

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Επικαλυμμένα με υμένιο δισκία SEVIKAR 20mg/5mg  
Επικαλυμμένα με υμένιο δισκία SEVIKAR 40mg/5mg  
Επικαλυμμένα με υμένιο δισκία SEVIKAR 40mg/10mg

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Επικαλυμμένα με υμένιο δισκία SEVIKAR 20 mg/5mg:  
Κάθε επικαλυμμένο με υμένιο δισκία SEVIKAR περιέχει 20 mg olmesartan medoxomil και 5 mg amlodipine (ως amlodipine besilate).

Επικαλυμμένα με υμένιο δισκία SEVIKAR 40 mg/5mg:  
Κάθε επικαλυμμένο με υμένιο δισκία SEVIKAR περιέχει 40 mg olmesartan medoxomil και 5 mg amlodipine (ως amlodipine besilate).

Επικαλυμμένα με υμένιο δισκία SEVIKAR 40 mg/10mg:  
Κάθε επικαλυμμένο με υμένιο δισκία SEVIKAR περιέχει 40 mg olmesartan medoxomil και 10 mg amlodipine (ως amlodipine besilate).

Για πλήρη λίστα των εκδόχων, βλ. ενότητα 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο.

Επικαλυμμένα με υμένιο δισκία SEVIKAR 20mg/5mg:  
Λευκό, στρογγυλό, επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο με το C73 χαραγμένο στη μία πλευρά.

Επικαλυμμένα με υμένιο δισκία SEVIKAR 40mg/5mg:  
Υποκίτρινο, στρογγυλό, επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο με το C75 χαραγμένο στη μία πλευρά.

Επικαλυμμένα με υμένιο δισκία SEVIKAR 40mg/10mg:  
Καφεκόκκινο, στρογγυλό, επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο με το C77 χαραγμένο στη μία πλευρά.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Το SEVIKAR ενδείκνυται σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται επαρκώς με olmesartan medoxomil ή amlodipine ως μονοθεραπεία (βλ. ενότητα 4.2 και ενότητα 5.1).

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση του SEVIKAR είναι 1 δισκίο την ημέρα.

Το SEVIKAR 20mg/5mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με 20 mg olmesartan medoxomil ή 5mg amlodipine ως μονοθεραπεία.

Το SEVIKAR 40mg/5mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται ικανοποιητικά με το SEVIKAR 20mg/5mg

Το SEVIKAR 40mg/10mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται ικανοποιητικά με το SEVIKAR 40mg/5mg

Συνιστάται η σταδιακή τιτλοποίηση της δοσολογίας κάθε συστατικού ξεχωριστά πριν την χορήγηση του σταθερού συνδυασμού. Απευθείας χορήγηση του σταθερού συνδυασμού από τη μονοθεραπεία είναι δυνατή εφόσον ενδείκνυται κλινικά.

Για μεγαλύτερη ευκολία οι ασθενείς που λαμβάνουν olmesartan medoxomil και amlodipine ως ξεχωριστά φάρμακα είναι δυνατό να ξεκινήσουν τα δισκία SEVIKAR που περιέχουν τις ίδιες δόσεις των επιμέρους συστατικών.

Τρόπος χορήγησης :

Το δισκίο θα πρέπει να καταπίνεται με επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. ένα ποτήρι νερό). Το δισκίο δεν πρέπει να μασάται και θα πρέπει να λαμβάνεται την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Το SEVIKAR λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Ηλικιωμένοι (ηλικία 65 ετών και άνω)

Σε γενικές γραμμές δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. ενότητα 5.2). Αν χρειαστεί αύξηση της τιτλοποίησης στη μέγιστη δόση των 40 mg olmesartan medoxomil ημερησίως, απαιτείται στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η μέγιστη δόση της olmesartan medoxomil σε ασθενείς με ηπίου έως μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 20-60mL/min) είναι 20 mg olmesartan medoxomil άπαξ ημερησίως λόγω της περιορισμένης εμπειρίας με υψηλότερες δόσεις σε αυτή την ομάδα ασθενών. Η χρήση του SEVIKAR σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <20ml/min) δεν ενδείκνυται (βλ. 4.4, 5.2).

Συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου και της κρεατινίνης στους ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το SEVIKAR θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπίου έως μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία (βλ. ενότητες 4.4, 5.2).

Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται η έναρξη με δόση 10 mg olmesartan medoxomil άπαξ ημερησίως και η μέγιστη δόση δεν θα πρέπει να ξεπερνά τα 20mg άπαξ ημερησίως. Στους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία οι οποίοι ήδη λαμβάνουν διουρητικά και/ή άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, συνιστάται η στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και της νεφρικής λειτουργίας. Δεν υπάρχει σχετική εμπειρία για την olmesartan medoxomil σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ηπατική δυσλειτουργία.

Όπως συμβαίνει με όλους τους ανταγωνιστές ασβεστίου, ο χρόνος ημίσειας ζωής της amlodipine παρατείνεται σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία και συστάσεις για τη δοσολογία δεν έχουν τεκμηριωθεί. Επομένως, το SEVIKAR θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

## *Παιδιά και έφηβοι*

Το SEVIKAR δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων σχετικών με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλ. ενότητα 5.2).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στα δραστικά συστατικά, σε διϋδροπυριδινικά παράγωγα ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα (βλ. ενότητα 6.1).

Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. ενότητες 4.4 και 4.6).

Θηλασμός (βλ. ενότητα 4.6).

Σοβαρού βαθμού ηπατική ανεπάρκεια και απόφραξη των χοληφόρων (βλ. ενότητα 5.2).

Λόγω του συστατικού amlodipine το SEVIKAR επίσης αντενδείκνυται σε ασθενείς με :

- Καρδιογενή καταπληξία
- Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (εντός των 4 πρώτων εβδομάδων)
- Ασταθή στηθάγχη

### **4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χορήγηση**

*Ασθενείς με υποογκαιμία ή έλλειψη νατρίου:*

Σε ασθενείς με υποογκαιμία και/ή έλλειψη νατρίου λόγω εντατικής διουρητικής θεραπείας, διαιτητικού περιορισμού του άλατος, διάρροιας ή εμέτου, είναι δυνατό να εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση, ιδιαίτερα έπειτα από την πρώτη δόση. Συνιστάται η διόρθωση της κατάστασης πριν τη χορήγηση του SEVIKAR ή στενή παρακολούθηση κατά την έναρξη της θεραπείας.

*Άλλες καταστάσεις με διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης:*

Σε ασθενείς στους οποίους ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κατά κύριο λόγο από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα, όπως οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπανιότερα οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

*Νεφραγωγική υπέρταση:*

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας όταν οι ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών ή στένωση της αρτηρίας ενός λειτουργούντος νεφρού λάβουν φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης.

*Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού:*

Όταν το SEVIKAR χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου και της κρεατινίνης. Η χρήση του SEVIKAR δεν συνιστάται στους ασθενείς με σοβαρού βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <20 mL/min) (βλ. ενότητες 4.2, 5.2). Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του SEVIKAR σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση νεφρού ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία τελικού σταδίου (δηλ. κάθαρση κρεατινίνης <12 mL/min).

*Ηπατική δυσλειτουργία:*

Στους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία αυξάνεται η έκθεση στην amlodipine και στην olmesartan medoxomil (βλ. ενότητα 5.2). Όταν το SEVIKAR χορηγείται σε ασθενείς με ηπίου έως μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία απαιτείται προσοχή. Επί μετρίου βαθμού ηπατικής

δυσλειτουργίας η δόση της olmesartan medoxomil δε θα πρέπει να ξεπερνά τα 20 mg (βλ. ενότητα 4.2). Η χρήση του SEVIKAR σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αντενδείκνυται (βλ. ενότητα 4.3).

#### *Υπερκαλιαιμία:*

Όπως συμβαίνει και με άλλους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II και αναστολείς MEA, είναι δυνατό κατά τη διάρκεια της θεραπείας να προκληθεί υπερκαλιαιμία, ειδικά αν συνυπάρχει νεφρική δυσλειτουργία και/ή καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. ενότητα 4.5). Συνιστάται η στενή παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Η ταυτόχρονη χορήγηση συμπληρωμάτων καλίου, καλιοσυντηρητικών διουρητικών, υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων τα οποία μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου (π.χ. ηπαρίνη κλπ) θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και να ελέγχονται συχνά τα επίπεδα του καλίου.

#### *Λίθιο:*

Όπως συμβαίνει και με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, η συγχορήγηση του SEVIKAR με το λίθιο δεν συνιστάται (βλ. ενότητα 4.5.).

#### *Στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδος, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια:*

Λόγω της παρουσίας της amlodipine στο SEVIKAR, όπως ισχύει με όλα τα άλλα αγγειοδιασταλτικά, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδος ή με αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

#### *Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός:*

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό σε γενικές γραμμές δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν μέσω αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Επομένως, δεν συνιστάται η χορήγηση του SEVIKAR σε αυτούς τους ασθενείς.

#### *Καρδιακή ανεπάρκεια:*

Λόγω της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης αναμένονται μεταβολές στη νεφρική λειτουργία ιδιαίτερα σε ευαίσθητα άτομα. Σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια των οποίων η νεφρική λειτουργία πιθανώς να εξαρτάται από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (MEA) και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης έχει συσχετιστεί με ολιγουρία και/ή προοδευτική αζωθαιμία και (σπανίως) με οξεία νεφρική ανεπάρκεια και/ή θάνατο.

Σε μία μακροχρόνια, ελεγχόμενη με placebo μελέτη (PRAISE-2) με την amlodipine σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης NYHA III και IV μη ισχαιμικής αιτιολογίας, η amlodipine συσχετίστηκε με αυξημένες περιπτώσεις πνευμονικού οιδήματος παρά την απουσία σημαντικής διαφοράς στην επίπτωση της επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας συγκριτικά με το placebo (βλ. Ενότητα 5.1.).

#### *Φυλετικές διαφορές:*

Όπως συμβαίνει με όλους τους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, η αντιυπερτασική δράση του SEVIKAR είναι δυνατό να είναι μικρότερη σε μαύρους ασθενείς συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν ανήκουν στη μαύρη φυλή, πιθανώς λόγω του υψηλότερου επιπολασμού της υπέρτασης χαμηλής ρετίνης στον πληθυσμό αυτό.

#### *Κύηση:*

Η θεραπεία με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με ανταγωνιστή της αγγειοτασίνης II κρίνεται απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν κύηση θα πρέπει να αλλάζουν σε εναλλακτική αντιυπερτασική αγωγή με αποδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και αν ενδείκνυται, να γίνει έναρξη εναλλακτικής αγωγής (βλ. ενότητες 4.3 και 4.6).

*Λοιπά:*

Όπως συμβαίνει με οποιοδήποτε αντιυπερτασικό παράγοντα, η υπερβολική ελάττωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική αγγειοεγκεφαλική νόσο είναι δυνατό να προκαλέσει έμφραγμα μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πιθανές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με το συνδυασμό του SEVIKAR:

Να λαμβάνονται υπόψη κατά τη συγχορήγηση.

Άλλοι ανυπερτασικοί παράγοντες:

Η αντιυπερτασική δράση του SEVIKAR μπορεί να αυξηθεί κατά την παράλληλη χρήση άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. α-αποκλειστές, διουρητικά).

*Πιθανές αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την olmesartan medoxomil που περιέχεται στο SEVIKAR:*

##### Δεν συνιστάται η συγχορήγηση

*Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα του καλίου:*

Η συγχορήγηση καλιοσυντηρητικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών παραγόντων που μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου (π.χ. ηπαρίνη, αναστολείς του ΜΕΑ) είναι δυνατό να αυξήσουν το κάλιο του ορού (βλ. ενότητα 4.4). Αν πρόκειται να συνταγογραφηθούν φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα του καλίου σε συνδυασμό με το SEVIKAR, είναι απαραίτητη η παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου.

*Λίθιο:*

Κατά τη συγχορήγηση λιθίου σε αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και σπανίως με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις των επιπέδων του λιθίου στο αίμα καθώς και τοξικότητα από αυτό. Επομένως, δεν συνιστάται η συγχορήγηση του SEVIKAR και του λιθίου (βλ. ενότητα 4.4). Αν η συγχορήγηση του SEVIKAR και του λιθίου κρίνεται απαραίτητη, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου.

##### Συγχορήγηση που απαιτεί προσοχή

*Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (>3g/ημέρα) και μη εκλεκτικοί ΜΣΑΦ:*

Όταν χορηγούνται αναστολείς της αγγειοτασίνης II παράλληλα με ΜΣΑΦ, είναι δυνατό να ελαττωθεί το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα. Επιπλέον, η συγχορήγηση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων του καλίου στο αίμα. Επομένως, κατά την έναρξη τέτοιας συγχορηγούμενης θεραπείας συνιστάται η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας καθώς και η κατάλληλη ενυδάτωση του ασθενούς.

##### Επιπλέον πληροφορίες

Έπειτα από τη θεραπεία με αντιόξινα (υδροξείδιο αλουμινίου μαγνησίου), παρατηρήθηκε ελαφρά μείωση στη βιοδιαθεσιμότητα της olmesartan.

Η olmesartan medoxomil δεν είχε καμία σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική ή τη φαρμακοδυναμική της βαρφαρίνης ή στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης. Η συγχορήγηση της olmesartan medoxomil και της πραβαστατίνης δεν προκάλεσε κλινικά σχετικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική των δύο παραγόντων σε υγιή άτομα.

Η olmesartan δεν προκάλεσε κλινικά σημαντική αναστολή στα ένζυμα 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, του κυτοχρώματος P450 του ανθρώπου in vitro και δεν είχε καθόλου ή ελάχιστη

επαγωγική δράση στο κυτόχρωμα P450 ποντικών. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στην olmesartan και σε φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από τα παραπάνω ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

*Πιθανές αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την amlodipine που περιέχεται στο SEVIKAR:*

#### Συγχορήγηση που απαιτεί προσοχή

##### *Αναστολείς του CYP3A4:*

Μία μελέτη σε ηλικιωμένους ασθενείς έδειξε ότι η διλτιαζέμη αναστέλει το μεταβολισμό της amlodipine, πιθανώς μέσω του CYP3A4, καθώς η συγκέντρωση στο πλάσμα της amlodipine αυξήθηκε κατά περίπου 50% και ενισχύθηκε η δράση της. Η πιθανότητα πιο ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη) να αυξήσουν τη συγκέντρωση στο πλάσμα της amlodipine σε μεγαλύτερο βαθμό δεν είναι δυνατό να αποκλειστεί.

Παράγοντες που επάγουν το CYP3A4 (αντιεπιληπτικά [π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, φωσφαίντοΐνη, πριμιδόνη], ριφαμπικίνη, *Hypericum perforatum*):

Η συγχορήγηση μπορεί να ελαττώσει τη συγκέντρωση της amlodipine στο πλάσμα. Ενδείκνυται κλινική παρακολούθηση, με πιθανή ρύθμιση της δόσης της amlodipine κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τον επαγωγέα του CYP3A4 καθώς και μετά από τη διακοπή του.

*Σινδεναφίλη:* όταν συγχορηγήθηκαν η amlodipine και η σινδεναφίλη, κάθε παράγοντας ξεχωριστά οδήγησε σε ελάττωση της αρτηριακής πίεσης.

##### *Επιπλέον πληροφορίες:*

Κατά τη συγχορήγηση σε 20 υγιείς εθελοντές 240 ml χυμού γκρέϊπφρουτ με μία από του στόματος δόση 10 mg amlodipine δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιδράσεις στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της amlodipine.

Η συγχορήγηση της amlodipine με τη σιμετιδίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της amlodipine. Η συγχορήγηση της amlodipine με την ατορβαστατίνη, τη διγοξίνη, τη βαρφαρίνη ή την κυκλοσπορίνη δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοκινητική ή τη φαρμακοδυναμική αυτών των παραγόντων.

## **4.6 Κύηση και θηλασμός**

Κύηση (βλ. ενότητα 4.3)

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του SEVIKAR σε εγκύους. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες τοξικότητας με το SEVIKAR σε πειραματόζωα σε αναπαραγωγή.

##### *Olmesartan medoxomil (δραστική ουσία του SEVIKAR)*

Η χρήση των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. ενότητα 4.4). Η χρήση των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. ενότητες 4.3 και 4.4).

Επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης έπειτα από έκθεση σε αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε σαφή συμπεράσματα, εντούτοις μία μικρή αύξηση του κινδύνου δεν είναι δυνατό να αποκλειστεί. Καθώς δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά στοιχεία που να αφορούν τον κίνδυνο από τους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, είναι δυνατό να υπάρχουν τέτοιοι κίνδυνοι για αυτή τη φαρμακευτική ομάδα. Εκτός αν η συνέχιση της θεραπείας με αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης κρίνεται απαραίτητη, οι γυναίκες που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να λαμβάνουν εναλλακτική αντιυπερτασική θεραπεία με αποδεδειγμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαπιστωθεί κύηση, η θεραπεία με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και εφόσον ενδείκνυται, να γίνει έναρξη εναλλακτικής θεραπείας.

Η έκθεση σε ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου

τριμήνου της κύησης είναι γνωστό ότι προκαλεί τοξικότητα στο έμβρυο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση στην οστεοποίηση του κρανίου) καθώς και στο νεογνό (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. επίσης ενότητα 5.3).

Αν η έκθεση σε ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II έγινε από το δεύτερο τρίμηνο και μετά, συνιστάται ο υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Τα νεογνίδια που είχαν εκτεθεί σε ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II *in utero* θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την πιθανότητα εμφάνισης υπότασης, ολιγουρίας και υπερκαλιαιμίας.

#### *Amlodipine (δραστική ουσία του SEVIKAR)*

Στοιχεία από μικρό αριθμό περιπτώσεων κύησης που είχαν εκτεθεί στο φάρμακο δεν έδειξαν ότι η amlodipine ή άλλοι ανταγωνιστές των υποδοχέων ασβεστίου βλάπτουν την υγεία του εμβρύου. Εντούτοις, πιθανώς υπάρχει ο κίνδυνος παράτασης του τοκετού.

Επομένως το SEVIKAR δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης και αντενδείκνυται στο δεύτερο και στο τρίτο τρίμηνο (βλ. ενότητα 4.3 και 4.4.).

#### *Θηλασμός (βλ. ενότητα 4.3)*

Η olmesartan απεκκρίνεται στο γάλα ποντικών που θηλάζουν. Εντούτοις, δεν είναι γνωστό αν η olmesartan περνά στο ανθρώπινο γάλα. Δεν είναι γνωστό αν η amlodipine απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Παρόμοιοι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου της ομάδας των διυδροπυριδινών απεκκρίνονται στο γάλα. Οι κίνδυνοι για τα νεογνίδια από την έκθεση στο SEVIKAR μέσω του μητρικού γάλακτος, είναι άγνωστοι. Επομένως, για λόγους ασφαλείας, η χρήση του SEVIKAR κατά τη διάρκεια του θηλασμού αντενδείκνυται. Λαμβάνοντας υπ' όψιν τη σημασία της χορήγησης του SEVIKAR στη μητέρα, θα πρέπει να αποφασιστεί η διακοπή της αγωγής ή του θηλασμού.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που θα αφορούν την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών. Εντούτοις, θα πρέπει πάντα να θυμάται κανείς ότι οι ασθενείς υπό αντιυπερτασική αγωγή είναι δυνατό περιστασιακά να εμφανίζουν αίσθημα ζάλης ή κόπωσης.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

SEVIKAR:

Η ασφάλεια του SEVIKAR έχει αξιολογηθεί μέσα από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που περιέλαβαν 2892 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν olmesartan medoxomil σε συνδυασμό με amlodipine.

Οι ακόλουθοι ορισμοί έχουν χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση της επίπτωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )

Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ )

Ασυνήθεις ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ )

Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ )

Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), άγνωστο (δεν είναι δυνατό να υπολογιστεί από τα υπάρχοντα δεδομένα)

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνές ( $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ )	Ασυνήθεις ( $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$ )	Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$ )
--------------------------------	---	---	---

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία στο φάρμακο
Μεταβολισμός και διατροφικές διαταραχές		Υπερκαλιαιμία	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Ελαττωμένη λίμπινο	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη, κεφαλαλγία	Ζάλη στην έγερση, λήθαργος, παραισθησία, υπαισθησία	Συγκοπή
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ύλιγγος	
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών, Ταχυκαρδία	
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση, ορθοστατική υπόταση	
Διαταραχές του αναπνευστικού, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Δύσπνοια, βήχας	
Γαστρεντερικές διαταραχές		Ναυτία, έμετος, δυσπεψία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού		Εξάνθημα	Κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού και του συνδετικού ιστού		Μυϊκός σπασμός, πόνος στα άκρα, οσφυαλγία	
Διαταραχές του ουροποιητικού		Πολυουρία	
Διαταραχές στο αναπαραγωγικό σύστημα των μαστών		Στυτική δυσλειτουργία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στην οδό χορήγησης	Περιφερικό οίδημα, οίδημα με εντύπωμα, κόπωση	Κακουχία	Οίδημα προσώπου
Εργαστηριακές εξετάσεις		Μείωση του καλίου, αύξηση της κρεατινίνης αίματος, αύξηση του ουρικού οξέος, αύξηση της γάμμα γλουταμυλικής τρανσφεράσης	

Επιπλέον πληροφορίες για κάθε συστατικό ξεχωριστά.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προαναφέρθηκαν όσον αφορά στο καθένα συστατικό του, είναι δυνατό να εκδηλωθούν ως ανεπιθύμητες ενέργειες από το SEVIKAR, ακόμη και αν δεν έχουν παρατηρηθεί στις κλινικές μελέτες που έγιναν με το προϊόν.

#### *Olmesartan medoxomil (δραστική ουσία του SEVIKAR)*

Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με την olmesartan medoxomil ως μονοθεραπεία στην υπέρταση είναι οι εξής: Στηθάγχη, βρογχίτιδα, φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, κοιλιακό άλγος, γαστρεντερίτιδα, αρθρίτιδα, σκελετικός πόνος, αιματουρία, λοίμωξη του ουροποιητικού, θωρακικό άλγος, συμπτώματα που μοιάζουν του κοινού κρυολογήματος, πόνος.



Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες από τον εργαστηριακό έλεγχο στις κλινικές μελέτες με την olmesartan medoxomil ως μονοθεραπεία (ανεξάρτητα της αιτιολογικής σχέσης) ήταν: αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης, υπερτριγλυκεριδαιμία, αύξηση των ηπατικών ενζύμων.

Από την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία της olmesartan medoxomil, οι επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν όλες πολύ σπάνιες, έχουν ως εξής: Θρομβοκυτταροπενία, κνησμός, εξάνθημα, αγγειονευρωτικό οίδημα, οίδημα του προσώπου, αλλεργική δερματίτιδα, μυαλγία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία, αύξηση της ουρίας του αίματος, κακουχία.

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις ραβδομύλωσης με χρονική συσχέτιση με τη λήψη αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Αιτιολογική συσχέτιση πάντως δεν έχει επιβεβαιωθεί.

Επιπλέον πληροφορίες σχετικά με ειδικούς πληθυσμούς.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς η συχνότητα της υπότασης αυξάνεται ελαφρώς από σπάνια σε ασυνήθη.

#### *Amlodipine (δραστική ουσία του SEVIKAR)*

Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί από τη μονοθεραπεία με amlodipine ήταν ως ακολούθως:

Οι συχνές επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ερυθρότητα του προσώπου και το κοιλιακό άλγος. Λιγότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι: λευκοπενία, θρομβοκυτοπενία, γυναικομαστία, υπεργλυκαιμία, διαταραχές του ύπνου, ευερεθιστότητα, κατάθλιψη, σύγχυση, αλλαγές της διάθεσης συμπεριλαμβανομένων αγχωδών εκδηλώσεων, κακουχία, τρόμος, αυξημένη εφίδρωση, διαταραχές της γεύσης, περιφερική νευροπάθεια, διαταραχές της όρασης, εμβοές, θωρακικό άλγος, επιδείνωση της στηθάγχης, αγγειίτιδα, ρινίτιδα, υπερπλασία των ούλων, γαστρίτιδα, αύξηση των ηπατικών ενζύμων, ίκτερος, ηπατίτιδα, παγκρεατίτιδα, αυξημένη συχνότητα ούρησης, ανικανότητα, εξάνθημα, κνησμός, αλωπεκία, δερματικές δυσχρωμίες, πορφύρα, μεμονωμένες περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων (κνησμός, εξάνθημα, αγγειοοίδημα, πολύμορφο εξιδρωματικό ερύθημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens Johnson, οίδημα Quincke), μυαλγία, αρθραλγία, αύξηση ή ελάττωση του βάρους. Μεμονωμένες περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου και αρρυθμιών (συμπεριλαμβανομένων εκτακτοσυστολών, κοιλιακής ταχυκαρδίας, βραδυκαρδίας και κολπικών αρρυθμιών) καθώς και στηθάγχης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο όμως δεν έχει επιβεβαιωθεί σαφής συσχέτιση με την amlodipine.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### *Συμπτώματα:*

Δεν υπάρχουν στοιχεία υπερδοσολογίας με το SEVIKAR. Οι πιο πιθανές επιδράσεις της υπερδοσολογίας με olmesartan medoxomil είναι υπόταση και ταχυκαρδία ενώ βραδυκαρδία θα μπορούσε να συμβεί αν υπάρξει διέγερση του παρασυμπαθητικού (vagal). Υπερδοσολογία με amlodipine αναμένεται να οδηγήσει σε πολύ μεγάλη περιφερική αγγειοδιαστολή με εκσεσημασμένη υπόταση και πιθανώς αντανακλαστική ταχυκαρδία. Εκσεσημασμένη και δυνητικά παρατεταμένη συστηματική υπόταση μέχρι και την εμφάνιση καταπληξίας με θανατηφόρο έκβαση έχει αναφερθεί.

### *Αντιμετώπιση*

Αν η λήψη είναι πρόσφατη, υπάρχει η επιλογή της γαστρικής πλύσης. Σε υγιή άτομα, η χορήγηση ενεργού άνθρακα άμεσα ή μέχρι 2 ώρες μετά την κατάποση της amlodipine έχει δείξει ότι ελαττώνει σημαντικά την απορρόφηση του φαρμάκου.

Κλινικά σημαντική υπόταση λόγω υπερδοσολογίας SEVIKAR απαιτεί ενεργό υποστήριξη του καρδιαγγειακού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων της στενής παρακολούθησης της καρδιακής και της αναπνευστικής λειτουργίας, ανύψωση των κάτω άκρων και προσοχή στον όγκο των κυκλοφορούντων υγρών και στη διούρηση. Αγγειοσυσπαστικός παράγοντας μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμος για την αποκατάσταση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης,

αρκεί να μην υπάρχουν αντενδείξεις για τη χρήση του. Η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου μπορεί να βοηθήσει στο να αναστρέψει την επίδραση από τον αποκλεισμό των διαύλων του ασβεστίου.

Καθώς η amlodipine συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοδιάλυση μάλλον δεν θα προσφέρει βοήθεια. Η διαλυτότητα της olmesartan δεν είναι γνωστή.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II και αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, κώδικας ATC C09DB02.

Το SEVIKAR αποτελεί συνδυασμό ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, την olmesartan medoxomil, και ενός αποκλειστή των διαύλων ασβεστίου, την amlodipine besilate. Ο συνδυασμός αυτών των δύο ενεργών συστατικών έχει αθροιστική αντιυπερτασική δράση και ελαττώνει την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με κάθε παράγοντα ξεχωριστά.

#### SEVIKAR

Σύμφωνα με μία διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo μελέτη διαστρωμάτωσης διάρκειας 8 εβδομάδων σε 1940 ασθενείς (71% Καυκάσιοι και 29% μη Καυκάσιοι ασθενείς), η θεραπεία με οποιαδήποτε συνδυασμένη δόση του SEVIKAR οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη ελάττωση τόσο της διαστολικής και της συστολικής αρτηριακής πίεσης συγκριτικά με τις αντίστοιχες επιμέρους ουσίες όταν αυτές χορηγήθηκαν ως μονοθεραπεία. Η μέση μεταβολή στη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν δόσοεξαρτώμενη: -24/-14 mmHg (συνδυασμός 20mg/5mg), -25/-16 mmHg (συνδυασμός 40 mg/5mg) και -30/-19 mmHg (συνδυασμός 40 mg/10mg)

Το SEVIKAR 40mg/5mg ελάττωσε τη συστολική/διαστολική πίεση σε καθιστή θέση κατά επιπλέον 2,5/1,7mmHg σε σχέση με το SEVIKAR 20mg/5mg. Ανάλογα το SEVIKAR 40mg/10mg ελάττωσε τη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση κατά επιπλέον 4,7/3,5 mmHg συγκριτικά με το SEVIKAR 40mg/5mg.

Η αναλογία των ασθενών στους οποίους επετεύχθησαν τα επίπεδα στόχος της αρτηριακής πίεσης (<140/90 mmHg για τους μη διαβητικούς ασθενείς και <130/80 mmHg για τους διαβητικούς ασθενείς) ήταν 42,5%, 51,0% και 49,1% για το SEVIKAR 20mg/5mg, 40mg/5mg και 40mg/10mg αντίστοιχα.

Σε γενικές γραμμές, η μεγαλύτερη αντιυπερτασική δράση του SEVIKAR επετεύχθη κατά τις 2 πρώτες εβδομάδες της θεραπείας.

Μια δεύτερη διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo μελέτη αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της προσθήκης της amlodipine στη θεραπεία Καυκάσιων ασθενών των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχονταν ικανοποιητικά μετά από 8 εβδομάδες μονοθεραπείας με 20mg olmesartan medoxomil.

Στους ασθενείς που συνέχιζαν να λαμβάνουν μόνο 20 mg olmesartan medoxomil, η συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση ελαττώθηκε κατά -10,6/-7,8 mmHg έπειτα από 8 επιπλέον εβδομάδες. Η προσθήκη 5 mg amlodipine για 8 εβδομάδες οδήγησε σε ελάττωση της συστολικής/διαστολικής πίεσης κατά -16,2/-10,6 mmHg (p=0,0006),

Η αναλογία των ασθενών στους οποίους επετεύχθησαν τα επίπεδα στόχος της αρτηριακής πίεσης (<140/90 mmHg για τους μη διαβητικούς ασθενείς και <130/80 mmHg για τους διαβητικούς ασθενείς) ήταν 44,5% για τον συνδυασμό 20mg/5mg συγκριτικά με 28,5% για τα 20 mg olmesartan medoxomil.

Σε μία άλλη μελέτη αξιολογήθηκε η προσθήκη διαφόρων δόσεων olmesartan medoxomil σε Καυκάσιους ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχονταν ικανοποιητικά έπειτα από 8

εβδομάδες μονοθεραπείας με 5 mg amlodipine. Στους ασθενείς που συνέχιζαν να λαμβάνουν μόνο 5mg amlodipine, η συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση ελαττώθηκε κατά -9,9/-5,7 mmHg έπειτα από 8 επιπλέον εβδομάδες. Η προσθήκη 20 mg olmesartan medoxomil οδήγησε σε ελάττωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά -15,3/-9,3 mmHg και η προσθήκη 40 mg olmesartan medoxomil οδήγησε σε ελάττωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά -16,7/-9,5 mmHg ( $p < 0,0001$ ).

Η αναλογία των ασθενών στους οποίους επετεύχθησαν τα επίπεδα στόχος της αρτηριακής πίεσης ( $< 140/90$  mmHg για τους μη διαβητικούς ασθενείς και  $< 130/80$  mmHg για τους διαβητικούς ασθενείς) ήταν 29,9% για την ομάδα που συνέχισε τη λήψη των 5mg amlodipine μόνο, 53,5% για το SEVIKAR 20mg/5mg και 50,5% για το SEVIKAR 40mg/5mg.

Τυχαιοποιημένα στοιχεία από ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση που να συγκρίνουν τη χρήση της μέσης δόσης της συνδυασμένης θεραπείας του SEVIKAR έναντι της τιτλοποίησης στη μεγαλύτερη δόση της μονοθεραπείας με amlodipine ή olmesartan, δεν υπάρχουν.

Οι τρεις μελέτες επιβεβαίωσαν ότι η αντιυπερτασική δράση του SEVIKAR χορηγούμενου άπαξ ημερησίως διατηρούνταν κατά το μεσοδιάστημα των 24 ωρών μέχρι την επόμενη λήψη του φαρμάκου, με λόγο ελάχιστης τιμής-αιχμής από 71% μέχρι 82% για τη συστολική και διαστολική απόκριση και με την 24ωρη αποτελεσματικότητα να επιβεβαιώνεται μέσω της συνεχούς καταγραφής της αρτηριακής πίεσης.

Η αντιυπερτασική δράση του SEVIKAR ήταν παρόμοια ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο και ήταν επίσης παρόμοια σε ασθενείς με και χωρίς διαβήτη.

Σε δύο μη τυχαιοποιημένες μελέτες συνέχειας γνωστής θεραπείας, η διατήρηση της αποτελεσματικότητας του SEVIKAR 40mg/5mg διαπιστώθηκε στο 49-67% των ασθενών μετά από ένα χρόνο θεραπείας.

#### *Olmesartan medoxomil (δραστική ουσία του SEVIKAR)*

Η olmesartan medoxomil του SEVIKAR αποτελεί εκλεκτικό ανταγωνιστή του υποδοχέα τύπου 1 (AT1) της αγγειοτασίνης II. Η olmesartan medoxomil μετατρέπεται ταχέως στο φαρμακολογικά δραστικό μεταβολίτη, την olmesartan. Η αγγειοτασίνη II είναι η κύρια αγγειοδραστική ουσία του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης. Στις δράσεις της αγγειοτασίνης II περιλαμβάνονται η αγγειοσύσπαση, η διέγερση της σύνθεσης και η απελευθέρωση της αλδοστερόνης, η διέγερση του μυοκαρδίου και νεφρική επαναρρόφηση του νατρίου. Η olmesartan αναστέλλει την αγγειοσυσπαστική δράση και την απελευθέρωση της αλδοστερόνης που προάγει η αγγειοτασίνη II, μέσω αποκλεισμού της σύνδεσης της τελευταίας στον υποδοχέα AT1 σε ιστούς όπως οι λείες μυϊκές ίνες των αγγείων και τα επινεφρίδια. Η δράση της olmesartan είναι ανεξάρτητη από την προέλευση ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων (AT1) της αγγειοτασίνης II από την olmesartan οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της ρενίνης του πλάσματος καθώς και των συγκεντρώσεων της αγγειοτασίνης I και II ενώ ελαττώνονται ελαφρώς τα επίπεδα της αλδοστερόνης πλάσματος.

Στην υπέρταση, η olmesartan medoxomil προκαλεί δοσοεξαρτώμενη, μεγάλης διάρκειας ελάττωση της αρτηριακής πίεσης. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις υπότασης της πρώτης δόσης ή ταχυφυλαξίας μετά από μακροχρόνια θεραπεία ή αντανακλαστικής υπέρτασης έπειτα από απότομη διακοπή της θεραπείας.

Κατά την άπαξ ημερησίως χορήγηση σε ασθενείς με υπέρταση, η olmesartan medoxomil οδηγεί σε αποτελεσματική και ομαλή ελάττωση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του 24ωρου που μεσολαβεί μέχρι τη λήψη της επόμενης δόσης. Η δοσολογία της μίας φορές την ημέρα οδήγησε σε παρόμοια ελάττωση της αρτηριακής πίεσης με αυτήν της χορήγησης δύο φορές την ημέρα της συνολικά ίδιας ημερήσιας δόσης.

Με τη συνεχιζόμενη θεραπεία, η μέγιστη ελάττωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται κατά την εβδομάδα 8 μετά από την έναρξη της θεραπείας, παρόλο που σημαντικός βαθμός της αντιυπερτασικής δράσης παρατηρείται μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας.

Η επίδραση της olmesartan medoxomil στη θνητότητα και στη νοσηρότητα δεν είναι ακόμη γνωστή.

#### *Amlodipine (δραστική ουσία του SEVIKAR)*

Η amlodipine συστατικό του SEVIKAR είναι ένας αποκλειστής των διαύλων ασβεστίου ο οποίος αναστέλλει τη διαμεμβρανική μεταφορά των ιόντων του ασβεστίου μέσω των εξαρτώμενων από το δυναμικό διαύλων τύπου L στα μυοκαρδιακά κύτταρα και τις λείες μυϊκές ίνες. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η amlodipine συνδέεται τόσο στις διυδροπυριδινικές όσο και στις μη διυδροπυριδινικές περιοχές σύνδεσης. Η amlodipine είναι σχετικά αγγειοεκλεκτική με μεγαλύτερη επίδραση στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων παρά στα κύτταρα του μυοκαρδίου. Η αντυπερτασική δράση της amlodipine οφείλεται σε μία άμεση επίδραση χάλασης στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων η οποία οδηγεί σε μείωση των περιφερικών αντιστάσεων και επομένως και της αρτηριακής πίεσης.

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η amlodipine οδηγεί σε δοσοεξαρτώμενη, μεγάλης διάρκειας μείωση της αρτηριακής πίεσης. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις υπότασης της πρώτης δόσης ή ταχυφυλαξίας έπειτα από μακροχρόνια θεραπεία της αντανακλαστικής υπέρτασης έπειτα από απότομη διακοπή της θεραπείας.

Έπειτα από τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων σε ασθενείς με υπέρταση, η amlodipine οδηγεί σε αποτελεσματική μείωση της αρτηριακής πίεσης στην ύπτια, στην καθιστή και στην όρθια θέση. Η χρόνια χρήση της amlodipine δεν σχετίζεται με σημαντικές μεταβολές του καρδιακού ρυθμού ή των επιπέδων των κατεχολαμινών στο πλάσμα. Σε υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, θεραπευτικές δόσεις amlodipine ελαττώνουν τις νεφραγγειακές αντιστάσεις και αυξάνουν το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης και της αποτελεσματικής νεφρικής ροής πλάσματος χωρίς να μεταβάλλουν το κλάσμα διήθησης ή την πρωτεϊνουρία.

Σε μελέτες αιμοδυναμικών παραμέτρων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σε κλινικές μελέτες με δοκιμασία κόπωσης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια της τάξης NYHA II-IV, η amlodipine διαπιστώθηκε ότι δεν προκαλεί καμία επιδείνωση, όπως αξιολογήθηκε με την ανοχή στην άσκηση, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και τα κλινικά σημεία και συμπτώματα.

Στην ελεγχόμενη με placebo μελέτη (PRAISE) η οποία σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης NYHA III-IV που ελάμβαναν δακτυλίτιδα, διουρητικά και αναστολείς του MEA, η amlodipine δεν αύξησε καθόλου τον κίνδυνο θανάτου ή το συνδυασμένο κίνδυνο θνητότητας και νοσηρότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε μία μελέτη που ακολούθησε (PRASE 2) διαπιστώθηκε ότι η amlodipine δεν είχε καμία επίδραση στη συνολική καρδιαγγειακή θνητότητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III-IV μη ισχαιμικής αιτιολογίας. Στη μελέτη αυτή η θεραπεία με την amlodipine σχετίστηκε με αύξηση των περιπτώσεων πνευμονικού οιδήματος παρόλο που αυτό δεν ήταν δυνατό να συνδυαστεί με επιδείνωση της συμπτωματολογίας.

## **5.2 Ιδιότητες φαρμακοκινητικής**

### *SEVIKAR*

Έπειτα από την από του στόματος λήψη του SEVIKAR, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της olmesartan και της amlodipine στο πλάσμα επιτυγχάνονται 1,5-2 ώρες και 6-8 ώρες αντίστοιχα. Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης των δύο δραστικών ουσιών του SEVIKAR είναι ισοδύναμα με το ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης έπειτα από τη λήψη κάθε μίας ουσίας ξεχωριστά. Η λήψη τροφής δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα της olmesartan και της amlodipine του SEVIKAR.

### *Olmесartan medoxomil (δραστική ουσία του SEVIKAR)*

#### *Απορρόφηση και κατανομή:*

Η olmesartan medoxomil είναι προφάρμακο που μετατρέπεται ταχέως στο φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη, την olmesartan, από εστεράσες στο βλεννογόνο του εντέρου και στην πυλαία κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της απορρόφησης από το πεπτικό σωλήνα. Δεν έχουν ανιχνευθεί μη μεταβολισμένη olmesartan medoxomil ή η πλάγια αλυσίδα της medoxomil στο πλάσμα ή στα απεκκρίματα. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της olmesartan από ένα δισκίο ήταν 25,6%. Η μέση μέγιστη συγκέντρωση (C<sub>max</sub>) της olmesartan επιτυγχάνεται εντός περίπου 2 ωρών έπειτα από τη λήψη από το στόμα της olmesartan medoxomil και οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της olmesartan αυξάνουν σχετικά γραμμικά με την αύξηση των εφάπαξ δόσεων από το στόμα περίπου μέχρι τα 80 mg.

Η λήψη τροφής είχε ελάχιστη επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της olmesartan οπότε η olmesartan medoxomil μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική ανάμεσα στα δύο φύλα.

Η olmesartan συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (99,7%), όμως η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων κλινικά σημαντικής αποδέσμευσης άλλων συγχορηγούμενων με την olmesartan φαρμάκων που επίσης συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι ιδιαίτερα χαμηλή (όπως επιβεβαιώνεται από την απουσία σημαντικής κλινικά αλληλεπίδρασης ανάμεσα στην olmesartan medoxomil και τη βαρφαρίνη). Η σύνδεση της olmesartan στα κύτταρα του αίματος είναι αμελητέα. Ο μέσος όγκος κατανομής έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση είναι χαμηλός (16-29 L).

#### *Μεταβολισμός και απομάκρυνση:*

Η ολική κάθαρση της olmesartan ήταν τυπικά 1,3 L/ώρα (CV, 19%) και ήταν σχετικά βραδεία σε σχέση με την ηπατική αιματική ροή (περίπου 90L/h). Έπειτα από μία εφάπαξ δόση από το στόματος σεσημασμένης με <sup>14</sup>C olmesartan medoxomil, 10%-16% από τη χορηγηθείσα ραδιενέργεια αποβλήθηκε με τα ούρα (στο μεγαλύτερο μέρος εντός των 24 ωρών από τη λήψη της δόσης) και το υπόλοιπο αποβλήθηκε με τα κόπρανα. Με βάση τη συστηματική διαθεσιμότητα της τάξης του 25,6%, υπολογίζεται ότι η απορροφηθείσα olmesartan απομακρύνεται τόσο από τους νεφρούς (περίπου 40%) όσο και μέσω της ηπατοχολικής οδού (περίπου 60%). Στο σύνολό της η ραδιενέργεια που ανιχνεύθηκε ήταν με την μορφή της olmesartan. Δεν ανιχνεύθηκε κανένας άλλος σημαντικός μεταβολίτης. Η κυκλοφορία της olmesartan στον εντεροηπατικό κύκλο ήταν ελάχιστη. Καθώς μεγάλο μέρος της olmesartan αποβάλλεται μέσω των χοληφόρων, η χρήση της σε ασθενείς με απόφραξη αυτών αντενδείκνυται (βλ. ενότητα 4.3).

Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής απομάκρυνσης κυμαίνεται μέσα στις 10 και 15 ώρες έπειτα από πολλαπλές δόσεις από το στόματος. Μετά από μερικές αρχικές δόσεις επιτυγχάνεται σταθερή κατάσταση και δεν παρατηρείται περαιτέρω άθροιση μετά από 14 ημέρες συνεχόμενης λήψης. Η νεφρική κάθαρση είναι περίπου 0,5-0,7L/ώρα και είναι ανεξάρτητη της δόσης.

#### *Amlodipine (δραστική ουσία του SEVIKAR)*

##### *Απορρόφηση και κατανομή:*

Έπειτα από τη χορήγηση από το στόματος δόσεων, η amlodipine απορροφάται βραδέως από το γαστρεντερικό σωλήνα. Η απορρόφηση της amlodipine δεν επηρεάζεται από τη συγχορήγηση τροφής. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της αμετάβλητης ουσίας υπολογίζεται ότι είναι 64%-80%. Οι μέγιστες τιμές στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε διάστημα 6 έως 12 ωρών μετά τη λήψη της δόσης. Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 20 L/Kg. Η pKa της amlodipine είναι 8,6. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος *in vitro* είναι περίπου 98%.

##### *Μεταβολισμός και απομάκρυνση:*

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης από το πλάσμα κυμαίνεται από 35 έως 50 ώρες.

Επίπεδα πλάσματος σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται έπειτα από 7-8 συνεχόμενες ημέρες. Η amlodipine μεταβολίζεται εκτενώς σε ανενεργούς μεταβολίτες. Περίπου το 60% της χορηγούμενης δόσης αποβάλλεται στα ούρα, εκ του οποίου το 10% περίπου αποτελεί αμετάβλητη amlodipine.

*Olmесartan medoxomil και amlodipine (δραστικές ουσίες του SEVIKAR)*

Ειδικοί πληθυσμοί

*Παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικία κάτω των 18 ετών):*

Δεν υπάρχουν στοιχεία φαρμακοκινητικής σε παιδιατρικούς ασθενείς.

*Ηλικιωμένοι (ηλικία 65 ετών και άνω):*

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η AUC της olmesartan υπό συνθήκες σταθερότητας αυξάνεται κατά περίπου 35% σε ηλικιωμένους (65-75 ετών) και κατά περίπου 44% σε πολύ ηλικιωμένους ασθενείς ( $\geq 75$  ετών) συγκριτικά με ομάδες μικρότερων ηλικιών (βλ. ενότητα 4.2). Αυτό μπορεί τουλάχιστον εν μέρει να σχετίζεται με την ελαττωμένη νεφρική λειτουργία που χαρακτηρίζει αυτούς τους ασθενείς. Η συνιστώμενη δοσολογία για ηλικιωμένους ασθενείς είναι, εντούτοις, η ίδια παρόλο που απαιτείται προσοχή κατά την αύξηση της δόσης.

Έπειτα από την από του στόματος λήψη της amlodipine, ο χρόνος μέχρι την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα είναι συγκρίσιμος ανάμεσα σε νεαρούς και ηλικιωμένους ασθενείς. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η κάθαρση της amlodipine ελαττώνεται με αποτέλεσμα την αύξηση τόσο της AUC όσο και του χρόνου ημίσειας απομάκρυνσης.

*Νεφρική δυσλειτουργία:*

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία η AUC της olmesartan υπό σταθερές συνθήκες αυξάνεται κατά 62%, 82% και 179% επί ήπιας, μετρίου και σοβαρού νεφρικής ανεπάρκειας αντίστοιχα, συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες (βλ. ενότητες 4.2, 4.4).

Η amlodipine μεταβολίζεται εκτενώς σε ανενεργούς μεταβολίτες. Σε ποσοστό 10% η ουσία αποβάλλεται αμετάβλητη στα ούρα. Οι μεταβολές στη συγκέντρωση της amlodipine στο πλάσμα δε σχετίζονται με το βαθμό της νεφρικής ανεπάρκειας. Σε αυτούς τους ασθενείς η amlodipine μπορεί να χορηγηθεί στην κανονική δοσολογία. Η amlodipine δεν απομακρύνεται με τη διάλυση.

*Ηπατική δυσλειτουργία*

Μετά από μία εφάπαξ δόση από του στόματος οι τιμές της AUC για την olmesartan είναι 6% και 65% υψηλότερες σε ασθενείς με ήπιου και μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία αντίστοιχα, συγκριτικά με τους αντίστοιχους υγιείς μάρτυρες. Το μη συνδεδεμένο κλάσμα της olmesartan στις 2 ώρες έπειτα από τη λήψη της δόσης σε υγιή άτομα, ασθενείς με μετρίου βαθμού ηπατική ανεπάρκεια είναι 0,26%, 0,34 και 0,41% αντίστοιχα. Μετά τη λήψη επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ηπατική ανεπάρκεια η μέση AUC της olmesartan είναι επίσης περίπου 65% υψηλότερη συγκριτικά με τους αντίστοιχους υγιείς μάρτυρες. Οι μέσες τιμές  $C_{max}$  της olmesartan είναι παρόμοιες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και υγιή άτομα. Η olmesartan medoxomil δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ηπατική δυσλειτουργία (βλ. ενότητες 4.2, 4.4).

Η κάθαρση της amlodipine ελαττώνεται και ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατείνεται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία με αποτέλεσμα την αύξηση της AUC κατά περίπου 40-60% (βλ. ενότητες 4.2, 4.4).

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Με βάση το μη κλινικό προφίλ τοξικότητας κάθε μίας ουσίας δεν αναμένεται επιπλέον τοξικότητα από τον συνδυασμό αφού κάθε παράγοντας έχει διαφορετικούς στόχους δηλ. οι νεφροί για την olmesartan medoxomil και η καρδιά για την amlodipine.

Σε μία τρίμηνη μελέτη ελέγχου της τοξικότητας των επαναλαμβανόμενων δόσεων συνδυασμού olmesartan medoxomil/amlodipine χορηγούμενου από του στόματος σε ποντίκια, παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες μεταβολές: ελάττωση των παραμέτρων που σχετίζονται με τα ερυθροκύτταρα και νεφρικές μεταβολές οι οποίες και οι δύο πιθανώς οφείλονται στην olmesartan medoxomil, μεταβολές στο έντερο(διάταση του αυλού και διάχυτη πάχυνση του βλεννογόνου του ειλεού και του κόλου), στα επινεφρίδια (υπερτροφία των σπειραματικών φλοιωδών κυττάρων και δημιουργία κενοτοπιών στα δεσμιδωτά κύτταρα του φλοιού) και υπερτροφία των πόρων του μαστικού αδένα οι οποίες είναι δυνατό να προκαλούνται από την amlodipine. Οι μεταβολές αυτές ούτε προκάλεσαν οποιαδήποτε νέα τοξικότητα ούτε επιδεινώσαν κάποια από τις ήδη αναφερθείσες και υπάρχουσες εκδηλώσεις τοξικότητας που οφείλονταν σε κάθε παράγοντα ξεχωριστά ενώ παράλληλα δεν παρατηρήθηκε συνεργιστική τοξικολογική δράση.

#### *Olmesartan medoxomil (δραστική ουσία του SEVIKAR)*

Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε ποντίκια και σκύλους, η olmesartan medoxomil έδειξε παρόμοιες επιδράσεις με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 και αναστολείς MEA: αύξηση των επιπέδων της ουρίας του αίματος (BUN) και της κρεατινίνης, ελάττωση του βάρους της καρδιάς, ελάττωση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης), ιστολογικές ενδείξεις νεφρικής βλάβης (αναγεννητικές βλάβες του νεφρικού επιθηλίου, πάχυνση της βασικής μεμβράνης, διάταση των σωληναρίων). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από τη φαρμακολογική δράση της olmesartan medoxomil έχουν επίσης παρατηρηθεί σε προκλινικές μελέτες με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 και αναστολείς MEA και είναι δυνατό να περιοριστούν με την παράλληλη χορήγηση χλωριούχου νατρίου. Και στα δύο πειραματόζωα διαπιστώθηκε αυξημένη δραστηριότητα της ρενίνης πλάσματος καθώς και υπερτροφία/υπερπλασία των κυττάρων της παρασπειραματικής συσκευής. Οι μεταβολές αυτές που είναι τυπικές εξαιτίας της δράσης των παραγόντων της ομάδας των αναστολέων MEA και άλλων ανταγωνιστών των υποδοχέων AT1, δε φαίνεται να έχουν κλινική σημασία.

Όπως συμβαίνει και με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 η olmesartan medoxomil βρέθηκε να αυξάνει την επίπτωση κερματισμού των χρωμοσωμάτων σε κυτταρικές καλλιέργειες *in vitro*. Σε *in vivo* μελέτες όπου χορηγήθηκε από του στόματος olmesartan medoxomil σε πολύ υψηλές δόσεις μέχρι 2000mg/kg δεν παρατηρήθηκαν παρόμοια ευρήματα. Τα στοιχεία του προγράμματος ελέγχου γονιδιακής τοξικότητας στο σύνολό τους δείχνουν ότι η olmesartan είναι πολύ απίθανο να προκαλέσει τοξική επίδραση στο γονιδιακό υλικό υπό συνθήκες κλινικής χρήσης.

Η olmesartan medoxomil δεν υπήρξε καρκινογόνος σύμφωνα με μία μελέτη 2 χρόνων σε ποντίκια και το ίδιο διαπιστώθηκε σε εξαμήνες μελέτες καρκινογένεσης σε τρανσγονιδιακά ποντίκια.

Σε μελέτες γεννητικότητας σε ποντίκια η olmesartan medoxomil δεν επηρέασε τη γονιμότητα και δεν υπήρξαν ενδείξεις τερατογενετικής δράσης. Όπως συμβαίνει και με άλλους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, η επιβίωση του απογόνου ήταν μικρότερη έπειτα από την έκθεση στην olmesartan medoxomil ενώ μετά από την έκθεση των θηλυκών κατά το τέλος της κύησης και κατά το θηλασμό, προκλήθηκε διάταση της νεφρικής πυέλου. Όπως συμβαίνει και με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, η olmesartan medoxomil βρέθηκε να είναι πιο τοξική σε κυοφορούντα κουνέλια σε σχέση με κυοφορούντα ποντίκια, εντούτοις δεν υπήρξαν ενδείξεις εμβρυοτοξικότητας.

#### *Amlodipine (δραστική ουσία του SEVIKAR)*

Προκλινικά στοιχεία δεν έδειξαν να υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος για τον άνθρωπο σύμφωνα με τις συνήθεις μελέτες της φαρμακολογικής ασφάλειας, της τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, γονιδοτοξικότητας και καρκινογενετικότητας. Μελέτες σε πειραματόζωα που αφορούσαν την αναπαραγωγή των ποντικών σε υψηλές δόσεις, οδήγησαν σε καθυστέρηση του τοκετού και

δυσκολία αυτού ενώ παρατηρήθηκε επηρεασμένη επιβίωση τόσο των εμβρύων όσο και των νεογέννητων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ**

### **6.1 Λίστα εκδόχων**

Πυρήνας του δισκίου:  
Starch, pregelatinised maize  
Silicified microcrystalline cellulose (microcrystalline cellulose with colloidal silicon dioxide)  
Croscarmellose sodium  
Magnesium stearate

Επικάλυψη του δισκίου:  
Polyvinyl alcohol  
Macrogol 3350  
Talc  
Titanium dioxide (E171)  
Iron (III) oxide yellow (E172)(επικαλυμμένα με υμένιο δισκία SEVIKAR 40mg/5mg και 40mg/10mg μόνο)  
Iron (III) oxide red (E172)(επικαλυμμένα με υμένιο δισκία SEVIKAR 40mg/10mg μόνο)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Καμία

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 Χρόνια

### **6.4 Ειδικές προφυλάξεις κατά την φύλαξη**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Σύσταση και περιεχόμενα της συσκευασίας**

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium blister

Μεγέθη συσκευασίας: 14,28,30,56,90,98, 10x28 και 10x30 επικαλυμμένα με υμένιο δισκία  
Μεγέθη συσκευασίας με blisters μεμονωμένης δόσης: 10,50 και 500 επικαλυμμένα με υμένιο δισκία.

Είναι δυνατό να μη διατίθενται στην κυκλοφορία όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ειδικές προφυλάξεις για την απόρριψη**

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες απαιτήσεις

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

PFIZER HELLAS AE,  
Μεσογείων 243,  
154 51 Ν . Ψυχικό  
Τηλ: 210 6785800



**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

SEVIKAR 20mg/5mg επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο: 13408/17-2-2009  
SEVIKAR 40mg/5mg επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο: 13409/17-2-2009  
SEVIKAR 40mg/10mg επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο: 13412/17-2-2009

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

17-2-2009

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

14-5-2009