Daiichi Sankyo Belgium S.A.
SEVIKAR/HCT 20mg/5mg/12,5mg BE387466
SEVIKAR/HCT 40mg/5mg/12,5mg BE387475
SEVIKAR/HCT 40mg/5mg/25mg BE387493
SEVIKAR/HCT 40mg/10mg/12,5mg BE387484
SEVIKAR/HCT 40mg/10mg/25mg BE387502
Variation: NL/H/1858/001-005/IA/055

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SEVIKAR/HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
SEVIKAR/HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
SEVIKAR/HCT 40 mg/5 mg/25 mg filmomhulde tabletten
SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

SEVIKAR/HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg olmesartan medoxomil, 5 mg amlodipine (als amlodipine besilaat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

SEVIKAR/HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartan medoxomil, 5 mg amlodipine (als amlodipine besilaat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartan medoxomil, 10 mg amlodipine (als amlodipine besilaat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

SEVIKAR/HCT 40 mg/5 mg/25 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartan medoxomil, 5 mg amlodipine (als amlodipine besilaat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/25 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartan medoxomil, 10 mg amlodipine (als amlodipine besilaat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstoffen met bekend effect:
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

SEVIKAR/HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten:
Licht oranje, ronde, filmomhulde tablet van 8 mm met aan één zijde de inscriptie C51.

SEVIKAR/HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten:
Lichtgele, ronde, filmomhulde tablet van 9,5 mm met aan één zijde de inscriptie C53.

SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten:
Grijs-rode, ronde, filmomhulde tablet van 9,5 mm met aan één zijde de inscriptie C55.

SEVIKAR/HCT 40 mg/5 mg/25 mg filmomhulde tabletten:
Lichtgele, ovale, filmomhulde tablet van 15 x 7 mm met aan één zijde de inscriptie C54.

SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/25 mg filmomhulde tabletten:
Grijs-rode, ovale, filmomhulde tablet van 15 x 7 mm met aan één zijde de inscriptie C57.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Add-on therapie
SEVIKAR/HCT is aangewezen bij volwassen patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met olmesartan medoxomil en amlodipine in een twee-componenten formulatie.

Substitutie therapie
SEVIKAR/HCT is aangewezen als substitutietherapie bij volwassen patiënten van wie de bloeddruk onder controle is met een combinatie van olmesartan medoxomil, amlodipine en hydrochloorthiazide, ingenomen als een duo-preparaat (olmesartan medoxomil en amlodipine of olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide) met een mono-preparaat (hydrochloorthiazide of amlodipine).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosis SEVIKAR/HCT is 1 tablet per dag.

Add-on therapie

SEVIKAR/HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten mag gegeven worden aan patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met olmesartan medoxomil 20 mg en amlodipine 5 mg toegediend als een twee-componenten preparaat.

SEVIKAR/HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten mag gegeven worden aan patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met olmesartan medoxomil 40 mg en amlodipine 5 mg toegediend als een twee-componenten preparaat of aan patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met SEVIKAR/HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg.

SEVIKAR/HCT 40 mg/5 mg/25 mg filmomhulde tabletten mag gegeven worden aan patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met SEVIKAR/HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg.

SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten mag gegeven worden aan patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met olmesartan medoxomil 40 mg en amlodipine 10 mg toegediend als een twee-componenten preparaat of aan patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met SEVIKAR/HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg.

SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/25 mg filmomhulde tabletten mag gegeven worden aan patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg of SEVIKAR/HCT 40 mg/5 mg/25 mg.

Het is aangeraden om stapsgewijs de individuele componenten te titreren alvorens op de 3-componenten combinatie over te schakelen. Als het klinisch aangewezen is, mag er direct overgeschakeld worden van de twee componenten naar de drie component combinatie.

Substitutie therapie

Patiënten die onder controle zijn met een vaste dosis olmesartan medoxomil, amlodipine en hydrochloorthiazide, waarbij de 3 componenten gelijktijdig ingenomen worden als een duo-preparaat (olmesartan medoxomil en amlodipine of olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide) met een mono-preparaat (hydrochloorthiazide of amlodipine) mogen overgeschakeld worden op SEVIKAR/HCT, met behoud van de individuele dosering voor elk van de componenten.

De maximale aanbevolen dosis SEVIKAR/HCT is 40 mg/10 mg/ 25 mg per dag.

Bejaarden (65 jaar of ouder)

Voorzichtigheid, inclusief een frequentere controle van de bloeddruk, is aanbevolen bij bejaarden, vooral bij de maximale dosis SEVIKAR/HCT van 40 mg/10 mg/ 25 mg per dag.

Een verhoging van de dosis moet met de nodige voorzichtigheid gebeuren bij bejaarden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Er is slechts een zeer beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over gebruik van SEVIKAR/HCT bij mensen van 75 jaar of ouder. Het is aangeraden bij hen uiterst voorzichtig te werk te gaan, hen van nabij te volgen en regelmatig de bloeddruk te controleren.

Nierinsufficiëntie

De maximale dosis bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 30-60 ml/min) is SEVIKAR/HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg, gezien de beperkte ervaring met 40 mg olmesartan medoxomil bij deze groep van patiënten.
Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie is controle van de kalium- en creatinineserumspiegels aanbevolen.

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineclearance < 30 ml/min) is het gebruik van SEVIKAR/HCT gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

SEVIKAR/HCT moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie mag de maximale dosis SEVIKAR/HCT niet hoger zijn dan 20 mg/5 mg/12,5 mg per dag. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is nauwgezette controle van de bloeddruk en de nierfunctie aanbevolen.

Zoals geldt voor alle calcium-antagonisten, is de halfwaardetijd van amlodipine verlengd bij patiënten met een verminderde leverfunctie en dosis aanbevelingen werden nog niet vastgesteld. SEVIKAR/HCT moet daarom met de nodige voorzichtigheid toegediend worden aan deze patiënten. De farmacokinetiek van amlodipine werd nog niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met een leverinsufficiëntie moet de therapie met de laagst mogelijke dosis amlodipine opgestart worden en het optitreren gebeurt geleidelijk.

SEVIKAR/HCT mag niet gebruikt worden bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 5.2), cholestase of galwegobstructie (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

SEVIKAR/HCT is niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten jonger dan 18 jaar bij gebrek aan informatie over de veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening
De tablet moet ingeslikt worden met een voldoende hoeveelheid vloeistof (bv. een glas water). De tablet niet kauwen maar wel elke dag op hetzelfde tijdstip innemen.
SEVIKAR/HCT kan al dan niet in combinatie met voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor dihydropyridinederivaten, voor stoffen afgeleid van sulfonamide (hydrochloorthiazide is een geneesmiddel afgeleid van sulfonamide) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).
Refractaire hypokaliëmie, hypercalciëmie, hyponatriëmie en symptomatische hyperuricemie
Ernstige leverinsufficiëntie, cholestase en galwegobstructie (zie rubriek 5.2).
Het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Het gelijktijdig gebruik van Sevikar/HCT met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Omdat SEVIKAR/HCT amlodipine bevat, is het gecontraindiceerd bij patiënten met:

- Shock (inclusief cardiogene shock).
- Ernstige hypotensie
- Obstructie van het uitstroomkanaal van het linkerventrikel (bv. hooggradige aortastenose).
- Hemodynamisch onstabiel hartfalen na acuut myocardinfarct.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met hypovolemie of natriumdepletie:
Symptomatische hypotensie kan optreden bij patiënten met volume- en/of natriumdepletie ten gevolge van een doorgedreven diureticatherapie, een zoutarm dieet, diarree of braken, vooral na de eerste dosis. Alvorens SEVIKAR/HCT toe te dienen is het aanbevolen om deze aandoening te corrigeren of om de patiënt bij het begin van de behandeling onder strikt medisch toezicht te houden.

Overige aandoeningen met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem:
Bij patiënten van wie de vaattonus en nierfunctie vooral afhankelijk zijn van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bv. patiënten met ernstig congestief hartfalen of onderliggende nierziekte, inclusief stenose van de nierarterie) is de behandeling met geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden geassocieerd met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, zelden, acuut nierfalen.

Renovasculaire hypertensie:
Er bestaat een verhoogd risico van ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie als patiënten met bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie naar slechts één functionerende nier behandeld worden met geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden.

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie:
Wanneer SEVIKAR/HCT wordt gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie is een periodieke controle van de kalium- en creatininespiegels in het serum aanbevolen.
Het gebruik van SEVIKAR/HCT is niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Een aan thiazidediuretica geassocieerde azotemie kan optreden bij patiënten met een verminderde nierfunctie.
Indien progressieve nierinsufficiëntie manifest wordt, dient de behandeling nauwkeurig te worden herbeoordeeld en zal het stoppen van de diuretische therapie worden overwogen.

Er is geen ervaring met de toediening van SEVIKAR/HCT aan patiënten die kort geleden een niertransplantatie hebben ondergaan of bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (d.w.z. creatinineklaring < 12 ml/min).

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)
Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.
ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Leverinsufficiëntie:
Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de blootstelling aan amlodipine en olmesartan medoxomil verhoogd (zie rubriek 5.2).
Bovendien kunnen kleine veranderingen in de vocht- en de elektrolytenbalans gedurende de thiazidetherapie levercoma versnellen bij patiënten met een verminderde leverfunctie of een progressieve leverziekte.
Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van SEVIKAR/HCT aan patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie.
Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie mag de dosis olmesartan medoxomil niet hoger zijn dan 20 mg (zie rubriek 4.2).
Bij patiënten met leverinsufficiëntie moet met de laagst mogelijke dosis amlodipine gestart worden. Nauw medisch toezicht is aangewezen bij aanvang van de therapie en bij elke dosisverhoging.

Het gebruik van SEVIKAR/HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, cholestase of galwegobstructie (zie rubriek 4.3).

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie:
Door de aanwezigheid van amlodipine in SEVIKAR/HCT, zoals voor andere vasodilatatoren is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan aorta- of mitralisklepstenose of aan obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Primair aldosteronisme:
Patiënten met primair aldosteronisme reageren in het algemeen niet op antihypertensieve geneesmiddelen die het renine-angiotensinesysteem remmen. Daarom is het gebruik van SEVIKAR/HCT bij dergelijke patiënten niet aanbevolen.

Metabole en endocriene effecten:
Thiazidediuretica kunnen de glucosetolerantie verminderen. Bij diabetespatiënten kunnen dosisaanpassingen van insuline of orale hypoglykemische middelen nodig zijn (zie rubriek 4.5). Tijdens de behandeling met thiaziden kan een latente diabetes mellitus manifest worden.
Stijgingen van de cholesterol- en triglyceridenspiegels zijn bekende ongewenste effecten van thiazidediuretica.
Bij sommige patiënten die thiazidediuretica krijgen kan hyperurikemie optreden of kan het ontstaan van manifeste jicht versneld worden.

Verstoorde elektrolytenbalans:
Zoals met alle patiënten die diuretica krijgen, moeten de serumelektrolyten regelmatig worden bepaald.
Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de vocht- of elektrolytenbalans verstoren (inclusief hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose). Signalen die wijzen op een verstoorde vocht- of elektrolytenbalans zijn een droge mond, dorst, zwakte, lethargie, slaperigheid, rusteloosheid, spierpijn of -krampen, spiermoeheid, hypotensie, oligurie, tachycardie en gastro-intestinale ongemakken zoals misselijkheid of braken (zie rubriek 4.8).

Het risico van hypokaliëmie is het grootst bij patiënten met levercirrose, bij patiënten met een snelle diurese, bij patiënten met een onvoldoende orale elektrolyteninname en bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met corticosteroïden of ACTH (zie rubriek 4.5).

Omgekeerd kan door antagonisme ter hoogte van de angiotensine-II-receptoren (AT_1) via de olmesartan medoxomil component van SEVIKAR/HCT hyperkaliëmie optreden, vooral bij nierinsufficiëntie en/of hartfalen en diabetes mellitus. Bij risicopatiënten is een nauwgezette controle van het serumkalium aanbevolen. Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers en andere medicijnen die de kaliumspiegels in het serum kunnen verhogen (bv. heparine) mogen, zij het voorzichtig, samen met SEVIKAR/HCT toegediend worden (zie rubriek 4.5). De plasmakaliumconcentratie moet regelmatig gecontroleerd worden.

Er zijn geen aanwijzingen dat olmesartan medoxomil door diuretica geïnduceerde hyponatriëmie zou verminderen of voorkomen. Het chloridetekort is meestal mild en behoeft doorgaans geen behandeling.

Thiaziden kunnen de calciumexcretie in de urine verminderen en een tijdelijke, lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken, zonder bekende stoornissen van het calciummetabolisme.
Hypercalciëmie kan een symptoom zijn van verborgen hyperparathyreoïdie. Thiaziden moeten worden gestaakt voordat de bijschildklierfunctie wordt getest.

Thiaziden kunnen de excretie van magnesium in de urine verhogen, wat kan leiden tot hypomagnesiëmie.

Bij warm weer kan bij oedemateuze patiënten verdunningshyponatriëmie optreden.

Lithium:
Zoals met andere angiotensine-II-receptorantagonisten is de gelijktijdige toediening van SEVIKAR/HCT en lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Hartfalen:
Als gevolg van de remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem kunnen bij vatbare personen veranderingen in de nierfunctie worden verwacht.
Bij patiënten met ernstig hartfalen, van wie de nierfunctie afhankelijk kan zijn van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, is de behandeling met remmers van het angiotensineconverterend enzym (ACE) en angiotensinereceptorantagonisten in verband gebracht met oligurie en/of progressieve azotemie en (zelden) met acuut nierfalen en/of overlijden.

Patiënten met hartfalen mogen behandeld worden onder nauw medisch toezicht. In een placebogecontroleerde langetermijnstudie met amlodipine bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA III en IV), was de frequentie van longoedeem groter in de amlodipine groep dan in de placebo groep (zie rubriek 5.1).
Calciumkanaal blokkers (inclusief amlodipine) moeten met de nodige voorzichtigheid aangewend worden bij patiënten met congestief hartfalen omdat ze mogelijk het risico verhogen op latere cardiovasculaire aandoeningen en mortaliteit.

Sprue-achtige enteropathie:
Zeer zelden komt bij patiënten die olmesartan nemen een ernstige vorm van chronische diarree met substantieel gewichtsverlies voor. De klachten beginnen van enkele maanden tot jaren na het opstarten van de therapie en worden mogelijk veroorzaakt door een lokaal uitgestelde overgevoeligheidsreactie.

Een intestinale biopsie bij de getroffen patiënten toont vaak een villi atrofie aan. Indien een patient deze sympthomen onwikkelt tijdens een behandeling met olmesartan en wanneer er geen andere etiologie uitgesproken aanwezig is, moet de olmesartan therapie onmiddellijk gestaakt worden en mag deze niet heropgestart worden. Indien de diarree niet verbetert tijdens de week die volgt op het stopzetten van de olmesartan therapie moet overwogen worden om een specialist te raadplegen (bv. Gastro-enteroloog).

Intestinaal angio-oedeem:
Intestinaal angio-oedeem is gemeld bij patiënten die werden behandeld met angiotensine II-receptorantagonisten, [waaronder olmesartan medoxomil] (zie rubriek 4.8). Bij deze patiënten deden zich buikpijn, misselijkheid, braken en diarree voor. De symptomen verdwenen na stopzetting van angiotensine II-receptorantagonisten. Wanneer intestinaal angio-oedeem wordt vastgesteld, moet het gebruik van olmesartan medoxomil worden gestaakt en moet gepaste monitoring plaatsvinden tot de symptomen volledig zijn verdwenen.

Choroïdale effusie, acute myopie en secundaire gesloten hoek glaucoom:
Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, kan een idiosyncratische reactie veroorzaken, wat kan leiden tot een choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, een acute transiënte myopie en een acuut gesloten hoek glaucoom.
Symptomen hiervan zijn een acuut verminderd zicht of oogpijn. Kenmerkend is dat deze symptomen optreden binnen enkele uren tot weken na de eerste inname van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut gesloten hoek glaucoom kan leiden tot een blijvend verlies van het zicht. Als eerste stap wordt de hydrochloorthiazide therapie zo snel als mogelijk stopgezet. Een onmiddellijke medische of chirurgische interventie moet overwogen

worden als de intra-oculaire druk niet onder controle kan gebracht worden. Allergie voor sulfonamiden of penicilline is een risico verhogende factor om acuut gesloten hoek glaucoom te ontwikkelen (zie rubriek 4.8).

Zwangerschap:
Angiotensine-II-receptorantagonisten mogen niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij verdere behandeling met angiotensine-II-receptorantagonisten noodzakelijk is, moeten patiënten die zwanger willen worden overschakelen naar alternatieve antihypertensieve behandelingen, waarvan bewezen is dat ze tijdens de zwangerschap veilig kunnen worden gebruikt. Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met angiotensine-II- receptorantagonisten onmiddellijk gestaakt worden en, indien van toepassing, moet een alternatieve therapie gestart worden (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Pediatrische patiënten:
Het gebruik van SEVIKAR/HCT bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar oud, is niet aangewezen.

Bejaarden:
Elke dosisverhoging bij bejaarden moet met de nodige voorzichtigheid gebeuren (zie rubriek 5.2).

Fotosensibilitiet:
Met thiazidediuretica werden fotosensibiliteitssreacties gemeld (zie rubriek 4.8). Mocht er tijdens de behandeling met SEVIKAR/HCT een lichtgevoeligheidsreactie optreden, wordt aanbevolen de behandeling stop te zetten. Wanneer hertoediening van het diureticum noodzakelijk wordt geacht, is het aanbevolen de blootgestelde gebieden te beschermen tegen de zon of tegen kunstmatig UVA-licht.

Niet-melanome huidkanker:
Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.
Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om

het risico op huidkanker tot een minimum te beperken.

Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

Acute respiratoire toxiciteit:
Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder ‘acute respiratory distress’-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Sevikar HCT te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

Overige:
Zoals met alle antihypertensiva, kan een excessieve bloeddrukdaling bij patiënten met een ischemische hartziekte of een ischemische cerebrovasculaire aandoening leiden tot een myocardinfarct of beroerte.
Overgevoeligheidsreacties op hydrochloorthiazide kunnen voorkomen bij zowel patiëntenmet of zonder een voorgeschiedenis van allergie of astma bronchiale, maar zijn waarschijnlijker bij patiënten met zo een geschiedenis.
Bij gebruik van thiazidediuretica is exacerbatie of activering van systemische lupus erythematosus gemeld.
Net als voor alle andere geneesmiddelen die angiotensine II receptor antagonisten bevatten, is het bloeddrukverlagend effect van Olmesartan iets minder sterk bij zwarte patiënten dan bij patiënten met een lichte huidskleur. Nochtans werd dit effect tijdens geen van de drie klinische studies met SEVIKAR/HCT waar zwarte patiënten aan deelnamen (30%) opgemerkt (zie ook rubriek 5.1).

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Mogelijke interacties gerelateerd aan de SEVIKAR/HCT-combinatie:

Gelijktijdig gebruik is niet aanbevolen

Lithium:
Omkeerbare verhoogde lithiumconcentraties in het serum en toxiciteit zijn gemeld bij gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers en zelden met angiotensine-II- receptorantagonisten. Bovendien verminderen thiazidediuretica de renale klaring van lithium en kan bijgevolg het risico van lithiumtoxiciteit verhoogd zijn. Daarom is het gelijktijdige gebruik van SEVIKAR/HCT en lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Wanneer het gebruik van de combinatie nodig wordt geacht, is nauwgezette controle van de lithiumspiegels in het serum aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik met voorzorg

Baclofen:
Versterking van het antihypertensieve effect kan voorkomen.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen:
NSAID’s (bv. acetylsalicylzuur (> 3 g/dag), COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID’s) kunnen het antihypertensieve effect van thiazidediuretica en angiotensine-II-receptorantagonisten verminderen.
Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. gedehydrateerde patiënten of bejaarden met een verminderde nierfunctie) kan de

gelijktijdige toediening van angiotensine-II-receptorantagonisten en cyclo-oxygenaseremmers resulteren in een verdere verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, dat gewoonlijk reversibel is. Daarom dient de combinatie, vooral bij oudere patiënten, met voorzichtigheid te worden toegediend. Adequate hydratatie van de patiënten en controle van de nierfunctie in het begin van de behandeling en daarna periodiek zijn aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik waarmee rekening moet worden gehouden

Amifostine:
Versterking van het antihypertensieve effect kan voorkomen.

Andere antihypertensiva:
Het bloeddrukverlagende effect van SEVIKAR/HCT kan worden versterkt door gelijktijdig gebruik van andere antihypertensiva.

Alcohol, barbituraten, narcotica of antidepressiva:
Versterking van orthostatische hypotensie kan voorkomen.

Mogelijke interacties gerelateerd aan olmesartan medoxomil:

Gelijktijdig gebruik is niet aanbevolen

ACE-inhibitoren, angiotensin-II-receptorantagonisten of aliskiren
De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II- receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Geneesmiddelen die de kaliumspiegels beïnvloeden:
Gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten of andere geneesmiddelen die de kaliumspiegel kunnen verhogen (bv. Heparine, ACE-inhibitor) kan leiden tot verhoogde kaliumspiegels in het serum (zie rubriek 4.4). Als geneesmiddelen die de kaliumspiegels beïnvloeden worden voorgeschreven in combinatie met SEVIKAR/HCT, is een controle van de kaliumplasmaspiegels aanbevolen.

Aanvullende informatie

Colesevelam, galzuur afscheidende component:
Bij gelijktijdige toediening met de galzuur afscheidende component Colesevelam hydrochloride vermindert de systemische blootstelling en piek plasmaconcentratie van olmesartan en het vermindert de t1/2.

De geneesmiddeleninteractie daalt wanneer olmesartan medoxomil ten minste 4 uur voor colesevelam hydrochloride toegediend werd. Het moet overwogen worden om olmesartan medoxomil ten minste 4 uur voor colesevelam hydrochloride toe te dienen (zie rubriek 5.2).

Na behandeling met een antacidum (aluminiummagnesiumhydroxide) werd een bescheiden daling van de biologische beschikbaarheid van olmesartan waargenomen.

Olmesartan medoxomil had geen significant effect op de farmacokinetiek of de farmacodynamiek van warfarine of de farmacokinetiek van digoxine.

Bij gezonde personen had de gelijktijdige toediening van olmesartan medoxomil en pravastatine geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van de componenten.

Olmesartan had geen klinisch relevante remmende effecten op de menselijke cytochroom-P450-enzymen 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 *in vitro* en geen of een minimaal inducerend effect op de activiteiten van het cytochroom-P450 bij ratten. Er worden geen klinisch relevante interacties verwacht tussen olmesartan en geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door de bovengenoemde cytochroom-P450-enzymen.

Mogelijke interacties gerelateerd aan amlodipine

Gelijktijdig gebruik waarbij extra aandacht is vereist

Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine

CYP3A4-remmers:

Het gelijktijdige gebruik van amlodipine met sterke of matige CYP3A4-remmers (protease inhibitoren, azole-fungicide middelen, macroliden zoals erythromycine of clarithromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen. Het klinisch effect van deze farmacokinetische veranderingen kan meer uitgesproken zijn bij oudere patiënten. Er bestaat een verhoogd risico op hypotensie. Nauwgezette observatie van de patiënten wordt aanbevolen en een dosisaanpassing kan noodzakelijk zijn.

CYP3A4-inductoren:

Bij gelijktijdige toediening van bekende inductoren van CYP3A4 kan de plasmaconcentratie van amlodipine variëren. Daarom dient de bloeddruk te worden gecontroleerd en moet een dosisaanpassing worden overwogen zowel tijdens als na gelijktijdig gebruik van medicatie, in het bijzonder met sterke CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, hypericum perforatum).

Het nuttigen van pompelmoes en pompelmoessap is niet aanbevolen omdat de biologische beschikbaarheid van amlodipine hierdoor kan verhogen bij sommige patiënten waardoor het bloeddrukverlagend effect wordt versterkt.

Dantroleen (infuus): Bij dieren werd een dodelijke ventrikulaire fibrillatie en een cardiovasculaire collaps vastgesteld in associatie met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Wegens het risico op een hyperkaliëmie, wordt aanbevolen om het gelijktijdig gebruik van

calciumkanaalblokkers zoals amlodipine en dantroleen te vermijden bij patiënten die gevoelig zijn voor maligne hyperthermie alsook bij de behandeling van maligne hyperthermie.

Effecten van amlodipine op andere geneesmiddelen

Het bloeddrukverlagende effect van amlodipine versterkt de bloeddrukverlagende effecten van andere antihypertensiva.

In klinische interactiestudies, had amlodipine geen invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine of warfarine.

Simvastatine: Bij herhaald gelijktijdig toedienen van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine steeg de blootstelling aan simvastatine met 77% in vergelijking tot de simvastatine monotherapie. Bij patienten die amlodipine nemen moet de simvastatinedosis beperkt worden tot 20 mg per dag.

Tacrolimus: het kan zijn dat het tacrolimusgehalte in de bloedwaarden stijgt wanneer dit samen met amlodipine genomen wordt.
Als patiënten die behandeld worden met tacrolimus, gelijktijdig amlodipine toegediend krijgen, moeten de tacrolimus waarden in het bloed van nabij opgevolgd worden en indien nodig moet de toegediende dosis gecorrigeerd worden om tacrolimus toxiciteit te vermijden.

Mechanistisch doel van rapamycine (mTOR) remmers: mTOR-remmers zoals sirolimus, temsirolimus en everolimus zijn CYP3A4 substraten.
Amlodipine is een zwakke CYP3A4-remmer. Bij gelijktijdig gebruik van mTOR-remmers, kan amlodipine de blootstelling aan mTOR-remmers verhogen.

Cyclosporine: in een prospectieve studie bij patiënten met een niertransplantatie, werd een gemiddelde stijging van 40% in de cyclosporine bloedwaarden gezien wanneer amlodipine gelijktijdig werd toegediend.
Het gelijktijdig gebruik van Sevikar/HCT met cyclosporine, kan de blootstelling aan cyclosporine verhogen.
Bij gelijktijdig gebruik, moeten de cyclosporine bloedwaarden van nabij opgevolgd worden en indien nodig moet de dosis cyclosporine verminderd worden.

Mogelijke interacties gerelateerd aan hydrochloorthiazide:

Gelijktijdig gebruik is niet aanbevolen

Geneesmiddelen die de kaliumspiegels beïnvloeden:
Het kaliumverlagende effect van hydrochloorthiazide (zie rubriek 4.4) kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen die geassocieerd zijn met kaliumverlies en hypokaliëmie (bv. kaliuretische diuretica, laxativa, corticosteroïden, ACTH, amfotericine, carbenoxolone, natrium-penicilline G of salicylzuurderivaten). Dergelijk gelijktijdig gebruik is derhalve niet aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik waarbij extra aandacht is vereist

Calciumzouten:
Thiazidediuretica kunnen de calciumspiegels in het serum verhogen door verminderde excretie. Indien calciumsupplementen voorgeschreven moeten worden, moet het serumcalcium gecontroleerd worden en de calciumdosering dient overeenkomstig te worden aangepast.

Colestyramine en colestipolharsen:
Anionuitwisselende harsen verminderen de opname van hydrochloorthiazide.

Digitalisglycosiden:
Thiazidegeïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kan het ontstaan van digitalisgeïnduceerde hartritmestoornissen bevorderen.

Geneesmiddelen die worden beïnvloed door kaliumstoornissen in het serum:
Regelmatige controle van de kaliumspiegel in het serum en een ECG zijn aanbevolen wanneer SEVIKAR/HCT wordt toegediend met geneesmiddelen die beïnvloed worden door kaliumstoornissen in het serum (bv. digitalisglycosiden en antiaritmica) en de volgende geneesmiddelen die torsades de pointes (ventriculaire tachycardie) induceren (waaronder enkele antiaritmica), omdat hypokaliëmie het risico van torsades de pointes (ventriculaire tachycardie) verhoogt:

- Klasse Ia-antiaritmica (bv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide).
- Klasse III-antiaritmica (bv. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide).
- Sommige antipsychotica (bv. thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol).
- Andere (bv. bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfenadine, vincamycine IV).

Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia (bv. tubocurarine):
Het effect van niet-depolariserende skeletspierrelaxantia kan versterkt worden door hydrochloorthiazide.

Anticholinergica (bv. atropine, biperiden):
Verhoogde biologische beschikbaarheid van thiazidediuretica door een verminderde gastro-intestinale motiliteit en een vertraagde maaglediging.

Antidiabetica (orale geneesmiddelen en insuline):
Thiaziden kunnen de glucosetolerantie beïnvloeden. Een dosisaanpassing van het antidiabeticum kan nodig zijn (zie rubriek 4.4).

Metformine:
Metformine moet met voorzichtigheid worden gebruikt door het risico van melkzuuracidose veroorzaakt door mogelijk nierfalen geassocieerd aan hydrochloorthiazide.

Bèta-blokkers en diazoxide:
Thiaziden kunnen het hyperglykemische effect van bèta-blokkers en diazoxide versterken.

Pressoramines (bv. noradrenaline):
Het effect van pressoramines kan verminderen.

Geneesmiddelen tegen jicht (probenecid, sulfinpyrazon en allopurinol):

Een dosisaanpassing van uricosurische geneesmiddelen kan nodig zijn aangezien hydrochloorthiazide de urinezuurspiegel in het serum kan verhogen. Een verhoging van de dosis probenecid of sulfinpyrazon kan nodig zijn. De gelijktijdige toediening van een thiazide kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

Amantadine:
Thiaziden kunnen het risico van bijwerkingen veroorzaakt door amantadine verhogen.

Cytotoxische middelen (bv. cyclofosfamide, methotrexaat):
Thiaziden kunnen de renale excretie van cytotoxische geneesmidddelen verminderen en hun myelosuppressieve effecten versterken.

Salicylaten:
Bij hoge dosissen salicylaten kan hydrochloorthiazide het toxische effect van de salicylaten op het centrale zenuwstelsel versterken.

Methyldopa:
Er zijn geïsoleerde meldingen van hemolytische anemie bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en methyldopa.

Ciclosporine:
Gelijktijdige behandeling met ciclosporine kan het risico van hyperurikemie en jichtachtige complicaties verhogen.

Tetracyclines:
Gelijktijdige toediening van tetracyclines en thiaziden verhoogt het risico van een door tetracycline geïnduceerde verhoging van de ureumspiegel. Deze interactie is waarschijnlijk niet van toepassing voor doxycycline.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Het gebruik van Sevikar/HCT is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Gezien de effecten van de afzonderlijke componenten van dit combinatieproduct op de zwangerschap is het gebruik van SEVIKAR/HCT niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4).

Olmesartan medoxomil
Het gebruik van angiotensine-II-receptorantagonisten is niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van angiotensine-II-receptorantagonisten is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).
De epidemiologische bewijzen inzake het teratogeniciteitsrisico na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap zijn niet afdoend; een licht verhoogd risico kan evenwel niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine-II-antagonisten, kunnen voor deze geneesmiddelenklasse gelijkaardige risico's bestaan. Tenzij verdere behandeling met angiotensinereceptorantagonisten noodzakelijk is, moeten patiënten die zwanger willen worden overschakelen naar alternatieve antihypertensieve behandelingen waarvan bewezen is dat ze tijdens de zwangerschap veilig kunnen worden gebruikt. Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met angiotensine-II-receptorantagonisten onmiddellijk worden gestaakt en, indien van toepassing, moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine-II-receptorantagonisten tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraagde ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) induceert. (zie rubriek 5.3).

Bij blootstelling aan angiotensine-II-antagonisten vanaf het tweede trimester van de zwangerschap is een echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.
Zuigelingen van wie de moeders angiotensine-II-receptorantagonisten hebben genomen, moeten van nabij worden opgevolgd voor hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide
De ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester, is beperkt. Dierproeven zijn ontoereikend.
Hydrochloorthiazide dringt door de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik tijdens het tweede en derde trimester de foeto-placentaire perfusie compromitteren en kunnen foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie optreden.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie door het risico van verminderd plasmavolume en placentahypoperfusie, zonder voordelig effect op het verloop van de aandoening.
Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in uitzonderlijke omstandigheden waar geen andere behandeling mogelijk is.

Amlodipine
Gegevens over een beperkt aantal blootgestelde zwangerschappen wijzen niet op een schadelijk effect van amlodipine of andere calciumreceptorantagonisten op de gezondheid van de foetus. Een verlengde bevalling is evenwel mogelijk.

Borstvoeding
Het gebruik van SEVIKAR/HCT tijdens de borstvoeding is niet aanbevolen. Alternatieve behandelingen met een beter aangetoond veiligheidsprofiel tijdens de borstvoeding verdienen de voorkeur, vooral bij pasgeboren of premature kinderen.
Olmesartan wordt uitgescheiden in de melk van lacterende ratten. Het is echter niet bekend of olmesartan in de menselijke melk terechtkomt.
Amlodipine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het percentage van de maternale dosis dat wordt ontvangen door de zuigeling werd geschat met een interkwartielafstand van 3 - 7%, met een maximum van 15%. Niet bekend is welk effect amlodipine op zuigelingen heeft.
Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de humane moedermelk uitgescheiden. Thiaziden, in hoge doses, leiden tot een uitgesproken diurese en dat kan de melkproductie verhinderen. Het innemen van SEVIKAR/HCT tijdens de periode van borstvoeding wordt niet aangeraden. Als SEVIKAR/HCT ingenomen moet worden tijdens een periode van borstvoeding geven, moet de dosis zo laag mogelijk gehouden worden.

Vruchtbaarheid
Omkeerbare biochemische veranderingen werden waargenomen in de kop van de spermatozoa bij sommige patiënten die met calciumkanaalblokkers behandeld werden. De klinische gegevens zijn ontoereikend omtrent het potentieel effect van amlodipine op de fertiliteit. In één studie op ratten werd een bijwerking vastgesteld op de mannelijke fertilitiet (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de invloed op het vermogen een auto te besturen en machines te bedienen. Hou er echter rekening mee dat bij patiënten die met antihypertensiva worden behandeld soms

duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid of vermoeidheid kunnen optreden. Deze kunnen het reactievermogen verminderen. Voorzichtigheid is geboden, zeker bij aanvang van de therapie.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van SEVIKAR/HCT werd in klinische studies onderzocht op 7826 patiënten die olmesartan medoxomil innamen samen met amlodipine en hydrochloorthiazide.

De bijwerkingen die gemeld werden tijdens klinische studies, veiligheids studies sinds de commercialisatie alsook de spontane meldingen werden samengevat in tabel 1 voor SEVIKAR/HCT alsook voor de individuele componenten, olmesartan medoxomil, amlodipine en hydrochloorthiazide, op basis van hun gekend individueel veiligheidsprofiel.

De bijwerkingen die het meest gemeld werden tijdens een behandeling zijn perifeer oedema, hoofdpijn en duizeligheid.

De volgende terminologie wordt gehanteerd om de frequentie aan te geven waarmee bijwerkingen optreden.
Zeer vaak (≥ 1/10)
Vaak (≥1/100 tot <1/10)
Soms (≥1/1.000 tot <1/100)
Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)
Zeer zelden (< 1/10.000)
Niet bekend (kan niet worden vastgesteld op basis van de beschikbare gegevens)

Tabel 1: samenvatting van de bijwerkingen met Sevikar/HCT en de individuele componenten

MedDRA Systeem Orgaan Klasse	**Bijwerking**	**Frequentie**			
		SEVIKAR/ HCT	**Olmesartan**	**Amlodipine**	**HCTZ**
Infecties en parasitaire aandoeningen	infectie van de bovenste luchtwegen	vaak			
	nasofaryngitis	vaak			
	urineweginfectie	vaak	vaak		
	sialadenitis				zelden
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)				niet bekend
Bloed- en lymfestelsel -aandoeningen	leukopenie			zeer zelden	zelden
	trombocytopenie		soms	zeer zelden	zelden
	beenmergdepressie				zelden
	neutropenie/ agranulocytose				zelden
	hemolytische anemie				zelden
	aplastische anemie				zelden

Immuunsysteem-aandoeningen	anaphylactische reacties		soms		
	overgevoeligheid voor het geneesmiddel			zeer zelden	

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	hyperkaliemie	soms	zelden		
	hypokaliemie	soms			vaak
	anorexia				soms
	glycosurie				vaak
	hypercalciëmie				vaak
	hyperglykemie			zeer zelden	vaak
	hypomagnesiëmie				vaak
	hyponatriëmie				vaak
	hypochloriëmie				vaak
	hypertriglyceridemie		vaak		zeer vaak
	hypercholesterolemie				zeer vaak
	hyperurikemie		vaak		zeer vaak
	hypochloraemische alkalose				zeer zelden
	hyperamylasemie				vaak

Psychische stoornissen	verwardheid			zelden	vaak
	depressie			soms	zelden
	apathie				zelden
	prikkelbaarheid			soms	
	rusteloosheid				zelden
	stemmingswisselingen (inclusief angst)			soms	
	slaapstoornissen (incl. slapeloosheid)			soms	zelden

Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid	vaak	vaak	vaak	vaak
	hoofdpijn	vaak	vaak	vaak	zelden
	posturale duizeligheid	soms			
	presyncope	soms			
	dysgeusie			soms	
	hypertonie			zeer zelden	
	hypoasthesie			soms	
	paresthesie			soms	zelden
	perifere neuropathie			zeer zelden	
	slaperigheid			vaak	
	syncope			soms	
	convulsies				zelden
	verminderde eetlust				soms
	tremor			soms	
	extrapyramidale aandoeningen			niet bekend	

Oogaandoeningen	visusstoornissen (inclusief diplopie, wazig zicht)			soms	zelden
	verminderd traanvocht				zelden
	verslechtering van een bestaande myopie				soms
	xanthopsie				zelden
	acute myopie, acute gesloten-hoek glaucoma (zie rubriek 4.4.)				niet bekend
	choroïdale effusie				niet bekend

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	vertigo	soms	soms		zelden
	tinnitus			soms	

Hartaandoeningen	palpitaties	vaak		vaak	
	tachycardie	soms			
	myocardinfarct			zeer zelden	
	ritmestoornissen (incl. bradycardie, ventrikeltachycardie en atrium fibrillatie)			soms	zelden
	angina pectoris		soms	soms (incl. verslechtering van angina pectoris)	

Bloedvataandoeningen	hypotensie	vaak	zelden	soms	
	opvliegers	soms		vaak	
	orthostatische hypotensie				soms
	vasculitis (incl. necrotiserende angiitis)			zeer zelden	zelden
	trombose				zelden
	embolie				zelden

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen	hoesten	soms	vaak	soms	
	bronchitis		vaak		
	dyspneu			vaak	zelden
	faryngitis		vaak		
	rhinitis		vaak	soms	
	acute interstitiële pneumonie				zelden
	ademhalingsproblemen				soms
	longoedeem				zelden
	‘Acute respiratory distress’-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)				zeer zelden

Maagdarmstelsel-aandoeningen	diarree	vaak	vaak		vaak
	misselijkheid	vaak	vaak	vaak	vaak
	Constipatie	vaak			vaak
	droge mond	soms		soms	
	abdominale pijn		vaak	vaak	vaak
	gewijzigde stoelgang (inclusief diarree en constipatie)			vaak	
	meteorisme				vaak
	dyspepsie		vaak	vaak	
	gastritis			zeer zelden	
	maagirritatie				vaak
	gastro-enteritis		vaak		
	tandvleeshyperplasie			zeer zelden	
	paralytische ileus				zeer zelden
	pancreatitis			zeer zelden	zelden
	braken		soms	soms	vaak
	intestinaal angio-oedeem (zie rubriek 4.4)		zelden		
	Sprue-achtige enteropathie (zie rubriek 4.4)		zeer zelden		

Lever- en galaandoeningen	hepatitis			zeer zelden	
	geelzucht (intrahepatische cholestatische icterus)			zeer zelden	zelden
	acute cholecystitis				zelden
	Auto-immuunhepatitis*		niet bekend		

Huid- en onderhuid aandoeningen	alopecia			soms	
	angio-oedeem		zelden	zeer zelden	
	allergisch dermatitis		soms		
	erythema multiforme			zeer zelden	
	erythema				soms
	cutane lupus erythematosusachtige reacties				zelden
	exantheem		soms	soms	
	exfoliatieve dermatitis			zeer zelden	
	hyperhydrosis			soms	
	lichtgevoeligheid			zeer zelden	soms
	pruritus		soms	soms	soms
	purpura			soms	soms
	Quincke-oedeem			zeer zelden	
	huiduitslag		soms	soms	soms
	reactivering van cutane lupus erythematosus				zelden
	toxische epidermale necrolyse			niet bekend	zelden
	huidverkleuring			soms	
	Stevens-Johnson-syndroom			zeer zelden	
	urticaria		soms	soms	soms

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	spierspasme	vaak	zelden	vaak	
	gewrichtszwelling	vaak			
	spierzwakte	soms			zelden
	gezwollen enkels			vaak	
	artralgie			soms	
	artritis		vaak		
	rugpijn		vaak	soms	
	parese				zelden
	myalgie		soms	soms	
	skeletpijn		vaak		

Nier- en urinewegaandoeningen	pollakisurie	vaak			
	vaker plassen			soms	
	acuut nierfalen		zelden		
	hematurie		vaak		
	mictiestoornis			soms	
	nocturie			soms	
	interstitiële nefritis				zelden
	nierinsufficiëntie		zelden		zelden

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	erectiele disfunctie	soms		soms	soms
	gynaecomastie			soms	

Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoornissen	asthenie	vaak	soms	vaak	
	perifeer oedeem	vaak	vaak		
	vermoeidheid	vaak	vaak	vaak	
	borstpijn		vaak	soms	
	koorts				zelden
	griepachtige symptomen		vaak		
	lethargie		zelden		
	malaise		soms	soms	
	oedeem			zeer vaak	
	pijn		vaak	soms	
	gezichtsoedeem		soms		

Onderzoeken	bloed creatinine concentratie verhoogd	vaak	zelden		vaak
	bloed ureum concentratie verhoogd	vaak	vaak		vaak
	bloed urinezuur concentratie verhoogd	vaak			
	verlaagde kaliumspiegel in het bloed	soms			
	gammaglutamyl transferase verhoogd	soms			
	alanine aminotransferase verhoogd	soms			
	aspartaat aminotransferase verhoogd	soms			
	verhoogde leverenzymen		vaak	zeer zelden (vooral consistent met cholestase)	
	verhoogde creatine phosphokinase		vaak		
	gewichtsverlies			soms	
	gewichtstoename			soms	

* Na het in de handel brengen zijn gevallen gemeld van auto-immuunhepatitis met een latentie van enkele maanden tot jaren, die reversibel waren na de stopzetting van olmesartan.

Een enkel geval van rhabdomyolyse werd gemeld bij een tijdelijk gebruik van een angiotendine-II receptorblokker.
Een enkel geval van extrapyramidaal syndroom werd gemeld bij patiënten die behandeld werden met amlodipine.

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

Andere bijwerkingen die werden gemeld in klinische studies of tijdens postmarketingervaring met een vaste-dosis-combinatie van olmesartan medoxomil en amlodipine en die nog niet werden gemeld voor Sevikar/HCT, olmesartan medoxomil monotherapie of amlodipine monotherapie of in een hogere frequentie voor de twee componenten combinatie (Tabel 2):

Tabel 2: Combinatie van olmesartan medoxomil en amlodipine		
Systeem / orgaanklassen	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
Immuunsysteem-aandoeningen	zelden	overgevoeligheid voor het geneesmiddel
Maagdarmstelsel-aandoeningen	soms	pijn in de bovenbuik
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	soms	verminderd libido
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	vaak	putjesoedeem
	soms	lethargie
Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen	soms	pijn in de ledematen

Andere bijwerkingen die werden gemeld in klinische studies of tijdens postmarketingervaring met een vastedosiscombinatie van olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide en die nog niet werden gemeld voor SEVIKAR/HCT, olmesartan medoxomil- of hydrochloorthiazidemonotherapie, of in een hogere frequentie voor de twee componenten combinatie (Tabel 3):

Tabel 3: Combinatie van olmesartan medoxomil en hydrochlorothiazide		
Systeem / orgaanklassen	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
Zenuwstelsel-aandoeningen	zelden	bewustzijnsstoornissen (zoals het bewustzijn verliezen)
Huid- en onderhuid-aandoeningen	soms	eczeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	soms	pijn in de extremiteiten
Onderzoeken	zelden	licht verhoogde stikstofwaarden in bloedureum, licht afgenomen gemiddelde hemoglobine- en hematocrietwaarden

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden.
Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België :
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg :
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Symptomen*:*
De maximale dosis SEVIKAR/HCT is 40 mg/10 mg/ 25 mg eenmaal per dag. Er is geen informatie beschikbaar over overdosering met SEVIKAR/HCT bij de mens. Het waarschijnlijkste effect van overdosering van SEVIKAR/HCT is hypotensie.

De waarschijnlijkste effecten van overdosering van olmesartan medoxomil zijn hypotensie en tachycardie; bij parasympathische (vagale) stimulatie zou bradycardie kunnen optreden.

Naar verwachting kan een amlodipine-overdosis leiden tot excessieve perifere vasodilatatie met uitgesproken hypotensie en mogelijk reflextachycardie. Een uitgesproken en potentieel langdurige systemische hypotensie, tot zelfs een fatale shock, werd gemeld.

Niet-cardiogeen longoedeem is zelden gemeld als gevolg van een overdosis amlodipine die zich kan manifesteren met een vertraagde aanvang (24-48 uur na inname) en waarbij beademingsondersteuning nodig is. Vroegtijdige reanimatiemaatregelen (inclusief vochtophoping) om de perfusie en het hartminuutvolume op peil te houden, kunnen precipiterende factoren zijn.

Een overdosis met hydrochloorthiazide gaat gepaard met een elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloriëmie) en dehydratatie ten gevolge van excessieve diurese.
De meest voorkomende symptomen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan leiden tot spierspasme en/of hartritmestoornissen geassocieerd met het gelijktijdige gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde antiaritmica benadrukken.

Behandeling*:*
Bij een overdosering met SEVIKAR/HCT moet de behandeling symptomatisch en ondersteunend zijn. De behandeling hangt af van de tijd sinds de inname en van de ernst van de symptomen.
Als het middel pas werd ingenomen, kan een maagspoeling worden overwogen. Bij gezonde personen blijkt de toediening van actieve kool onmiddellijk of tot 2 uur na inname van amlodipine de absorptie van amlodipine aanzienlijk te verminderen.

Klinisch significante hypotensie door een overdosis SEVIKAR/HCT vereist actieve ondersteuning van het cardiovasculaire systeem, inclusief nauwgezette controle van de hart- en de longfunctie, het hoger leggen van de benen en aandacht voor het circulerende vloeistofvolume en de urineproductie. Een vasoconstrictor kan helpen om de vaattonus en de bloeddruk te herstellen, mits er geen contra-indicatie is voor zijn gebruik. Intraveneuze toediening van calciumgluconaat zou kunnen helpen om de calciumkanaalblokkering om te keren.

Serumelektrolyten en -creatinine moeten regelmatig worden gecontroleerd. In geval van hypotensie dient de patiënt in achteroverliggende houding te worden geplaatst en dienen zout en volume snel te worden aangevuld.

Aangezien amlodipine in sterke mate aan eiwit is gebonden, zal dialyse waarschijnlijk geen gunstig effect hebben. Het is niet bekend of olmesartan of hydrochloorthiazide door middel van dialyse kan worden verwijderd.

De mate waarin olmesartan en hydrochloorthiazide via haemodialyse verwijderd kunnen worden werd niet aangetoond.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Angiotensine-II-antagonisten, calciumantagonisten en diuretica.
ATC-code: C09DX03.

SEVIKAR/HCT is een combinatie van een angiotensine-II-receptorantagonist, olmesartan medoxomil, een calciumantagonist, amlodipine besilaat en een thiazidediureticum, hydrochloorthiazide. De combinatie van deze stoffen heeft een bijkomend antihypertensief effect dat de bloeddruk sterker verlaagt dan elk van de afzonderlijke componenten.

Olmesartan medoxomil is een oraal werkzame, selectieve angiotensine-II-receptorantagonist (type AT_1). Angiotensine-II is het primaire vasoactieve hormoon van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en speelt een belangrijke rol in de pathofysiologie van hypertensie. De effecten van angiotensine-II zijn: vasoconstrictie, stimulatie van de synthese en afgifte van aldosteron, hartstimulatie en renale natriumreabsorptie. Olmesartan blokkeert de binding van angiotensine-II aan de AT_1-receptor in onder meer het vasculaire gladdespierweefsel en de bijnier. Hierdoor wordt ook de vasoconstrictie en de aldosteronsecretie geblokkeert. De werking van olmesartan is niet afhankelijk van de bron of de syntheseroute van angiotensine-II. Het selectieve antagonisme van de angiotensine-II-receptoren (AT_1) door olmesartan resulteert in verhoogde plasmareninespiegels en angiotensine-I- en -II-concentraties en een lichte daling van de plasma-aldosteronconcentratie.

Bij hypertensie veroorzaakt olmesartan medoxomil een dosisafhankelijke, langdurige verlaging van de arteriële bloeddruk. Er is geen bewijs van first-dose hypotensie, van tachyfylaxie tijdens langdurige behandeling of van rebound hypertensie wanneer de behandeling plots wordt gestopt.

Een eenmaal daagse dosering met olmesartan medoxomil biedt een effectieve en gelijkmatige daling van de bloeddruk gedurende het dosisinterval van 24 uur. Een eenmaal daagse dosering zorgt voor vergelijkbare bloeddrukdalingen als een tweemaal daagse dosering bij dezelfde totale dagelijkse dosis.

Bij een continue behandeling wordt 8 weken na de aanvang van de therapie een maximale bloeddrukverlaging bereikt, hoewel een aanzienlijk deel van het bloeddrukverlagend effect al na 2 weken behandeling wordt waargenomen.

Het effect van olmesartan medoxomil op de mortaliteit en morbiditeit is nog niet bekend.

De “Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention” (ROADMAP) studie bij 4447 patiënten met type 2 diabetes, normo-albuminuria en ten minste één additionele cardiovasculaire risicofactor, onderzocht of een behandeling met olmesartan het ontstaan van microalbuminurie kon vertragen. Gedurende de mediaan opvolgingsperiode van 3.2 jaar, kregen de patiënten ofwel olmesartan of placebo samen met andere antihypertensiva, behalve ACE inhibitoren of ARB’s.

Op het primaire eindpunt, kon de studie een significante vermindering van het risico aantonen voor het ontstaan van microalbuminurie ten voordele van olmesartan. Na correctie voor de BD verschillen, was deze vermindering echter niet langer statistisch significant. 8.2% (178 op 2160) van de patiënten in the olmesartan groep en 9.8% (210 op 2139) in de placebo groep ontwikkelden microalbuminurie.

Wat de secundaire eindpunten betreft, kwamen cardiovasculaire aandoeningen voor in 96 patiënten (4.3%) met olmesartan en 94 patiënten (4.2%) met placebo. De incidentie van de cardiovasculaire mortaliteit was hoger met olmesartan in vergelijking tot de placebo behandeling (15 patiënten (0.7%) vs. 3 patiënten (0.1%)), dit ondanks vergelijkbare ratios voor niet-fatale stroke (14 patiënten (0.6%) vs. 8 patiënten (0.4%)), niet-fataal myocard infarct (17 patiënten (0.8%) vs. 26 patiënten (1.2%)) en niet-cardiovasculaire mortaliteit (11 patiënten (0.5%) vs. 12 patiënten (0.5%)). De algemene mortaliteit met olmesartan was numeriek verhoogd (26 patiënten (1.2%) vs. 15 patiënten (0.7%)), wat vooral het gevolg was van het hoger aantal fatale cardiovasculaire aandoeningen.

Het “Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial” (ORIENT) onderzocht het effect van olmesartan op de renale en cardiovasculaire bevindingen bij 577 gerandomiseerde Japanse en Chinese type 2 diabetes patiënten met progressieve nefropathie.

Tijdens de mediaan opvolgingsperiode van 3.1 jaar, kregen patiënten ofwel olmesartan ofwel placebo samen met andere antihypertensiva waaronder ACE inhibitoren.

Het primair meervoudige eindpunt (tijd tot de eerste verdubbeling van het serum creatinine, eind-stadium renale aandoening, overlijden door alle oorzaken) kwam voor bij 116 patiënten in the olmesartan groep (41.1%) en 129 patiënten in de placebo groep (45.4%) (HR 0.97 (95% CI 0.75 to 1.24); p=0.791).

Het secundair meervoudige cardiovasculair eindpunt kwam voor bij 40 met olmesartan behandelde patiënten (14.2%) en 53 placebo behandelde patiënten (18.7%). Dit meervoudig cardiovasculair eindpunt omvatte cardiovasculair overlijden bij 10 (3.5%) patiënten die olmesartan kregen versus 3 (1.1%) patiënten die een placebo kregen, algemene mortaliteit 19 (6.7%) versus 20 (7.0%), niet-fatale stroke 8 (2.8%) versus 11 (3.9%) en niet-fataal myocardinfarct 3 (1.1%) versus 7 (2.5%), respectievelijk.

De **amlodipine**-component van SEVIKAR/HCT is een calciumantagonist die de transmembraneuze instroom van calciumionen door de potentiaal-afhankelijke type L-kanalen naar de hartspier en het gladde spierweefsel remt. Experimenteel onderzoek wijst erop dat amlodipine zich bindt aan dihydropyridine- en non-dihydropyridinebindingsplaatsen. Amlodipine is relatief bloedvatselectief, met een sterker effect op vasculaire gladdespiercellen dan op hartspiercellen. De bloeddrukverlagende werking van amlodipine is het rechtstreekse gevolg van een relaxerend effect op arteriële gladdespiercellen, waardoor de perifere weerstand en dus de bloeddruk daalt.

Bij patiënten met hypertensie veroorzaakt amlodipine een dosis-afhankelijke, langdurige daling van de arteriële bloeddruk. Er is geen bewijs van hypotensie na de eerste dosis, van tachyfylaxie tijdens langdurige behandeling of van rebound hypertensie na abrupt staken van de behandeling.

Na toediening van therapeutische dosissen aan patiënten met hypertensie verlaagt amlodipine effectief de bloeddruk in liggende, zittende of staande houding. Chronisch gebruik van amlodipine gaat niet gepaard met belangrijke veranderingen in de hartslag of de catecholamineconcentraties in het plasma. Bij patiënten met hypertensie en een normale nierfunctie, verlaagt amlodipine in therapeutische dosissen de vasculaire weerstand en verhoogt de glomerulaire filtratiesnelheid en de effectieve renale plasmastroom, zonder verandering van de filtratiefractie of proteïnurie.

In hemodynamische studies bij patiënten met hartfalen en klinische studies met inspanningstests bij patiënten met hartfalen NYHA-klasse-II-IV, bleek amlodipine geen klinische achteruitgang te veroorzaken, gemeten met behulp van de inspanningstolerantie, de linkerventrikelejectiefractie en klinische symptomen en verschijnselen.

In een placebogecontroleerde studie (PRAISE), ter evaluatie van patiënten met hartfalen in NYHA-klasse-III-IV die werden behandeld met digitalis, diuretica en ACE-remmers, bleek amlodipine het mortaliteits- en morbiditeitsrisico niet te verhogen.

In een placebogecontroleerde langetermijnfollow-upstudie (PRAISE-2) van amlodipine bij patiënten met NYHA-klasse -III en -IV hartfalen zonder klinische symptomen of objectieve bevindingen die wezen op een onderliggende ischemische ziekte die met stabiele dosissen ACE-remmers, digitalis en diuretica werden behandeld, had amlodipine geen effect op de totale of cardiovasculaire mortaliteit. Binnen dezelfde populatie was amlodipine geassocieerd met een verhoogd aantal meldingen van longoedeem, hoewel de incidentie van verergering van hartfalen niet significant verschilde met placebo.

De gerandomizeerde dubbel-blind morbiditeit-mortaliteit studie, genaamd de „Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)”, werd uitgevoerd om nieuwe behandelingsmethoden te kunnen vergelijken: amlodipine 2.5-10 mg/d (calcium kanaal blokker) of lisinopril 10-40 mg/d (ACE-inhibitor) als eerstelijnstherapie tegenover een behandeling met een thiazide-diureticum, chloorthalidon 12.5-25 mg/d in milde tot matige hypertensie.” In totaal werden 33.357 hypertensieve patiënten van 55 jaar of ouder gerandomizeerd en voor een gemiddelde periode van 4,9 jaar gevolgd. De patiënten hadden ten minste één additionele risicofactor voor een coronaire hartaandoening (CHD), waaronder: antecedent van myocard infarct of beroerte (> 6 maanden voor deelname aan de studie) of een andere aangetoond atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (CVD) (51.5%), type 2 diabetes (36.1%), HDL-C < 35 mg/dL (11.6%), linker ventrikel hypertrofie vastgesteld door electrocardiogram of echocardiografie (20.9%), actief sigaretten rokend (21.9%).
Het primair eindpunt was een composiet van fataal CHD of niet-fataal myocard infarct. Er was geen significant verschil in het primair eindpunt tussen de amlodipine-therapie en de chloorthalidon-therapie: RR 0,98 95% CI (0.90-1.07) p=0.65. Tussen de secundaire eindpunten, was de incidentie van hartfalen (component van een composiet gecombineerd cardiovasculair eindpunt) significant hoger in de amlodipine groep dan in de chloorthalidone groep (10.2% vs. 7.7%, RR 1.38, 95% CI [1.25-1.52] p<0.001). Echter, er was geen significant verschil in de globale mortaliteit tussen de amlodipine-therapie en de chloorthalidon-therapie (RR 0.96 95% CI [0.89-1.02] p=0.20).

Hydrochloorthiazide is een thiazidediureticum. Het bloeddrukverlagende mechanisme van thiazidediuretica is nog niet volledig bekend. Thiaziden beïnvloeden de reabsorptiemechanismen van elektrolyten in de niertubuli, met als gevolg een direct verhoogde natrium- en chloride-excretie in ongeveer gelijke hoeveelheden. De diuretische werking van hydrochloorthiazide vermindert het plasmavolume, verhoogt de plasmarenineactiviteit en de aldosteronsecretie wat leidt tot een verhoogd kalium- en bicarbonaatverlies via de urine en een daling van het serumkalium. De renine-aldosteronlink wordt gemedieerd door angiotensine-II en daarom heeft de gelijktijdige toediening van een angiotensine-II-receptorantagonist de

neiging het met thiazidediuretica gepaarde kaliumverlies om te keren. Ongeveer 2 uur na inname van hydrochloorthiazide is het diuretische effect merkbaar. Het piekeffect wordt ongeveer 4 uur na inname bereikt en de werking houdt ongeveer 6 tot 12 uur aan.

Epidemiologische studies hebben aangetoond dat een langdurige behandeling met hydrochloorthiazidemonotherapie het cardiovasculaire mortaliteits- en morbiditeitsrisico vermindert.

Resultaten van klinische studies:

In een dubbelblinde, gerandomiseerde, parallel groep studie van 12 weken bij 2492 patiënten (67% Kaukasische patiënten), resulteerde de behandeling met SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/25 mg in significantere dalingen van de diastolische en systolische bloeddruk dan een behandeling met de overeenstemmende combinaties, respectievelijk olmesartan medoxomil 40 mg met amlodipine 10 mg, olmesartan medoxomil 40 mg met hydrochloorthiazide 25 mg en amlodipine 10 mg met hydrochloorthiazide 25 mg.
Vergeleken met de analoge duo-combinaties, bedroeg het bijkomende bloeddrukverlagende effect van SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/ 25 mg -3,8 en -6,7 mmHg voor de diastolische bloeddruk in zittende houding en tussen -7,1 en -9,6 mmHg voor de systolische bloeddruk in zittende houding en trad op binnen de eerste 2 weken.

Het percentage patiënten dat na 12 weken de beoogde bloeddruk bereikte (<140/90 mmHg voor patiënten zonder diabetes en <130/80 voor patiënten met diabetes) bedroeg 34,9% tot 46,6% voor de

behandelingsgroepen onder combinatietherapie vergeleken met 64,3% voor SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/25 mg.

In een tweede dubbelblinde, gerandomiseerde, parallel groep studie bij 2690 patiënten (99.9% Kaukasische patiënten), resulteerde de behandeling met Sevikar/HCT (20 mg/ 5 mg/ 12,5mg, 40 mg/ 5 mg/ 12,5mg, 40 mg/ 5mg/ 25mg, 40 mg/ 10 mg/ 12,5mg, 40 mg/10 mg/25 mg) in significantere dalingen van de diastolische en systolische bloeddruk dan een behandeling met de overeenstemmende duocombinaties, respectievelijk olmesartan medoxomil 20 mg plus amlodipine 5 mg, olmesartan medoxomil 40 mg plus amlodipine 5 mg en olmesartan medoxomil 40 mg plus amlodipine 10 mg, respectievelijk, na 10 weken behandelen.
Het bijkomende bloeddruk verlagend effect van Sevikar/HCT in vergelijking tot de overeenkomende 2 componenten combinaties was tussen de -1,3 en -1,9 mmHg voor de diastolische druk en tussen de -2,7 en -4,9 mmHg voor de systolische druk, telkens gemeten bij de patiënt in zithouding.

De verhouding patiënten die de bloeddruk streefwaarde bereikte op week 10 (< 140/90 voor niet diabetische patiënten en < 130/80 voor diabetici) varieerde tussen de 42,7% en de 49,6% voor de 2 componenten groep en de 52,4% en 58,8% bij Sevikar/HCT

In een dubbelblinde, gerandomiseerde add-on studie bij 808 patiënten (99.9% Kaukasische patiënten) bij de wie de bloeddruk nog niet onder controle was na 8 weken behandelen met de 2 componenten combinatie van olmesartan medoxomil 40 mg plus amlodipine 10 mg, resulteerde een behandeling met Sevikar/HCT 40 mg/ 10mg/ 12,5 mg in een additionele daling van -1,8/-1,0 mmHg en een behandeling met Sevikar/HCT 40 mg/ 10mg/ 25 mg in een statistisch significante daling van -3,6/-2,8 mmHg, gemeten bij de patiënt in zithouding.

Bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle is met een 2 componenten therapie,
zorgt een behandeling met Sevikar/HCT 40mg/ 10mg/ 25mg drie componenten combinatietherapie, voor een statistisch significant groter percentage patiënten waarvan de bloeddruk de streefwaarden niet overschrijdt, in vergelijking tot een olmesartan medoxomil 40 mg plus amlodipine 10 mg 2 componenten therapie (41,3% vs 24,2%); en een behandeling met Sevikar/HCT 40mg/ 10mg/ 12,5mg drie componenten combinatietherapie zorgt voor een statistisch significant groter percentage patiënten waarvan de bloeddruk de streefwaarden niet overschrijdt, in vergelijking tot een olmesartan medoxomil 40 mg plus amlodipine 10 mg 2 componenten therapie (29,5% vs 24,2%).

Het antihypertensief effekt van Sevikar/HCT was vergelijkbaar en onafhankelijk van de leeftijd of het geslacht en het was vergelijkbaar voor patiënten die al dan niet aan diabetes leiden.

Overige informatie:

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.
ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.
In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige

farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.
ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ (≥50 000 mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~25 000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100 000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij gezonde personen had de gelijktijdige toediening van olmesartan medoxomil, amlodipine en hydrochloorthiazide geen klinisch relevante effecten op de farmacokinetiek van beide componenten.

Na orale toediening van SEVIKAR/HCT worden bij normaal gezonde volwassenen de piekplasmaconcentraties van olmesartan, amlodipine en hydrochloorthiazide na respectievelijk ongeveer 1,5 tot 3 uur, 6 tot 8 uur en 1,5 tot 2 uur bereikt. Er is geen verschil in de snelheid en de mate van absorptie van olmesartan medoxomil, amlodipine en hydrochloorthiazide uit SEVIKAR/HCT tussen een duo-preparaat van olmesartan medoxomil met amlodipine en een mono-preparaat van hydrochloorthiazide of een duopreparaat van olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide met een mono-preparaat van amlodipine bij steeds dezelfde dosages.
Voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van SEVIKAR/HCT.

Olmesartan medoxomil:

Absorptie en distributie:
Olmesartan medoxomil is een prodrug. Tijdens de absorptie uit het maagdarmkanaal wordt het door esterasen uit de darmmucosa en het portale bloed snel omgezet in de farmacologisch actieve metaboliet olmesartan. Er is geen intact olmesartan medoxomil of een intacte zijketen medoxomil gedetecteerd in het plasma of in de excreta. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van een tablet olmesartan was 25,6%.

De gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) van olmesartan wordt bereikt binnen ongeveer 2 uur na orale toediening van olmesartan medoxomil. De olmesartan plasmaconcentraties stijgen ongeveer lineair bij toenemende enkelvoudige orale dosissen tot ongeveer 80 mg.

Voedsel heeft een minimaal effect op de biologische beschikbaarheid van olmesartan. Daarom kan olmesartanmedoxomil zowel met als zonder voedsel worden toegediend.

Er zijn geen klinisch relevante geslachtsafhankelijke verschillen in de farmacokinetiek van olmesartan waargenomen.

Olmesartan bindt sterk aan de plasma-eiwitten (99,7%), maar het potentieel voor klinisch significante eiwitbinding-verdringingsinteracties tussen olmesartan en andere gelijktijdig toegediende, sterk eiwitgebonden geneesmiddelen is laag (wat bevestigd wordt door het ontbreken van een klinisch significante interactie tussen olmesartan medoxomil en warfarine). De binding van olmesartan aan bloedcellen is verwaarloosbaar. Het gemiddelde distributievolume na intraveneuze toediening is laag (16 – 29 liter).

Biotransformatie en eliminatie:
De totale plasmaklaring van olmesartan was 1,3 l/uur (CV 19%) en was relatief langzaam vergeleken met de hepatische bloedstroom (ca. 90 l/uur). Na een enkele orale dosis ^{14}C-gemerkt olmesartan medoxomil, werd 10 – 16% van de toegediende radioactiviteit in de urine uitgescheiden (de overgrote meerderheid binnen 24 uur na toediening van de dosis) en de rest van de gerecupereerde radioactiviteit werd langs de faeces uitgescheiden. Op basis van de systemische beschikbaarheid van 25,6% kan worden berekend dat geabsorbeerd olmesartan geklaard wordt door zowel renale excretie (ca. 40%) als hepato-biliaire excretie (ca. 60%). Alle teruggevonden radioactiviteit werd geïdentificeerd als olmesartan. Er werd geen andere significante metaboliet gevonden. De enterohepatische kringloop van olmesartan is minimaal. Omdat een groot deel van olmesartan via de gal wordt uitgescheiden, is het gebruik ervan bij patiënten met een galwegobstructie gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van olmesartan varieerde tussen de 10 en 15 uur na herhaalde orale toediening. De steady state werd na 2-5 dagen toediening bereikt en er was geen verdere accumulatie na 14 dagen van herhaalde dosering. De renale klaring bedroeg ongeveer 0,5 – 0,7 l/uur en was dosisonafhankelijk.

Geneesmiddelen interacties
Galzuur afscheidende component colesevelam:
Bij gelijktijdige toediening van 40 mg olmesartan medoxomil en 3750 mg colesevelam hydrochloride aan gezonde personen leidt dit tot 28% reductie van de Cmax en tot 39% reductie van de AUC voor olmesartan. Het effect was minder uitgesproken, 4% en 15% reductie van de Cmax en AUC respectievelijk, wanneer olmesartan medoxomil toegediend werd 4 uur voor colesevelam hydrochloride. De eliminatie halfwaardetijd van olmesartan werd gereduceerd met 50 – 52% onafhankelijk of dit samen of 4 uur voor colesevelam hydrochloride werd ingenomen (zie rubriek 4.5).

Amlodipine:

Absorptie en distributie:
Na orale toediening van therapeutische doses wordt amlodipine goed geabsorbeerd met maximale bloedwaardes tussen 6-12 uur na inname. De geschatte absolute biologische beschikbaarheid ligt tussen 64% en 80%. Het distributievolume van amlodipine is ongeveer 21 l/kg. Uit in vitro-studies blijkt dat

ongeveer 97,5% van de circulerende amlodipine aan plasma-eiwitten gebonden is. De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door de gelijktijdige inname van voedsel.

Biotransformatie en eliminatie:
De terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 35 tot 50 uur en is consistent met een eenmaal daagse dosering. Amlodipine wordt voor een groot deel door de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten, waarbij 10% van de oorspronkelijke verbinding en 60% van de metabolieten via de urine wordt uitgescheiden.

Hydrochloorthiazide

Absorptie en distributie:
Na orale toediening van olmesartan medoxomil in combinatie met hydrochloorthiazide werd na mediaan 1,5 tot 2 uur de hydrochloorthiazidepiekconcentratie bereikt. De plasma-eiwitbinding van hydrochloorthiazide bedraagt 68% gebonden en het schijnbare distributievolume bedraagt 0,83 – 1,14 l/kg.

Biotransformatie en eliminatie:
Hydrochloorthiazide wordt niet gemetaboliseerd in het menselijk lichaam en wordt nagenoeg volledig als onveranderde werkzame stof uitgescheiden in de urine. Binnen 48 uur na inname wordt ongeveer 60% van de orale dosis als onveranderde werkzame stof geëlimineerd. De renale klaring is ongeveer 250 – 300 ml/min. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van hydrochloorthiazide is 10 tot 15 uur.

Farmacokinetiek bij bijzondere populaties

Pediatrische patiënten:
Het Europese geneesmiddelenagentschap ziet af van de verplichting om alle studieresultaten voor te leggen met SEVIKAR/HCT binnen alle subsets van pediatrische patiënten bij essentiële hypertensie.

Bejaarden (65 jaar of ouder):
Bij hypertensieve patiënten was de olmesartan steady state AUC met ongeveer 35% verhoogd bij bejaarden (65 – 75 jaar) en met ongeveer 44% bij hoogbejaarde mensen (≥ 75 jaar), vergeleken met de jongere leeftijdsgroep (zie rubriek 4.2).

Dit kan tenminste gedeeltelijk verband houden met een licht verminderde nierfunctie binnen deze groep patiënten. Het aanbevolen doseringsschema voor bejaarden is echter hetzelfde, maar een verhoging van de dosering moet behoedzaam gebeuren.

De tijd tot de piekplasmaconcentraties van amlodipine verschilt niet bij bejaarde en jongere mensen. De amlodipineklaring is meestal lager met een verhoogde AUC en verlengde eleminatiehalfwaardetijd tot gevolg bij bejaarde patiënten. De verhoogde AUC en verlengde elminatiehalfwaardetijd bij patiënten met mensen hartfalen waren zoals verwacht voor de leeftijdsgroep van de patiënten in deze studie (zie rubriek 4.4).

Beperkte gegevens suggereren dat de systemische klaring van hydrochloorthiazide verminderd is bij zowel gezonde als hypertensieve bejaarde patiënten, vergeleken met jonge, gezonde vrijwilligers.

Nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met nierinsufficiëntie verhoogde de olmesartan steady state AUC met respectievelijk 62%, 82% en 179% bij patiënten met lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie, in vergelijking met gezonde controlepersonen (zie rubrieken 4.2, 4.4). De farmacokinetiek van olmesartan medoxomil werd niet bestudeerd bij hemodialysepatiënten.

Amlodipine wordt uitgebreid gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. Van de toegediende stof wordt 10% onveranderd uitgescheiden in de urine. Veranderingen in de amlodipineplasmaconcentratie houden geen verband met de mate van nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten mag amlodipine in de normale dosering worden toegediend. Amlodipine is niet dialyseerbaar.

De halfwaardetijd van hydrochloorthiazide is verlengd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie:
Na toediening van één enkele orale dosis olmesartan zijn de AUC-waarden bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie, respectievelijk 6% en 65% hoger dan bij gepaarde gezonde controlepersonen. Twee uur na toediening bedraagt de ongebonden olmesartan fractie bij gezonde patiënten, bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie en bij patiënten met matige leverinsufficiëntie respectievelijk 0,26%, 0,34% en 0,41%.

Na herhaalde toediening aan patiënten met matige leverinsufficiëntie is de gemiddelde AUC van olmesartan opnieuw ongeveer 65% hoger dan bij gepaarde gezonde controlepersonen. De gemiddelde Cmax-waarden van olmesartan zijn vergelijkbaar bij proefpersonen met leverinsufficiëntie en gezonde proefpersonen. Olmesartan medoxomil is niet geëvalueerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de toediening van amlodipine in patiënten met leverinsufficiëntie. De amlodipine klaring is verminderd en de halfwaardetijd is verlengd bij patiënten met een verminderde leverfunctie, waardoor de AUC met ongeveer 40 – 60% toeneemt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie heeft geen significante invloed op de farmacokinetiek van hydrochloorthiazide.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Olmesartan medoxomil/ Amlodipine /Hydrochloorthiazide combinaties:

Uit een toxiciteitsstudie met herhaalde dosissen bij ratten bleek dat de gecombineerde toediening van olmesartan medoxomil, amlodipine en hydrochloorthiazide de eerder gemelde en bestaande toxiciteiten van de afzonderlijke middelen niet verhoogde, noch nieuwe toxiciteiten veroorzaakte, en er werden geen toxicologische synergistische effecten waargenomen.
Er zijn geen bijkomende studies uitgevoerd naar de mutageniciteit, carcinogeniciteit en reproductieve toxiciteit van SEVIKAR/HCT op basis van het goed begrepen veiligheidsprofiel van de afzonderlijke werkzame stoffen.

Olmesartan medoxomil

In chronische toxiciteitstudies bij ratten en honden heeft olmesartan medoxomil vergelijkbare effecten als andere AT1-receptorantagonisten en ACE-remmers: verhoogd bloedureum (BUN) en creatinine,

vermindering van het hartgewicht, daling van de rodebloedcelparameters (erytrocyten, hemoglobine, hematocriet), histologische indicaties van nierbeschadiging (regeneratieve laesies van het nierepitheel, verdikking van de basaalmembraan, dilatatie van de tubuli). Deze ongewenste effecten die worden veroorzaakt door de farmacologische werking van olmesartan medoxomil traden ook op in preklinische onderzoeken met andere AT1-receptorantagonisten en ACE-remmers en kunnen worden beperkt door gelijktijdige orale toediening van natriumchloride.

Zoals andere AT1-receptorantagonisten, verhoogde olmesartan medoxomil de incidentie van chromosoombreuken in celkweken in vitro, maar niet in vivo. De globale gegevens van een uitgebreid genotoxiciteitsonderzoeksprogramma suggereren dat het zeer onwaarschijnlijk is dat olmesartan bij klinisch gebruik genotoxische effecten zal uitoefenen.

Olmesartan medoxomil is niet carcinogeen bij ratten of transgene muizen.

In voortplantingsstudies bij ratten had olmesartan medoxomil geen effect op de vruchtbaarheid en was er geen bewijs van een teratogeen effect. Evenals bij andere angiotensine-II-antagonisten was de overleving van de jongen verminderd en werd dilatatie van het nierbekken waargenomen na blootstelling van de moederdieren tijdens de late zwangerschap en de borstvoeding. Bij konijnen was er geen indicatie van een foetotoxisch effect.

Amlodipine

Reproductieve toxicologie:
Uit reproductie-onderzoeken bij ratten en muizen zijn bij doseringen van circa 50 keer de maximale aanbevolen dosering voor de mens op basis van mg/kg verlengde zwangerschapsduur, langere bevallingsduur en hogere jongensterfte gebleken.

Verminderde vruchtbaarheid:
Er was geen sprake van een effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) bij doses tot 10 mg/kg/dag (ongeveer 8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m2). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg basis, werd een afname van het follikel-stimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook verlaging een van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatiden en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese:
Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in de voeding, met concentraties die waren berekend om dagelijkse doseringswaarden te bieden van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m2) lag voor muizen, maar niet voor ratten, dicht bij de maximaal verdraagbare dosis.

Onderzoeken naar de mutageniciteit vertoonden noch op gen-, noch op chromosoomniveau geneesmiddelgerelateerde effecten.

*Op basis van een patiënt met een gewicht van 50 kg

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazidestudies toonden twijfelachtig bewijs voor een genotoxisch of carcinogeen effect in sommige experimentele modellen. De uitgebreide ervaring met hydrochloorthiazide bij de mensen toonde echter geen verband aan tussen zijn gebruik en een verhoogde incidentie van neoplasmata.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

- Gepregelatiniseerd maïszetmeel
- Gesilificeerde microkristallijn cellulose (microkristallijn cellulose en watervrij colloïdaal siliciumdioxide)
- Croscarmellose natrium
- Magnesiumstearaat

Filmomhulling*:*

- Polyvinylalcohol
- Macrogol 3350
- Talk
- Titaandioxide (E171)
- IJzer- (III) oxide geel (E172)
  - IJzer-(III) oxide rood (E172) (alleen de filmomhulde tabletten 20/5/12,5, 40/10/12,5, 40/10/25)
  - IJzer-(II, III) oxide zwart (E172) (alleen de filmomhulde tabletten 20/5/12,5)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Gelamineerde polyamide/aluminium/polyvinylchloride/aluminium blisterverpakking.

Verpakkingen van 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 10 x 28 en 10 x 30 filmomhulde tabletten.
Verpakkingen met geperforeerde eenheidsverpakkingen (unit dose) van 10, 50 en 500 filmomhulde tabletten.

30 cc HDPE-flessen met een kindveilige polypropyleensluiting met een binnenverzegeling en silicagel, een droogmiddel.
Verpakkingen van 7 en 30 filmomhulde tabletten.

60 cc HDPE-flessen met een kindveilige polypropyleensluiting met een binnenverzegeling en silicagel, een droogmiddel.
Verpakkingen van 90 filmomhulde tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Daiichi Sankyo Belgium S.A.
Boulevard de France, 3-5
B-1420 Braine-l'Alleud
Tel : +32 (0)2 227 18 80
info@daiichi-sankyo.be

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SEVIKAR/HCT 20mg/5mg/12,5mg filmomhulde tabletten – BE387466/BE387414
SEVIKAR/HCT 40mg/5mg/12,5mg filmomhulde tabletten – BE387475/BE387423
SEVIKAR/HCT 40mg/5mg/25mg filmomhulde tabletten – BE387493/BE387441
SEVIKAR/HCT 40mg/10mg/12,5mg filmomhulde tabletten – BE387484/BE387432
SEVIKAR/HCT 40mg/10mg/25mg filmomhulde tabletten – BE387502/BE387457

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28/02/2011
Datum van laatste verlenging: 07/10/2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste aanpassing van de tekst : 01/2025
Datum van goedkeuring van de tekst : 03/2025