Yaygın olmayan |
| | Vücut ağırlığında artma | | | Yaygın olmayan |

Anjiyotensin II reseptör blokörlerinin alımıyla geçici olarak ilişkili bir rabdomiyoliz vakası bildirilmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

SEVİKAR'ın aşırı dozda kullanımıyla ilgili deneyim yoktur. Olmesartan medoksomil aşırı dozunun en olası etkileri hipotansiyon ve taşikardidir. Eğer parasempatetik (vagal) uyarı gelişmişse bradikardi ile karşılaşılabilir. Amlodipinin aşırı dozunun aşırı periferik vazodilatasyon ile belirgin hipotansiyon ve muhtemelen bir refleks taşikardiye neden olması beklenebilir. Ölümle sonuçlanan şoku da içeren veya buna varan düzeylerde belirgin ve potansiyel olarak uzamış sistemik hipotansiyon bildirilmiştir.

Tedavi:

Eğer ilaç yakın zamanda alınmışsa gastrik lavaj düşünülebilir. Sağlıklı deneklerde amlodipinin alımından hemen sonra veya 2 saat sonrasına kadar aktif kömür uygulamasının amlodipin emilimini önemli derecede azalttığı gösterilmiştir.

SEVİKAR'ın aşırı dozuna bağlı olarak görülen klinik olarak anlamlı hipotansiyon, kalp ve akciğer fonksiyonunun yakından izlenmesi, ekstremiteletin vücut seviyesinden yukarı kaldırılması, dolaşan sıvı hacmi ve idrar çıkışına dikkat edilmesi de dahil olmak üzere aktif kardiyovasküler sistem desteği gerektirir.

Vasküler tonüsü ve kan basıncını düzeltmek amacıyla kullanımı için kontrendikasyon olmaması şartıyla bir vazokonstriktör ilaç faydalı olabilir. İntravenöz kalsiyum glukonat, kalsiyum kanal blokör etkilerinin geriye döndürülmesinde faydalı olabilir.

Amlodipin proteinlere yüksek düzeyde bağlandığından diyalizden fayda sağlama ihtimali düşüktür. Olmesartanın diyaliz edilebilme durumu bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve kalsiyum kanal blokörleri

ATC kodu C09DB02.

Etki mekanizması

SEVİKAR anjiyotensin II reseptör antagonisti olan olmesartan medoksomil ve kalsiyum kanal blokörü olan amlodipin besilat bileşiklerinin kombinasyonudur. Bu etkin maddelerin kombinasyonu, her bir bileşenin tek başına sahip olduğundan daha fazla düzeyde kan basıncı düşüşü sağlayan aditif bir antihipertansif etkiye sahiptir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Sekiz hafta süreli, çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü, faktöriyel tasarımlı, 1940 hastanın katıldığı bir çalışmada (%71 beyaz ırk ve %29 beyaz ırktan değil), SEVİKAR'ın kombinasyon dozlarının hepsinde uygulanan kombinasyon tedavisi diyastolik ve sistolik kan basınçlarında monoterapi bileşenlerine kıyasla anlamlı olarak daha fazla düşüş sağlamıştır. Sistolik/diyastolik kan basıncındaki ortalama değişim doza bağlıdır: -24/ -14 mmHg (20/5 mg kombinasyonu), -25/ -16 mmHg (40/5 mg kombinasyonu) ve -30/ -19 mmHg (40/10 mg kombinasyonu).

SEVİKAR 40 mg/5 mg, oturur pozisyondaki sistolik/diyastolik kan basıncını SEVİKAR 20 mg/5 mg'dan 2.5/1.7 mmHg daha fazla düşürmüştür. Benzer şekilde SEVİKAR 40 mg/10 mg oturur pozisyondaki sistolik/diyastolik kan basıncını SEVİKAR 40 mg/5 mg'dan 4.7/3.5 mmHg daha fazla düşürmüştür.

Hedeflenen kan basıncına (diyabetik olmayan hastalar için < 140/90 mmHg ve diyabetik hastalar için < 130/80 mmHg) ulaşan hastaların oranı SEVİKAR 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg ve 40 mg/10 mg için sırasıyla %42.5, %51.0 ve %49.1 olmuştur.

SEVİKAR'ın antihipertansif etkisinin çoğunluğu genellikle tedavinin ilk 2 haftasında elde edilmiştir.

İkinci bir çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü çalışmada, 8 hafta süreyle 20 mg olmesartan medoksomil monoterapisi ile kan basıncı yeterli olarak kontrol altına alınamamış beyaz ırktan hastalarda tedaviye amlodipin eklenmesinin etkinliği değerlendirilmiştir.

Sadece 20 mg olmesartan medoksomil almaya devam eden hastalarda sistolik/diyastolik kan basıncı, ilave 8 haftalık tedavi ile -10.6/ -7.8 mmHg düzeyinde azalmıştır. Sekiz hafta için 5 mg amlodipin eklenmesi sistolik/diyastolik kan basıncında 16.2/ 10.6 mmHg düzeyinde bir azalma ile sonuçlanmıştır (p = 0.0006).

Kan basıncı hedefine (diyabetik olmayan hastalar için < 140/90 mmHg ve diyabetik hastalar için < 130/80 mmHg) ulaşan hastaların oranı 20/5 mg kombinasyonu için %44.5 iken 20 mg olmesartan medoksomil için %28.5'dir.

Ayrı bir çalışmada, 8 hafta süreyle 5 mg amlodipin monoterapisi ile kan basınçları yeterli olarak kontrol altına alınamayan beyaz ırktan hastalarda olmesartan medoksomilin çeşitli dozlarının tedaviye eklenmesi değerlendirilmiştir. Sadece 5 mg amlodipin almaya devam eden hastalarda sistolik/diyastolik kan basıncı ilave bir 8 hafta sonrasında -9.9/ -5.7 mmHg düzeyinde azalmıştır. 20 mg olmesartan medoksomil eklenmesi sistolik/diyastolik kan basıncında 15.3/ 9.3 mmHg düzeyinde azalma ve 40 mg olmesartan medoksomil eklenmesi sistolik/diyastolik kan basıncında -16.7/ 9.5 mmHg düzeyinde azalma ile sonuçlanmıştır (p < 0.0001). Kan basıncı hedefine (diyabetik olmayan hastalar için < 140/90 mmHg ve diyabetik hastalar için < 130/80 mmHg) ulaşan hastaların oranı tek başına amlodipin almaya devam eden grup için %29.9, SEVİKAR 20/5 mg için %53.5 ve SEVİKAR 40/5mg için %50.5'dir.

Kontrol altında olmayan hipertansif hastalarda orta dozda SEVİKAR tedavisi ile amlodipin veya olmesartanın en yüksek dozda uygulanan monoterapisinin karşılaştırıldığı randomize veriler mevcut değildir.

Günde bir kez SEVİKAR'ın kan basıncı düşürücü etkisinin, sistolik/diyastolik yanıt için %71 ila %82 vadi-tepe oranları ile, 24 saat doz aralığı ile devam ettiğini doğrulayan üç çalışma gerçekleştirilmiştir ve 24 saat etkinlik ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu ile doğrulanmıştır.

SEVİKAR'ın antihipertansif etkisi farklı yaş ve cinsiyetlerde ve de diyabeti olan ve olmayan hastalar arasında benzerdir.

İki açık etiketli, randomize olmayan uzatma çalışmasında bir yılda hastaların %49-67'sinde SEVİKAR 40/5 mg kullanımının devam eden etkinliği gösterilmiştir.

Olmesartan medoksomil (SEVİKAR'ın etkin maddesi)

SEVİKAR'ın olmesartan medoksomil bileşeni seçici bir anjiyotensin II tip 1 (AT₁) reseptör antagonistidir. Olmesartan medoksomil hızla farmakolojik olarak aktif metabolit olan olmesartana dönüştürülür. Anjiyotensin II, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin primer vazoaktif hormonudur ve hipertansiyonun patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Anjiyotensin II'nin etkileri vazokonstriksiyon, aldosteronun sentez ve salınımının uyarılması, kardiyak stimulasyon ve sodyumun renal reabsorbsiyonudur. Olmesartan, vasküler düz kas ve adrenal bezi içeren dokulardaki AT₁ reseptörlerine anjiyotensin II'nin bağlanmasını bloke ederek vazokonstriktör ve aldosteron salgılayıcı etkilerini bloke eder. Olmesartanın etkisi, anjiyotensin II sentezinin kaynak veya sentezinden bağımsızdır. Olmesartan tarafından

anjyotensin II (AT₁) reseptörlerinin selektif antagonizması, plazma renin seviyeleri ve anjyotensin I ve II konsantrasyonlarında artışlar ve plazma aldosteron konsantrasyonlarında bir miktar azalma ile sonuçlanır.

Hipertansiyonda olmesartan medoksomil arteriyel kan basıncında doza-bağımlı, uzun-etkili bir azalmaya neden olur. İlk doz hipotansiyonu, uzun dönem tedavi sırasında taşiflaksi veya tedavinin aniden kesilmesi sonrası rebound hipertansiyona dair kanıt görülmemiştir.

Hipertansiyonu olan hastalara günde bir kez uygulanmasını takiben olmesartan medoksomil 24 saat doz aralığı boyunca kan basıncında etkili ve düzgün bir azalma sağlar. Aynı toplam günlük dozda günde bir kez doz uygulaması, kan basıncında günde iki kez doz uygulaması gibi benzer azalmalar sağlamıştır.

Devamlı tedavi ile, tedavinin 2. haftasından sonra kan basıncını azaltıcı etkinin önemli bir kısmı görülmesine rağmen, maksimum azalmalara tedavinin başlangıcından 8 hafta sonra ulaşılır.

Olmesartan medoksomilin mortalite ve morbidite üzerine etkisi henüz bilinmemektedir.

Amlodipin (SEVİKAR'ın etkin maddesi)

SEVİKAR'ın amlodipin bileşeni, kalp ve düz kasa potansiyel-bağımlı L-tipi kanallar aracılığıyla kalsiyum iyonlarının hücre zarından içeriye akışını engelleyen bir kalsiyum kanal blokörüdür. Deneysel veriler amlodipinin hem dihidropiridin hem de dihidropiridin olmayan bağlanma bölgelerine bağlandığını göstermektedir. Amlodipin vasküler düz kas hücrelerine, kardiyak kas hücrelerine kıyasla daha fazla etki göstererek nispeten damar seçicidir. Amlodipinin antihipertansif etkisi, periferik direncin ve dolayısıyla kan basıncının azalmasına neden olan, arteriyel düz kas üzerindeki doğrudan bir gevşetici etkiden ileri gelmektedir.

Hipertansif hastalarda amlodipin arteriyel kan basıncında doza-bağımlı, uzun-sürelili bir azalmaya neden olur. Uzun dönem tedavi süresince ilk-doz hipotansiyonu ve taşiflaksi veya tedavinin ani kesilmesi sonrası rebound hipertansiyon kanıtı yoktur.

Hipertansiyonu olan hastalara terapötik dozların uygulamasını takiben amlodipin sırt üstü yatma, oturma ve ayakta durma pozisyonlarında kan basıncında etkili bir azalma sağlar. Amlodipinin kronik kullanımı kalp hızı ve plazma katekolamin düzeyinde anlamlı değişiklikler ile ilişkili değildir. Normal renal fonksiyonu olan hipertansif hastalarda amlodipinin terapötik dozları, renal vasküler direnci azaltır ve filtrasyon fraksiyonu değişimine veya proteinüriye neden olmadan glomerüler filtrasyon hızını ve etkili renal plazma akımını artırır.

Kalp yetmezliği olan hastalarla yapılmış hemodinamik çalışmalar ve NYHA sınıfı II-IV kalp yetmezliği olan hastalarda egzersiz testlerine dayalı klinik çalışmalarda amlodipinin egzersiz toleransı, sol ventrikül ejeksiyonu ve klinik işaretler ve semptomlar ile ölçülen herhangi bir klinik gerilemeye yol açmadığı bulunmuştur.

NYHA sınıf III-IV kalp yetmezliği olan ve digoksin, diüretikler ve ADE inhibitörleri kullanan hastalarla yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada (PRAISE) amlodipinin kalp yetmezliği hastalarında mortalite veya kombine mortalite ve morbidite riskini artırmadığı gösterilmiştir.

Altta yatan iskemik hastalıkla ilgili bir klinik semptomu veya objektif bulgusu olmayan ve sabit dozlarda ADE inhibitörleri, dijitaller ve diüretikler kullanan NYHA sınıf III-IV kalp yetmezliği hastalarında yapılan uzun dönemli plasebo kontrollü izlem çalışmasına (PRAISE-2), amlodipinin toplam kardiyovasküler mortalite üzerinde bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu popülasyonda amlodipin, plaseboya kıyasla kalp yetmezliğinin kötüleşmesi insidansında belirgin bir fark sergilemezken, artan pulmoner ödem raporlarıyla ilişkili bulunmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

SEVİKAR'ın oral alımını takiben olmesartan ve amlodipinin doruk plazma konsantrasyonlarına sırasıyla 1.5-2 saat ve 6-8 saatte ulaşılır. SEVİKAR'dan iki etkin maddenin emiliminin hızı ve miktarı iki bileşiğin ayrı tabletler halinde alımını takiben emilimin hızı ve miktarına eşdeğerdir. Yiyecekler SEVİKAR'dan olmesartan ve amlodipinin biyoyararlanımını etkilemez.

Olmesartan medoksomil (SEVİKAR'ın etkin maddesi)

Emilim:

Olmesartan medoksomil bir önilaçtır. Gastrointestinal sistemden emilimi sırasında barsak mukozasında ve portal kandaki esterazlar aracılığıyla hızlıca aktif metaboliti olan olmesartana çevrilir. Plazma veya dışkıda bozulmamış olmesartan medoksomil veya bozulmamış yan zincir medoksomil türevleri saptanmamıştır. Bir tablet formülasyonundan olmesartanın ortalama mutlak biyoyararlanımı %25.6'dır.

Olmesartan medoksomilin oral doz alımından sonra yaklaşık 2 saat içerisinde olmesartanın ortalama doruk plazma konsantrasyonuna (C_{max}) ulaşılır ve tek oral dozları yaklaşık 80 mg'a arttırma ile olmesartanın plazma konsantrasyonları neredeyse lineer olarak artar.

Yiyeceklerin olmesartanın biyoyararlanımı üzerine minimal etkisi olmuştur ve bu sebeple olmesartan medoksomil yiyeceklerle veya yiyecekler olmaksızın alınabilir.

Olmesartanın farmakokinetik özelliklerinde klinik olarak cinsiyet-ilişkili farklılıklar gözlenmemiştir.

Dağılım:

Olmesartan plazma proteinlerine yüksek derecede (%99.7) bağlanır. Ancak olmesartan ve beraberinde verilen diğer plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan etkin maddelerin arasında klinik olarak anlamlı protein bağlanma yer değişim etkileşim potansiyeli düşüktür (olmesartan medoksomil ve varfarin arasında klinik olarak anlamlı etkileşimin olmaması ile doğrulandığı gibi). Olmesartanın kan hücrelerine bağlanması göz ardı edilebilir. İntravenöz uygulama sonrası ortalama dağılım hacmi düşüktür (16 – 29 L).

Biyotransformasyon:

Olmesartanın total plazma klerensi tipik olarak 1.3 L/s (CV, %19)'tir ve hepatik kan akımına kıyasla nispeten yavaştır (ca 90 L/s).

¹⁴C işaretli olmesartan medoksomilin tek bir oral dozunu takiben uygulanan radyoaktivitenin %10- %16'sı idrarla atılmıştır (büyük çoğunluk doz uygulamasının 24 saat içerisinde) ve kalan geri kazanılan radyoaktivite dışıyla atılmıştır. %25.6'nın sistemik biyoyararlanımına dayanarak, emilen olmesartanın hem renal atılım (yaklaşık %40) hem de hepatobiliyer atılım (yaklaşık %60) ile temizlendiği hesaplanabilir. Geri kazanılan tüm radyoaktivite olmesartan olarak saptanmıştır. Başka anlamlı metabolit saptanmamıştır. Olmesartanın enterohepatik geri kazanımı minimaldir. Olmesartanın büyük bir oranı biliyer yol ile atıldığından dolayı biliyer tıkanıklığı olan hastalarda kullanım kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Eliminasyon:

Çoklu oral doz sonrası olmesartanın terminal eliminasyon yarı ömrü 10 ve 15 saat arasındadır. Kararlı duruma ilk birkaç dozdan sonra erişilir ve tekrarlanan doz uygulamasının 14. gününden sonra ilave birikim açık değildir. Renal klerens yaklaşık olarak 0.5 – 0.7 L/s'dir ve dozdan bağımsızdır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Olmesartanın plazma konsantrasyonları 80 mg'a kadar artan tek oral dozlarla yaklaşık olarak doğrusal bir şekilde artmaktadır.

Amlodipin (SEVİKAR'ın etkin maddesi)

Emilim:

Terapötik dozların oral uygulamasından sonra amlodipin yavaş olarak gastrointestinal sistemden emilir. Amlodipinin emilimi yiyeceklerle birlikte alınmasından etkilenmez. Değişmemiş bileşimin mutlak biyoyararlanımı %64-%80 olarak tahmin edilmiştir.

Dağılım:

Doz plazma seviyelerine doz sonrası 6 ila 12 saatte erişilir. Dağılım hacmi yaklaşık 20 L/kg'dır. Amlodipinin pKa'sı 8.6'dır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı in vitro koşullarda yaklaşık olarak %98'dir.

Biyotransformasyon:

Plazma eliminasyon yarı ömrü 35'den 50 saate değişir. Kararlı-durum plazma seviyelerine 7-8 ardışık günden sonra erişilir. Amlodipin büyük ölçüde inaktif metabolitlerine metabolize edilir.

Eliminasyon:

Yaklaşık %10'u değişmemiş amlodipin formunda olmak üzere uygulanan dozun yaklaşık olarak %60'ı idrarla atılır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Amlodipin, doğrusal farmakokinetik sergiler.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik hastalar (18 yaş altı):

Pediyatrik hastalarda farmakokinetik veri mevcut değildir.

Yaşlılar (65 yaş ve üzeri):

Hipertansif hastalarda, daha genç yaş grubu ile karşılaştırıldığında, kararlı durumdaki olmesartan EAA yaşlı hastalarda (65 – 75 yaş) yaklaşık %35 ve çok yaşlı hastalarda (≥ 75 yaş) yaklaşık % 44 artar (bkz. bölüm 4.2). Bu durum bu hasta grubunda en azından kısmen olmak üzere renal fonksiyonda ortalama bir azalmayla ilgili olabilir. Ancak doz arttırırken dikkat edilmesi gerekse de yaşlı hastalar için önerilen doz rejimi aynıdır.

Amlodipinin pik plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi yaşlı ve genç hastalar arasında benzerdir. Yaşlı hastalarda amlodipin klerensi düşük olma eğilimindedir ve bu EAA ve eliminasyon yarı ömrünün artmasına yol açar. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda EAA ve eliminasyon yarı ömrü bu yaş grubunda beklendiği gibi artmıştır (bkz. bölüm 4.4).

Böbrek yetmezliği:

Renal bozukluğu olan hastalarda kararlı durumdaki olmesartan EAA, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, hafif, orta ve şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda sırasıyla %62, %82 ve %179 artmıştır. (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Amlodipin büyük ölçüde inaktif metabolitlerine metabolize edilir. Maddenin %10'u değişmemiş olarak idrarla atılır. Amlodipinin plazma konsantrasyonlarındaki değişimler renal yetmezliğin derecesi ile ilişkili değildir. Bu hastalarda amlodipin normal dozda uygulanabilir. Amlodipin diyalize edilemez.

Karaciğer yetmezliği:

Tek oral uygulama sonrası olmesartan EAA değerleri, karşılık olan eşleştirilmiş sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, hafif ve orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda sırasıyla %6 ve %65 daha yüksekti. Doz uygulaması sonrası 2. saatte olmesartanın bağlı olmayan kısmı, sağlıklı deneklerde, hafif derecede hepatik bozukluğu olan hastalarda ve orta derecede hepatik bozukluğu olan hastalarda sırasıyla %0.26, %0.34 ve %0.41 oranlarındaydı. Tekrarlanmış doz uygulamasını

takiben orta derecede hepatik bozukluğu olan hastalarda ortalama EAA eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerden yine yaklaşık %65 oranında daha yüksekti. Olmesartan ortalama Cmax değerleri hepatik bozukluğu olanlarda ve sağlıklı deneklerde benzerdi. Olmesartan medoksomil şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda değerlendirilmemiştir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Bozulmuş hepatik fonksiyonu olan hastalarda amlodipin klerensinin azalması ve yarı ömrün uzaması EAA'de yaklaşık %40-%60'lık bir artış ile sonuçlanmıştır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Her maddenin klinik dışı toksisite profiline dayanarak kombinasyonlar için herhangi bir şiddetlenen toksisite beklenmemektedir. Çünkü her maddenin farklı hedefleri vardır (örneğin olmesartan medoksomil için böbrekler, amlodipin için kalp).

Olmesartan medoksomil/ amlodipin'in kombinasyon olarak sıçanlarda ağızdan üç ay boyunca verildiği tekrarlı doz çalışmasında şu değişimler gözlenmiştir: kırmızı kan hücresi sayımı ile ilgili parametrelerde azalmalar ve böbrek değişimleri, bu iki değişim için de olmesartan medoksomil bileşeni ile tetiklenebilir; bağırsaklarda (ileum ve kalın bağırsakda yaygın mukozal kalınlaşma ve luminal dilatasyon), adrenal bezlerde değişiklikler (glomerular kortikal hücrelerde hipertrofi ve fasikuler kortikal hücrelerde vakuolasyon), amlodipin bileşeni ile tetiklenebilen meme bezi kanallarında hipertrofi. Bu değişimler bireysel ajanların daha önceden belirtilmiş olan ve mevcut durumdaki toksisitesi ile veya yeni oluşmuş toksisite ile büyümemiştir. Toksikolojik açıdan sinerjik etkiler gözlenmemiştir.

Olmesartan medoksomil (SEVIKAR'ın etkin maddesi)

Sıçanlar ve köpeklerde yürütülen kronik toksisite çalışmalarında olmesartan medoksomil diğer AT₁ reseptör antagonistleri ve ADE inhibitörlerine benzer etkiler göstermiştir: artmış kan üre (BUN) ve kreatinin düzeyi; kalp ağırlığında azalma; kırmızı hücre parametrelerinde azalma (eritrositler, haemoglobin, hematokrit); renal hasarın histolojik endikasyonları (renal epitelin rejeneratif lezyonları, bazal membranın kalınlaşması, tübüllerin genişlemesi). Olmesartan medoksomilin farmakolojik etkisinin neden olduğu bu advers etkiler ayrıca diğer AT₁ reseptör antagonistleri ve ADE inhibitörleri üzerinde yapılan klinik öncesi çalışmalarda da gerçekleşmiştir ve sodyum klorürün eşzamanlı olarak oral yolla uygulanması ile azaltılabilir. Her iki türde artmış plazma renin aktivitesi ve böbreğin juksta glomerüler hücrelerinin hipertrofi/hiperplazisi gözlenmiştir. ADE inhibitörleri sınıfının ve diğer AT₁ reseptör antagonistlerinin tipik bir etkisi olan bu değişiklikler klinik açıdan anlamlı görünmemektedir.

Diğer AT₁ reseptör antagonistlerinde olduğu gibi olmesartan medoksomilin *in vitro* olarak hücre kültürlerindeki kromozom kırılmalarının görülme sıklığını arttırdığı gösterilmiştir. Olmesartan medoksomilin'in 2000 mg/kg'a kadar yükselen dozlarda ağızdan alımının *in vivo* olarak ilişkili bir etkisi gözlenmemiştir. Detaylı genotoksisite

deneme programından gelen toplam veri olmesartan'ın klinik kullanımındaki durumlar altında genotoksik etkiler sağlamasının ihtimalinin bulunmadığını ortaya koymuştur.

Sıçanlarda yapılan iki yıllık bir çalışmada ve transgenik farelerin kullanıldığı altı aylık iki karsinojenik etki çalışmasında, olmesartan medoksomilin karsinojenik olmadığı gösterilmiştir.

Sıçanlardaki üreme çalışmalarında olmesartan medoksomil fertilitiyi etkilememiştir ve teratojenik bir etki kanıtı bulunmamıştır. Diğer anjiyotensin II reseptör antagonistleriyle ortak olarak olmesartan medoksomile maruziyet sonrası döllerin sağkalımı azalmıştır ve geç gebelik ve laktasyonda dişilerin maruziyeti sonrası böbreklerin pelvik dilatasyonu görülmüştür. Diğer antihipertansifler ile ortak olarak olmesartan medoksomilin gebe tavşanlara, gebe sıçanlara kıyasla, daha toksik olduğu gösterilmiştir ancak fetotoksik bir etkinin göstegesini yoktur.

Amlodipin (SEVİKAR'ın etkin maddesi)

Güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel ile ilgili konvansiyonel çalışmalara göre klinik öncesi veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır. Sıçanlarda üreme ile ilgili hayvan çalışmalarında, yüksek dozlarda gecikmiş doğum, zor doğum ve bozulmuş fetal ve yavru sağkalımı görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Nişasta, önceden jelatinleştirilmiş
Silislenmiş mikrokristal selüloz
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat
Polivinil alkol
Makrogol 3350
Titanyum dioksit (E171)
Talk
Sarı demir (III) oksit (E172)
Kırmızı demir (III) oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

48 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25⁰C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Lamine poliamid / alüminyum / polivinil klorür / alüminyum blister

28 film tabletli ambalajlar

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

DAIICHI SANKYO İlaç Ticaret Limited Şirketi
Kar Plaza, Kayışdağı Cad. Karaman Çiftlik Yolu, No: 47, E Blok, Kat:3
34752 İçerenköy - Kadıköy - İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

243/60

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 9 Temmuz 2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ