

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sevikar 20 mg + 5 mg comprimidos revestidos por película
Sevikar 40 mg + 5 mg comprimidos revestidos por película
Sevikar 40 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Sevikar 20 mg + 5 mg comprimidos revestidos por película:
Cada comprimido revestido por película de Sevikar contém 20 mg de olmesartan medoxomilo e 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina).

Sevikar 40 mg + 5 mg comprimidos revestidos por película:
Cada comprimido revestido por película de Sevikar contém 40 mg de olmesartan medoxomilo e 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina).

Sevikar 40 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película:
Cada comprimido revestido por película de Sevikar contém 40 mg de olmesartan medoxomilo e 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina).

Excipientes com efeito conhecido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Sevikar 20 mg + 5 mg comprimidos revestidos por película:
Cor branca, forma redonda, comprimido revestido por película de 6 mm com C73 gravado num dos lados.

Sevikar 40 mg + 5 mg comprimidos revestidos por película:
Cor creme, forma redonda, comprimido revestido por película de 8 mm com C75 gravado num dos lados.

Sevikar 40 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película:
Cor vermelha acastanhada, forma redonda, comprimido revestido por película de 8 mm com C77 gravado num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial.

Sevikar está indicado em doentes adultos cuja tensão arterial não está adequadamente controlada com olmesartan medoxomilo ou amlodipina em monoterapia (ver secção 4.2 e secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

A posologia recomendada de Sevikar é de um comprimido por dia.

Sevikar 20 mg + 5 mg pode ser administrado em doentes cuja tensão arterial não esteja adequadamente controlada com olmesartan medoxomilo 20 mg ou amlodipina 5 mg em monoterapia.

Sevikar 40 mg + 5 mg pode ser administrado em doentes cuja tensão arterial não esteja adequadamente controlada com Sevikar 20 mg + 5 mg.

Sevikar 40 mg + 10 mg pode ser administrado em doentes cuja tensão arterial não esteja adequadamente controlada com Sevikar 40 mg + 5 mg.

Recomenda-se a titulação gradual da dosagem dos componentes individuais antes da mudança para a combinação fixa. Quando clinicamente apropriado, pode ser considerada uma mudança direta da monoterapia para a combinação fixa.

Por conveniência, os doentes a tomar olmesartan medoxomilo e amlodipina em comprimidos separados podem mudar para Sevikar comprimidos contendo os componentes nas mesmas doses.

Sevikar pode ser tomado com ou sem alimentos.

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

Geralmente não é necessário um ajuste da dose recomendada em idosos mas aumentos da dosagem devem ser efetuados com precaução (ver secções 4.4 e 5.2). Se for necessária a titulação para a dose máxima diária de 40 mg de olmesartan medoxomilo, a tensão arterial deve ser cuidadosamente monitorizada.

Compromisso renal

A dose máxima de olmesartan medoxomilo em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina 20-60 ml/min) é de 20 mg de olmesartan medoxomilo uma vez por dia, devido à experiência limitada com dosagens mais elevadas neste grupo de doentes. Não se recomenda a utilização de Sevikar em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 20 ml/min) (ver 4.4, 5.2).

É aconselhável a monitorização dos níveis de potássio e de creatinina em doentes com compromisso renal moderado.

Compromisso hepático

Sevikar deve ser usado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secções 4.4, 5.2).

Em doentes com compromisso hepático moderado, a dose inicial recomendada de olmesartan medoxomilo é de 10 mg uma vez por dia e a dose máxima não deve exceder os 20 mg uma vez por dia. É aconselhável uma monitorização cuidadosa da tensão arterial e da função renal em doentes com compromisso hepático que já estão em tratamento com diuréticos e/ou outros fármacos anti-hipertensores. Não existe experiência com olmesartan medoxomilo em doentes com compromisso hepático grave.

Como acontece com todos os antagonistas dos canais de cálcio, a semivida da amlodipina é prolongada em doentes com compromisso hepático, não tendo sido estabelecidas recomendações relativas à posologia. Nestes doentes, Sevikar deve ser administrado com precaução. A farmacocinética da amlodipina não foi estudada no compromisso hepático grave. Em doentes com compromisso hepático, a amlodipina deve ser iniciada na dose mais baixa e titulada lentamente. A utilização de Sevikar em doentes com compromisso hepático grave está contraindicada (ver secção 4.3).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Sevikar em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

O comprimido deve ser engolido com uma quantidade suficiente de líquido (por exemplo, um copo de água). O comprimido não deve ser mastigado e deve ser tomado à mesma hora todos os dias.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas, aos derivados da di-hidropiridina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).

Insuficiência hepática grave e obstrução biliar (ver secção 5.2).

O uso concomitante de Sevikar com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

Devido ao componente amlodipina, o Sevikar está também contraindicado em doentes com:

- Hipotensão grave.
- Choque (incluindo choque cardiogénico).
- Obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo (por exemplo, estenose aórtica de grau elevado).
- Insuficiência cardíaca hemodinamicamente instável após enfarte agudo do miocárdio.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes com hipovolémia ou depleção de sódio:

Pode ocorrer hipotensão sintomática, especialmente após a primeira dose, em doentes com depleção de volume e/ou de sódio devido a terapêutica diurética intensiva, restrição de sal na dieta, diarreia ou vômitos. Recomenda-se a correção desta situação antes da administração de Sevikar ou supervisão médica cuidadosa no início do tratamento.

Outras afeções que estimulam o sistema renina-angiotensina-aldosterona:

Em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (por exemplo, doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou com doença renal subjacente, incluindo estenose da artéria renal), o tratamento com outros fármacos que afetam este sistema, tal como os antagonistas dos recetores da angiotensina II, foi associado a hipotensão aguda, azotémia, oligúria ou, raramente, a insuficiência renal aguda.

Hipertensão renovascular:

Existe um risco acrescido de hipotensão grave e de insuficiência renal quando doentes com estenose bilateral das artérias renais ou estenose da artéria que irriga um rim único funcional são tratados com medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Compromisso renal e transplante renal:

Recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina em doentes com compromisso renal que tomam Sevikar. Não é recomendada a utilização de Sevikar em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 20 ml/min) (ver secções 4.2, 5.2). Não existe experiência com a administração de Sevikar em doentes submetidos a transplante renal recente ou em doentes com um compromisso renal terminal (isto é, depuração da creatinina < 12 ml/min).

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

Compromisso hepático:

A exposição à amlodipina e ao olmesartan medoxomilo é maior em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2). Deve ter-se precaução ao administrar Sevikar a doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Em doentes com compromisso hepático moderado, a dose de olmesartan medoxomilo não deve exceder 20 mg (ver secção 4.2). Em doentes com compromisso hepático, a amlodipina deve ser iniciada na dose mais baixa do intervalo de dosagens e deve ser tomada precaução no início do tratamento e quando se aumenta a dose. A utilização de Sevikar em doentes com compromisso hepático grave está contraindicada (ver secção 4.3).

Hipercaliemia:

Como com outros antagonistas da angiotensina II e inibidores da enzima de conversão da angiotensina, pode ocorrer hipercaliemia durante o tratamento, especialmente na presença de compromisso renal e/ou insuficiência cardíaca (ver secção 4.5). Recomenda-se uma monitorização cuidadosa do potássio sérico em doentes de risco.

A utilização concomitante com suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros fármacos que possam aumentar os níveis de potássio (heparina, etc.) deve ser usada com precaução e com monitorização frequente dos níveis de potássio.

Lítio:

Como com outros antagonistas dos recetores da angiotensina II, não é recomendada a utilização concomitante de Sevkar e lítio (ver secção 4.5).

Estenose da válvula aórtica ou mitral; cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva:

Devido ao componente amlodipina do Sevkar, como acontece com todos os outros vasodilatadores, recomenda-se precaução especial em doentes com estenose da válvula aórtica ou mitral ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Aldosteronismo primário:

Geralmente, os doentes com aldosteronismo primário não respondem aos fármacos anti-hipertensores que atuam através da inibição do sistema renina-angiotensina. Por conseguinte, não se recomenda a utilização de Sevkar nestes doentes.

Insuficiência cardíaca:

Em consequência da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, podem ser esperadas alterações na função renal em indivíduos suscetíveis. Em doentes com insuficiência cardíaca grave cuja função renal possa depender da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e antagonistas dos recetores da angiotensina tem sido associado a oligúria e/ou azotémia progressiva e (raramente) a insuficiência renal aguda e/ou morte.

Os doentes com insuficiência cardíaca devem ser tratados com precaução. Num estudo de longo prazo com amlodipina, controlado com placebo em doentes com insuficiência cardíaca grave (classes III e IV da NYHA), os casos notificados de incidência de edema pulmonar foram maiores no grupo tratado com amlodipina comparativamente ao grupo tratado com placebo (ver secção 5.1). Os bloqueadores dos canais de cálcio, incluindo a amlodipina, devem ser utilizados com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, pois podem aumentar o risco futuro de acontecimentos cardiovasculares e mortalidade.

Enteropatia semelhante a esprue:

Em casos muito raros foi notificada diarreia crónica grave com perda de peso substancial em doentes a tomar olmesartan, alguns meses a anos após o início do medicamento, possivelmente causada por uma reação de hipersensibilidade retardada localizada. As biópsias intestinais dos doentes demonstraram muitas vezes atrofia das vilosidades. Se um doente desenvolver estes sintomas durante o tratamento com olmesartan, e na ausência de outras etiologias aparentes, o tratamento com olmesartan deve ser imediatamente descontinuado e não deve ser reiniciado. Se a diarreia não melhorar durante a semana após a descontinuação da

terapêutica, deve ser considerada a opinião de um especialista (por exemplo um gastroenterologista).

Diferenças étnicas:

Como com todos os outros antagonistas da angiotensina II, o efeito de diminuição da tensão arterial do Sevikar pode ser ligeiramente menor em doentes de raça negra do que em doentes de outras raças, possivelmente devido a uma prevalência mais elevada de casos de níveis reduzidos de renina na população negra hipertensa.

Idosos

Em idosos, o aumento da dosagem deve ser feito com precaução (ver secção 5.2).

Gravidez:

Os ARA não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com ARA seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Outras:

Como acontece com outros anti-hipertensores, a diminuição excessiva da tensão arterial em doentes com doença cardíaca isquémica ou com doença vascular cerebral isquémica pode resultar em enfarte do miocárdio ou em acidente vascular cerebral.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações potenciais relacionadas com a combinação Sevikar:

A ter em consideração aquando da utilização concomitante

Outros fármacos anti-hipertensores:

O efeito de redução da pressão arterial do Sevikar pode ser potenciado pela utilização concomitante de outros fármacos anti-hipertensores (por exemplo bloqueadores alfa, diuréticos).

Interações potenciais relacionadas com o componente olmesartan medoxomilo do Sevikar:

Uso concomitante não recomendado

Inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno:

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Fármacos que afetam os níveis de potássio:

A utilização concomitante de diuréticos poupadores de potássio, de suplementos de potássio, de substitutos do sal que contenham potássio ou de outros fármacos que possam aumentar os níveis do potássio sérico (por exemplo, heparina, inibidores da ECA) pode causar aumento do potássio sérico (ver secção 4.4). Se, concomitantemente com Sevikar, forem prescritos medicamentos que afetam os níveis de potássio, recomenda-se uma monitorização dos níveis séricos de potássio.

Lítio:

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas e da toxicidade do lítio durante a administração concomitante de lítio com inibidores da enzima de conversão da angiotensina e, raramente, com antagonistas da angiotensina II. Por conseguinte, não é recomendada a utilização concomitante de Sevikar e lítio (ver secção 4.4). Se a utilização concomitante de Sevikar e lítio for necessária, recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio.

Uso concomitante com precaução

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/dia) e AINEs não seletivos:

Quando os antagonistas da angiotensina II são administrados simultaneamente com AINEs pode ocorrer a atenuação do efeito anti-hipertensor. Adicionalmente, a utilização concomitante de antagonistas da angiotensina II e AINEs pode levar a um aumento do risco de degradação da função renal e a um aumento do potássio sérico. Consequentemente, recomenda-se a monitorização da função renal no início desta terapêutica concomitante bem como a hidratação adequada do doente.

Agente sequestrador de ácidos biliares, colessevelam:

A administração concomitante do agente sequestrador de ácidos biliares, cloridrato de colessevelam, reduz a exposição sistémica e o pico de concentração plasmática do olmesartan e reduz o t_{1/2}. A administração de olmesartan medoxomilo pelo menos 4 horas antes da administração de cloridrato de colessevelam diminuiu o efeito de interação dos fármacos. Deve considerar-se administrar o olmesartan medoxomilo pelo menos 4 horas antes da administração de cloridrato de colessevelam (ver secção 5.2).

Informação adicional

Após tratamento com antiácido (hidróxido de alumínio e magnésio) observou-se uma ligeira diminuição da biodisponibilidade do olmesartan.

O olmesartan medoxomilo não teve efeito significativo na farmacocinética ou na farmacodinâmica da varfarina nem na farmacocinética da digoxina. A administração concomitante de olmesartan medoxomilo com pravastatina não teve efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética de cada componente em indivíduos saudáveis.

O olmesartan não teve efeitos inibidores clinicamente relevantes nas enzimas 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 do citocromo P450 humano in vitro, e não teve efeitos ou teve efeitos indutores mínimos nas atividades do citocromo P450 do rato. Não são esperadas interações clinicamente relevantes entre o olmesartan e medicamentos metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 acima mencionadas.

Interações potenciais relacionadas com o componente amlodipina do Sevikar:

Efeitos de outros medicamentos na amlodipina

Inibidores do CYP3A4:

A utilização concomitante da amlodipina com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 (inibidores das proteases, antifúngicos azóis, macrólidos como a eritromicina ou a claritromicina, verapamilo ou diltiazem) pode conduzir a um aumento significativo da exposição à amlodipina. A tradução clínica destas alterações farmacocinéticas pode ser mais pronunciada nos idosos. Existe um risco aumentado de hipotensão. É recomendada a observação cuidadosa dos doentes e o ajuste da dose poderá assim ser necessário.

Indutores do CYP3A4:

Com a coadministração de indutores conhecidos da CYP3A4, a concentração plasmática da amlodipina pode variar. Assim, a tensão arterial deve ser monitorizada e deve ser considerada a adequação da dose durante e após a medicação concomitante, em particular, com indutores fortes da CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, hipericão [*Hypericum perforatum*]).

Não é recomendada a administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja, pois em alguns doentes a biodisponibilidade pode aumentar resultando num aumento do efeito de diminuição da tensão arterial.

Dantroleno (perfusão): Em animais, foram observados fibrilhação ventricular letal e colapso cardiovascular em associação com hipercalemia, após administração de verapamilo e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercalemia, recomenda-se que a administração concomitante de bloqueadores dos canais de cálcio, como a amlodipina, seja evitada em doentes suscetíveis a hipertermia maligna e no controlo da hipertermia maligna.

Efeitos da amlodipina noutros medicamentos

O efeito redutor da tensão arterial da amlodipina adiciona-se aos efeitos redutores da tensão arterial de outros agentes anti-hipertensores.

Em estudos clínicos de interação, a amlodipina não afetou a farmacocinética da atorvastatina, digoxina ou varfarina.

Sinvastatina: A administração concomitante de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento de 77% na exposição à sinvastatina comparativamente com a sinvastatina isolada. Nos doentes a tomar amlodipina deve limitar-se a dose de sinvastatina a 20 mg por dia.

Tacrolímus: Quando administrado concomitantemente com amlodipina, existe um risco de aumento dos níveis sanguíneos de tacrolímus. De forma a evitar a toxicidade do tacrolímus, a administração de amlodipina em doentes tratados com tacrolímus requer uma monitorização dos níveis sanguíneos de tacrolímus e um ajuste na dosagem de tacrolímus, sempre que necessário.

Inibidores da enzima alvo da rapamicina nos mamíferos (mTOR): Os inibidores da mTOR como o sirolímus, o temsirolímus e o everolímus são substratos do CYP3A. A amlodipina é um inibidor fraco do CYP3A. Com a utilização concomitante de

inibidores da mTOR, a amlodipina pode aumentar a exposição dos inibidores da mTOR.

Ciclosporina: Num estudo prospetivo em doentes submetidos a transplante renal, observou-se um aumento médio de 40% nos níveis mínimos de ciclosporina quando usado concomitantemente com a amlodipina. A administração concomitante de Sevikar com ciclosporina pode aumentar a exposição à ciclosporina. Deve ser considerada a monitorização dos níveis mínimos de ciclosporina durante a utilização concomitante e a redução das doses de ciclosporina, conforme necessário.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez (ver secção 4.3)

Não existem dados sobre a utilização de Sevikar em doentes grávidas. Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva em animais com Sevikar.

Olmesartan medoxomilo (substância ativa do Sevikar)

A administração de ARA não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de ARA está contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECA durante o 1º trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA), os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com ARA seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a ARA durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3).

No caso de a exposição a ARA ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio. Recém-nascidos cujas mães estiveram expostas a ARA devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

Amlodipina (substância ativa do Sevikar)

Os dados relativos a um número limitado de gravidezes expostas não indicam que a amlodipina ou outro antagonista dos recetores de cálcio tenham um efeito nefasto na saúde do feto. Contudo, pode haver um risco de parto prolongado.

Como consequência, o Sevikar não é recomendado durante o 1º trimestre e é contraindicado durante o 2º e o 3º trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

Amamentação

O olmesartan é excretado no leite de ratos lactantes. No entanto, desconhece-se se é excretado no leite humano.

A amlodipina é excretada no leite materno. A proporção da dose materna que é recebida pelo lactente foi calculada com uma amplitude interquartil de 3%-7%, com um máximo de 15%. O efeito da amlodipina nos lactentes é desconhecido.

Durante o aleitamento, a terapêutica com Sevikar não está recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante o aleitamento esteja estabelecido, particularmente em recém-nascidos ou lactentes pré-termo.

Fertilidade

Foram notificados casos de alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores de canais de cálcio. Os dados clínicos sobre o potencial efeito da amlodipina na fertilidade são insuficientes. Num estudo efetuado em ratos, foram detetados efeitos adversos na fertilidade de ratos machos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Sevikar pode apresentar uma influência ligeira ou moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Tonturas, cefaleias, náuseas ou fadiga podem ocorrer ocasionalmente em doentes submetidos a terapêutica anti-hipertensora, podendo diminuir a capacidade de reação. É recomendada precaução especialmente no início do tratamento.

4.8 Efeitos indesejáveis

Sevikar:

As reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento com Sevikar são edema periférico (11,3%), cefaleias (5,3%) e tonturas (4,5%).

As reações adversas de Sevikar em ensaios clínicos, estudos de segurança pós-autorização e notificações espontâneas estão resumidas na tabela abaixo, assim como as reações adversas dos seus componentes individuais, olmesartan medoxomilo e amlodipina, baseadas no perfil de segurança conhecido destas substâncias.

Foi utilizada a seguinte terminologia para classificar a ocorrência das reações adversas:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muito raras ($< 1/10.000$),

Desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas	Frequência		
		Associação Olmesartan +	Olmesartan	Amlodipina

		Amlodipina		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Leucopenia			Muito rara
	Trombocitopenia		Pouco frequente	Muito rara
Doenças do sistema imunitário	Reação alérgica/ Hipersensibilidade medicamentosa	Rara		Muito rara
	Reação anafilática		Pouco frequente	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hiperglicemia			Muito rara
	Hipercalemia	Pouco frequente	Rara	
	Hipertrigliceridemia		Frequente	
	Hiperuricemia		Frequente	
Perturbações do foro psiquiátrico	Confusão			Rara
	Depressão			Pouco frequente
	Insónia			Pouco frequente
	Irritabilidade			Pouco frequente
	Diminuição da libido	Pouco frequente		
	Alterações do humor (incluindo ansiedade)			Pouco frequente
Doenças do sistema nervoso	Tonturas	Frequente	Frequente	Frequente
	Disgeusia			Pouco frequente
	Cefaleias	Frequente	Frequente	Frequente (especialmente no início do tratamento)
	Hipertonia			Muito rara
	Hipoestesia	Pouco frequente		Pouco frequente
	Letargia	Pouco frequente		
	Parestesia	Pouco frequente		Pouco frequente
	Neuropatia periférica			Muito rara
	Tonturas posturais	Pouco frequente		
	Perturbações do sono			Pouco frequente
	Sonolência			Frequente
	Síncope	Rara		Pouco frequente
	Tremor			Pouco frequente
	Afeção extrapiramidal			Desconhecido
Afeções oculares	Perturbações visuais (incluindo			Frequente

	diplopia)			
Afeções do ouvido e do labirinto	Acufenos			Pouco frequente
	Vertigens	Pouco frequente	Pouco frequente	
Cardiopatias	Angina de peito		Pouco frequente	Pouco frequente (incluindo agravamento da angina de peito)
	Arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilhação auricular)			Pouco frequente
	Enfarte do miocárdio			Muito rara
	Palpitações	Pouco frequente		Frequente
	Taquicardia	Pouco frequente		
Vasculopatias	Hipotensão	Pouco frequente	Rara	Pouco frequente
	Hipotensão ortostática	Pouco frequente		
	Rubor	Rara		Frequente
	Vasculite			Muito rara
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Bronquite		Frequente	
	Tosse	Pouco frequente	Frequente	Pouco frequente
	Dispneia	Pouco frequente		Frequente
	Faringite		Frequente	
	Rinite		Frequente	Pouco frequente
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal		Frequente	Frequente
	Alteração dos hábitos intestinais (incluindo diarreia e obstipação)			Frequente
	Obstipação	Pouco frequente		
	Diarreia	Pouco frequente	Frequente	
	Xerostomia	Pouco frequente		Pouco frequente
	Dispepsia	Pouco frequente	Frequente	Frequente
	Gastrite			Muito rara
	Gastroenterite		Frequente	
Hiperplasia gengival			Muito rara	

	Náuseas	Pouco frequente	Frequente	Frequente
	Pancreatite			Muito rara
	Dor abdominal superior	Pouco frequente		
	Vómitos	Pouco frequente	Pouco frequente	Pouco frequente
	Enteropatia semelhante a esprue (ver secção 4.4)		Muito rara	
Afeções hepatobiliares	Enzimas hepáticas elevadas		Frequente	Muito rara (principalmente consistentes com um quadro de colestase)
	Hepatite			Muito rara
	Icterícia			Muito rara
	Hepatite autoimune*		Desconhecida	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia			Pouco frequente
	Edema angioneurótico		Rara	Muito rara
	Dermatite alérgica		Pouco frequente	
	Eritema multiforme			Muito rara
	Exantema		Pouco frequente	Pouco frequente
	Dermatite exfoliativa			Muito rara
	Hiperidrose			Pouco frequente
	Fotossensibilidade			Muito rara
	Prurido		Pouco frequente	Pouco frequente
	Púrpura			Pouco frequente
	Edema de Quincke			Muito rara
	Erupção cutânea	Pouco frequente	Pouco frequente	Pouco frequente
	Descoloração cutânea			Pouco frequente
	Síndrome de Stevens-Johnson			Muito rara
	Necrólise epidérmica tóxica			Desconhecido
	Urticária	Rara	Pouco frequente	Pouco frequente
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos	Edema dos tornozelos			Frequente
	Artralgia			Pouco frequente
	Artrite		Frequente	

conjuntivos	Dorsalgia	Pouco frequente	Frequente	Pouco frequente
	Espasmos musculares	Pouco frequente	Rara	Frequente
	Mialgia		Pouco frequente	Pouco frequente
	Dores nas extremidades	Pouco frequente		
	Dor esquelética		Frequente	
Doenças renais e urinárias	Insuficiência renal aguda		Rara	
	Hematúria		Frequente	
	Aumento da frequência urinária			Pouco frequente
	Perturbações da micção			Pouco frequente
	Nictúria			Pouco frequente
	Polaquiúria	Pouco frequente		
	Insuficiência renal		Rara	
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Infeção do trato urinário		Frequente	
	Disfunção erétil/impotência	Pouco frequente		Pouco frequente
Perturbações gerais e alterações locais de administração	Ginecomastia			Pouco frequente
	Astenia	Pouco frequente	Pouco frequente	Frequente
	Dor torácica		Frequente	Pouco frequente
	Edema facial	Rara	Pouco frequente	
	Fadiga	Frequente	Frequente	Frequente
	Sintomas do tipo gripal		Frequente	
	Letargia		Rara	
	Mal-estar		Pouco frequente	Pouco frequente
	Edema	Frequente		Muito frequente
	Dor		Frequente	Pouco frequente
Exames complementares de diagnóstico	Edema periférico	Frequente	Frequente	
	Edema "pitting"	Frequente		
	Aumento da creatinina no sangue	Pouco frequente	Rara	
	Aumento da creatina fosfoquinase no sangue		Frequente	
	Diminuição do potássio no sangue	Pouco frequente		
	Aumento da ureia no sangue		Frequente	

	Aumento do ácido úrico no sangue	Pouco frequente		
	Aumento da gama glutamil transferase	Pouco frequente		
	Diminuição de peso			Pouco frequente
	Aumento de peso			Pouco frequente

* Foram notificados casos de hepatite autoimune com uma latência de alguns meses a anos após a introdução no mercado, que foram reversíveis após a retirada do olmesartan.

Foram notificados casos singulares de rabdomiólise em associação temporal com a toma de bloqueadores dos recetores da angiotensina II. Foram notificados casos singulares de síndrome extrapiramidal em doentes tratados com amlodipina.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas:

Não há experiência de sobredosagem com Sevikar. Os efeitos mais prováveis de sobredosagem com olmesartan medoxomilo são hipotensão e taquicardia; se ocorrer estimulação parassimpática (vagal) pode surgir uma bradicardia. A sobredosagem com amlodipina pode resultar em vasodilatação periférica excessiva com hipotensão acentuada e, possivelmente, taquicardia reflexa. Foram descritas hipotensão sistémica acentuada e potencialmente prolongada até, e incluindo, choque com desfecho fatal.

Foi reportado com frequência rara edema pulmonar não cardiogénico como consequência de sobredosagem com amlodipina, que se pode manifestar com início retardado (24-48 horas após a ingestão) e requer suporte ventilatório. Medidas de reanimação precoces (incluindo sobrecarga de volume) podem ser fatores fundamentais para a manutenção da perfusão e do débito cardíaco.

Tratamento:

Se a ingestão é recente pode ser considerada uma lavagem gástrica. A administração de carvão ativado a indivíduos saudáveis imediatamente ou até duas

horas após a ingestão de amlodipina demonstrou diminuir significativamente a sua absorção.

A hipotensão clinicamente significativa devido a sobredosagem de Sevikar requer suporte cardiovascular ativo, incluindo a monitorização cuidadosa das funções cardíaca e respiratória, elevação das extremidades, vigilância da volémia e do débito urinário. Um vasoconstritor pode auxiliar a restabelecer o tônus vascular e a tensão arterial, desde que não haja qualquer contraindicação à sua utilização. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio.

Dada a elevada ligação às proteínas da amlodipina, não é provável que a diálise possa ser útil. Não há informação relativamente à possibilidade de diálise do olmesartan.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.6. - Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Outros.; Código ATC: C09DB02.

Mecanismo de ação

O Sevikar é uma combinação de um antagonista dos recetores da angiotensina II, o olmesartan medoxomilo, e de um bloqueador dos canais de cálcio, o besilato de amlodipina. A combinação destas substâncias ativas tem um efeito anti-hipertensor aditivo, reduzindo a tensão arterial em maior grau do que cada componente em separado.

Eficácia e segurança clínicas

Sevikar

Num estudo de desenho fatorial de 8 semanas, controlado com placebo, aleatorizado e sob dupla ocultação em 1.940 doentes (71% Caucasianos e 29% não Caucasianos), o tratamento com cada dose de combinação de Sevikar resultou em significativamente maiores reduções da tensão arterial diastólica e sistólica do que as respetivas monoterapias com cada um dos componentes. A alteração média na tensão arterial sistólica/diastólica foi dose dependente: -24/-14 mmHg (combinação 20 mg + 5 mg), -25/-16 mmHg (combinação 40 mg + 5 mg) e -30/-19 mmHg (combinação 40 mg + 10 mg).

O Sevikar 40 mg + 5 mg apresentou uma redução adicional da tensão arterial sistólica/diastólica na posição sentada de 2,5/1,7 mmHg relativamente ao Sevikar 20 mg + 5 mg. De forma semelhante, o Sevikar 40 mg + 10 mg apresentou uma redução adicional da tensão arterial sistólica/diastólica na posição sentada de 4,7/3,5 mmHg relativamente ao Sevikar 40 mg + 5 mg.

As proporções de doentes que alcançaram a tensão arterial pretendida (<140/90 mmHg para doentes não diabéticos e <130/80 mmHg para doentes diabéticos) foram: 42,5%, 51,0% e 49,1% para Sevikar 20 mg + 5 mg, 40 mg + 5 mg e 40 mg + 10 mg, respetivamente.

A maioria do efeito anti-hipertensor do Sevikar foi, geralmente, alcançado nas 2 primeiras semanas de tratamento.

Um segundo estudo, controlado por placebo, aleatorizado e sob dupla ocultação, avaliou a eficácia de adicionar amlodipina ao tratamento, em doentes Caucasianos cuja tensão arterial estava inadequadamente controlada, após 8 semanas de monoterapia com 20 mg de olmesartan medoxomilo.

Os doentes que continuaram o tratamento com apenas 20 mg de olmesartan medoxomilo, apresentaram uma redução da tensão arterial sistólica/diastólica de -10,6/-7,8 mmHg após 8 semanas adicionais. A adição de 5 mg de amlodipina durante 8 semanas resultou numa redução da tensão arterial sistólica/diastólica de -16,2/-10,6 mmHg ($p=0,0006$).

A proporção de doentes que alcançaram a tensão arterial pretendida ($<140/90$ mmHg para doentes não diabéticos e $<130/80$ mmHg para doentes diabéticos) foi de 44,5% para a combinação 20 mg + 5 mg em comparação com os 28,5% para 20 mg de olmesartan medoxomilo.

Um estudo adicional avaliou a adição de várias doses de olmesartan medoxomilo em doentes Caucasianos cuja tensão arterial não estava adequadamente controlada após 8 semanas de monoterapia com 5 mg de amlodipina. Os doentes que continuaram o tratamento com apenas 5 mg de amlodipina, apresentaram uma redução da tensão arterial sistólica/diastólica de -9,9/-5,7 mmHg após 8 semanas adicionais. A adição de 20 mg de olmesartan medoxomilo resultou numa redução da tensão arterial sistólica/diastólica de -15,3/-9,3 mmHg e a adição de 40 mg de olmesartan medoxomilo resultou numa redução da tensão arterial sistólica/diastólica de -16,7/-9,5 mmHg ($p<0,0001$). As proporções de doentes que alcançaram a tensão arterial pretendida ($<140/90$ mmHg para doentes não diabéticos e $<130/80$ mmHg para doentes diabéticos) foi de 29,9% para o grupo que continuou a tomar 5 mg de amlodipina em monoterapia, 53,5% para o Sevikar 20 mg + 5 mg e 50,5% para o Sevikar 40 mg + 5 mg.

Não estão disponíveis dados aleatorizados em doentes hipertensos não controlados, comparando a utilização da dose média da terapêutica combinada Sevikar com o aumento até à dose máxima de amlodipina ou olmesartan em monoterapia.

Os três estudos realizados confirmaram que o efeito hipotensor do Sevikar, administrado uma vez por dia, foi mantido ao longo de 24 horas, com uma relação vale-pico de 71% a 82% para a resposta sistólica e diastólica e com uma eficácia de 24 horas confirmada pela monitorização ambulatória da tensão arterial.

O efeito anti-hipertensor do Sevikar foi semelhante independentemente da idade e do sexo e foi semelhante em doentes diabéticos e não diabéticos.

Em dois estudos de extensão abertos e não aleatorizados, foi demonstrada a eficácia contínua de Sevikar 40 mg + 5 mg, durante um ano, para 49-67% dos doentes.

Olmesartan medoxomilo (substância ativa do Sevikar)

O componente olmesartan medoxomilo do Sevikar é um antagonista seletivo dos recetores da angiotensina II tipo 1 (AT1). O olmesartan medoxomilo é rapidamente convertido no metabolito farmacologicamente ativo, olmesartan. A angiotensina II é a principal hormona vasoativa do sistema renina-angiotensina-aldosterona e desempenha um papel significativo na fisiopatologia da hipertensão. Os efeitos da

angiotensina II incluem vasoconstrição, estimulação da síntese e libertação de aldosterona, estimulação cardíaca e reabsorção renal de sódio. O olmesartan inibe os efeitos vasoconstritor e secretor de aldosterona da angiotensina II por bloqueio da sua ligação ao recetor AT1 em tecidos, incluindo o músculo liso vascular e a glândula suprarrenal. A ação do olmesartan é independente da origem ou via de síntese da angiotensina II. O antagonismo seletivo em relação aos recetores da angiotensina II (AT1) do olmesartan induz um aumento dos níveis plasmáticos de renina e das concentrações de angiotensina I e II e alguma diminuição das concentrações plasmáticas da aldosterona.

Na hipertensão, o olmesartan medoxomilo induz uma diminuição da tensão arterial de longa duração e dose-dependente. Não se registou qualquer ocorrência de hipotensão após a primeira dose, de taquifilaxia durante o tratamento a longo prazo ou de hipertensão reativa após suspensão abrupta do tratamento.

A administração uma vez por dia de olmesartan medoxomilo a doentes hipertensos produz uma redução efetiva e suave da tensão arterial durante o período de 24 horas de intervalo da dose. A administração uma vez por dia induziu uma redução da tensão arterial semelhante à que se verificou com a administração duas vezes por dia para a mesma dose total diária.

Com tratamento continuado, as reduções máximas da tensão arterial são atingidas 8 semanas após o início da terapêutica, embora uma proporção substancial da redução da tensão arterial seja observada logo após 2 semanas de tratamento.

O efeito do olmesartan medoxomilo sobre a mortalidade e morbilidade não está ainda estabelecido.

O estudo "Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention" (ROADMAP), realizado em 4447 doentes com diabetes tipo 2, normoalbuminúria e pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional, investigou se o tratamento com olmesartan podia adiar o início de microalbuminúria. Durante o período de seguimento mediano, com duração de 3,2 anos, os doentes receberam ou olmesartan ou placebo em adição a outros agentes anti-hipertensores, exceto IECAs ou ARAs.

Para o endpoint primário, o estudo demonstrou uma redução significativa do risco no tempo para início de microalbuminúria, a favor de olmesartan. Após ajuste para diferenças de pressão arterial, esta redução do risco já não era estatisticamente significativa. 8,2% (178 de 2160) dos doentes no grupo olmesartan e 9,8% (210 de 2139) dos doentes no grupo placebo desenvolveram microalbuminúria.

Em relação aos endpoints secundários, ocorreram acontecimentos cardiovasculares em 96 doentes (4,3%) com olmesartan e em 94 doentes (4,2%) com placebo. A incidência de mortalidade cardiovascular foi mais elevada com olmesartan comparativamente com o tratamento placebo (15 doentes (0,7%) vs. 3 doentes (0,1%)), apesar de as taxas para acidente vascular cerebral não fatal (14 doentes (0,6%) vs. 8 doentes (0,4%)), enfarte do miocárdio não fatal (17 doentes (0,8%) vs. 26 doentes (1,2%)) e mortalidade não cardiovascular (11 doentes (0,5%) vs. 12 doentes (0,5%)) serem similares. A mortalidade global com olmesartan aumentou numericamente (26 doentes (1,2%) vs. 15 doentes (0,7%)), o que foi principalmente impulsionado por um número mais elevado de acontecimentos cardiovasculares fatais.

O estudo "Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial" (ORIENT) investigou os efeitos do olmesartan nos resultados renais e cardiovasculares em 577 doentes japoneses e chineses, aleatorizados, com diabetes tipo 2 e com nefropatia evidente. Durante um período de seguimento mediano de 3,1 anos, os doentes receberam ou olmesartan ou placebo em adição a outros agentes anti-hipertensores, incluindo IECAs.

O endpoint primário composto (tempo até ao primeiro acontecimento de duplicação da creatinina sérica, doença renal terminal, morte por todas as causas) ocorreu em 116 doentes no grupo olmesartan (41,1%) e 129 doentes no grupo placebo (45,4%) (HR 0,97 (95% IC 0,75 a 1,24); $p=0,791$). O endpoint cardiovascular secundário composto ocorreu em 40 doentes tratados com olmesartan (14,2%) e 53 doentes tratados com placebo (18,7%). Este endpoint cardiovascular composto incluiu morte cardiovascular em 10 (3,5%) doentes a tomar olmesartan versus 3 (1,1%) doentes a tomar placebo, mortalidade global 19 (6,7%) versus 20 (7,0%), acidente vascular cerebral não fatal 8 (2,8%) versus 11 (3,9%) e enfarte do miocárdio não fatal 3 (1,1%) versus 7 (2,5%), respetivamente.

Amlodipina (substância ativa do Sevikar)

O componente amlodipina do Sevikar é um bloqueador dos canais de cálcio que inibe a entrada transmembranária de íões de cálcio, através dos canais tipo L dependentes da voltagem, no coração e no músculo liso. Dados experimentais sugerem que a amlodipina se liga a ambos os locais de ligação, di-hidropiridina e não-di-hidropiridina. A amlodipina é relativamente vaso-seletiva, com um maior efeito nas células do músculo liso vascular do que nas células do músculo cardíaco. O efeito anti-hipertensor da amlodipina deve-se a um efeito relaxante direto no músculo liso arterial, que provoca reduções na resistência periférica e na tensão arterial.

Em doentes hipertensos, a amlodipina induz uma diminuição da tensão arterial de longa duração e dose-dependente. Não se registou qualquer ocorrência de hipotensão após a primeira dose, de taquifilaxia durante o tratamento a longo prazo ou de hipertensão reativa após suspensão abrupta do tratamento.

Após administração de doses terapêuticas a doentes hipertensos, a amlodipina produz uma redução efetiva da tensão arterial nas posições supina, sentada e ortostática. O uso crónico de amlodipina não está associado a alterações significativas da frequência cardíaca ou dos níveis plasmáticos de catecolaminas. Em doentes hipertensos com função renal normal, doses terapêuticas de amlodipina reduzem a resistência vascular renal e aumentam a taxa de filtração glomerular e o fluxo plasmático renal efetivo, sem alteração na fração de filtração ou na proteinúria.

Estudos hemodinâmicos em doentes com insuficiência cardíaca e estudos clínicos baseados em testes de exercício em doentes com insuficiência cardíaca de classe II-IV da NYHA, mostraram que a amlodipina não provoca qualquer descompensação clínica, avaliada pela tolerância ao exercício, fração de ejeção ventricular esquerda e sinais e sintomas clínicos.

Um estudo controlado com placebo (PRAISE), desenhado para avaliar doentes com insuficiência cardíaca de classe III-IV da NYHA a receber digoxina, diuréticos e IECAs, mostrou que a amlodipina não levou a um aumento do risco de mortalidade ou mortalidade e morbidade combinadas em doentes com insuficiência cardíaca.

Num estudo de acompanhamento, de longa duração, controlado com placebo (PRAISE-2) de amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca das classes III e IV da NYHA, sem sintomas clínicos ou dados objetivos sugestivos de doença isquémica subjacente, com doses estáveis de IECAs, digitálicos e diuréticos, a amlodipina não teve efeito sobre a mortalidade total ou cardiovascular. Nesta mesma população, a amlodipina esteve associada a um aumento de notificações de edema pulmonar apesar de não haver diferença significativa na incidência de agravamento da insuficiência cardíaca em comparação com o placebo.

Estudo de tratamento para prevenção do enfarte do miocárdio (ALLHAT)

Foi realizado um estudo de morbidade e mortalidade, aleatorizado, em dupla ocultação, denominado "The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)", com o objetivo de comparar terapêuticas mais recentes: amlodipina 2,5-10 mg/dia (bloqueador dos canais de cálcio) ou lisinopril 10-40 mg/dia (inibidor da ECA) como tratamentos de primeira linha, relativamente a uma terapêutica com um diurético tiazídico, a clorotalidona 12,5-25 mg/dia, na hipertensão ligeira a moderada. Foram aleatorizados um total de 33.357 doentes hipertensos com 55 anos ou mais que foram seguidos durante uma média de 4,9 anos. Os doentes tinham pelo menos um fator de risco adicional para a doença coronária, incluindo: enfarte do miocárdio prévio ou acidente vascular cerebral (>6 meses antes do recrutamento) ou outra doença cardiovascular aterosclerótica documentada (no total 51,5 %), diabetes tipo 2 (36,1%), colesterol HDL<35 mg/dl (11,6%), hipertrofia ventricular esquerda diagnosticada por eletrocardiograma ou ecocardiografia (20,9%), hábitos tabágicos atuais (21,9%).

O parâmetro de avaliação primário era composto por doença coronária fatal e enfarte do miocárdio não fatal. Não houve diferença significativa no parâmetro de avaliação primário entre a terapêutica com amlodipina e a terapêutica com clorotalidona: RR 0,98, IC 95% [0,90-1,07] p=0,65. Entre os parâmetros de avaliação secundários, a incidência de insuficiência cardíaca (componente de um parâmetro de avaliação cardiovascular combinado composto) foi significativamente superior no grupo da amlodipina quando comparado com o grupo da clorotalidona (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, IC 95% [1,25-1,52] p<0,001). No entanto, não houve diferença significativa na mortalidade por todas as causas entre a terapêutica com amlodipina e a terapêutica com clorotalidona (RR 0,96, IC 95% [0,89-1,02] p=0,20).

Outra informação:

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET ("ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial") e VA NEPHRON-D ("The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes")) examinaram o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem, assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE ("Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints") foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Sevikar

Após a administração oral de Sevikar, o pico da concentração plasmática de olmesartan e amlodipina é alcançado em 1,5 – 2 h e 6 – 8 h, respetivamente. A taxa e a quantidade da absorção das duas substâncias ativas do Sevikar são equivalentes à taxa e à extensão da absorção após a toma dos dois componentes como comprimidos individuais. Os alimentos não afetam a biodisponibilidade do olmesartan e da amlodipina do Sevikar.

Olmesartan medoxomilo (substância ativa do Sevikar)

Absorção e distribuição:

O olmesartan medoxomilo é um pró-fármaco. É rapidamente convertido no metabolito farmacologicamente ativo, olmesartan, por esterases na mucosa intestinal e no sangue portal, durante a absorção pelo trato gastrointestinal. O olmesartan medoxomilo ou a fração molecular medoxomilo da cadeia lateral intactos não foram detetados no plasma ou excreções. A biodisponibilidade absoluta média do olmesartan na formulação de comprimidos foi de 25,6%.

O pico médio da concentração plasmática (C_{max}) de olmesartan é atingido cerca de 2 horas após a administração oral de olmesartan medoxomilo e as concentrações plasmáticas de olmesartan aumentam de forma quase linear com doses orais únicas crescentes até cerca de 80 mg.

Os alimentos tiveram um efeito mínimo na biodisponibilidade do olmesartan, pelo que o olmesartan medoxomilo pode ser administrado com ou sem alimentos.

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do olmesartan relacionadas com o sexo.

O olmesartan apresenta uma forte ligação às proteínas plasmáticas (99,7%), no entanto, o potencial para originar interações de deslocação clinicamente significativas entre o olmesartan e outros fármacos administrados concomitantemente com uma forte ligação às proteínas plasmáticas é baixo (o que se comprova pela ausência de interações clinicamente significativas entre o

olmesartan medoxomilo e a varfarina). A ligação do olmesartan às células sanguíneas é insignificante. O volume médio de distribuição após a administração intravenosa é baixo (16-29 l).

Biotransformação e eliminação:

A depuração plasmática total do olmesartan foi de 1,3 l/h (coeficiente de variação, 19%) e foi relativamente lenta comparada com o fluxo sanguíneo hepático (cerca de 90 l/h). Após uma dose oral única de olmesartan medoxomilo marcado com ¹⁴C, 10 a 16% da radioatividade administrada foi excretada na urina (a grande maioria nas 24 horas após a administração da dose) e o resto da radioatividade recuperada foi excretada nas fezes. Considerando a disponibilidade sistêmica de 25,6%, pode calcular-se que o olmesartan absorvido é eliminado por excreção renal (cerca de 40%) e hepatobiliar (cerca de 60%). A radioatividade recuperada foi totalmente identificada como olmesartan. Não foi detectado qualquer outro metabolito significativo. A recirculação enterohepática do olmesartan é mínima. Uma vez que uma grande proporção de olmesartan é excretada por via biliar, a utilização em doentes com obstrução biliar é contraindicada (ver secção 4.3).

A semivida de eliminação terminal do olmesartan variou entre 10 e 15 horas após administração de doses orais múltiplas. O estado de equilíbrio foi atingido após as primeiras doses e não se observou acumulação adicional 14 dias após a administração repetida. A depuração renal foi aproximadamente de 0,5 a 0,7 l/h e foi independente da dose.

Interações medicamentosas

Agente sequestrador de ácidos biliares, colessevelam:

A administração concomitante de 40 mg de olmesartan medoxomilo e de 3750 mg de cloridrato de colessevelam em indivíduos saudáveis, resultou numa redução de 28% na C_{max} e numa redução de 39% na AUC de olmesartan. Foram observados efeitos menores, reduções de 4% e de 15% na C_{max} e AUC, respetivamente, quando o olmesartan medoxomilo foi administrado 4 horas antes do cloridrato de colessevelam. A semivida de eliminação de olmesartan foi reduzida em 50 - 52% independentemente de ter sido administrado concomitantemente, ou 4 horas antes do cloridrato de colessevelam (ver secção 4.5).

Amlodipina (substância ativa do Sevikar)

Absorção e distribuição:

Após administração oral de doses terapêuticas, a amlodipina é bem absorvida com picos séricos entre 6-12 horas pós-dose. Estima-se que a biodisponibilidade absoluta seja entre 64 e 80%. O volume de distribuição é aproximadamente de 21 l/kg. Estudos in vitro mostraram que aproximadamente 97,5% da amlodipina em circulação está ligada a proteínas plasmáticas.

A absorção da amlodipina não é afetada pela ingestão de alimentos.

Biotransformação e eliminação:

A semivida de eliminação plasmática terminal é cerca de 35-50 horas e é consistente com a dose de uma toma por dia. A amlodipina é extensivamente metabolizada pelo fígado em metabolitos inativos, sendo de 10% a eliminação urinária da amlodipina e de 60% a eliminação urinária dos metabolitos.

Olmesartan medoxomilo e amlodipina (substâncias ativas do Sevikar)

Populações especiais

População pediátrica (idade inferior a 18 anos):

Não estão disponíveis dados de farmacocinética em doentes pediátricos.

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos):

Em doentes hipertensos, a AUC do olmesartan no estado de equilíbrio aumentou em cerca de 35% em idosos (65 – 75 anos) e em cerca de 44% em muito idosos (≥ 75 anos) em comparação com o grupo etário mais jovem (ver secção 4.2). Isto pode estar, pelo menos em parte, relacionado com uma redução média da função renal neste grupo de doentes. O regime posológico recomendado para idosos é, porém, o mesmo, embora se deva ter precaução quando se aumenta a dose.

O tempo para atingir o pico de concentração plasmática da amlodipina é semelhante em indivíduos idosos e jovens. Em idosos, a depuração da amlodipina tem tendência a diminuir, resultando em aumentos na AUC e na semivida de eliminação. Os aumentos na AUC e na semivida de eliminação em doentes com insuficiência cardíaca congestiva foram os esperados para o grupo etário dos doentes neste estudo (ver secção 4.4).

Compromisso renal:

Em doentes com compromisso renal, a AUC de olmesartan no estado de equilíbrio aumentou 62%, 82% e 179% em doentes com compromisso renal ligeira, moderada e grave respetivamente, em comparação com os controlos saudáveis (ver secções 4.2, 4.4).

A amlodipina é extensivamente metabolizada em metabolitos inativos. 10% da substância é excretada inalterada na urina. As alterações nas concentrações plasmáticas da amlodipina não estão correlacionadas com o grau de compromisso renal. Nestes doentes, a amlodipina pode ser administrada em doses normais. A amlodipina não é dialisável.

Compromisso hepático:

Após administração oral única, os valores da AUC de olmesartan foram 6% e 65% mais elevados em doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado, respetivamente, do que nos seus correspondentes controlos saudáveis. A fração livre de olmesartan 2 horas após administração em indivíduos saudáveis, em doentes com compromisso hepático ligeiro e em doentes com compromisso hepático moderado foi, respetivamente, 0,26%, 0,34% e 0,41%. Após doses repetidas em doentes com compromisso hepático moderado, os valores médios da AUC de olmesartan foram, novamente, cerca de 65% mais elevados do que nos seus correspondentes controlos saudáveis. Os valores médios da C_{max} de olmesartan foram similares nos doentes com compromisso hepático e nos indivíduos saudáveis. O olmesartan medoxomilo não foi avaliado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2, 4.4).

A informação clínica disponível sobre a administração da amlodipina em doentes com disfunção hepática é muito limitada. Os doentes com disfunção hepática apresentam uma reduzida depuração da amlodipina e um prolongamento da semivida, resultando num aumento da AUC em cerca de 40% - 60% (ver secções 4.2, 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Com base no perfil de toxicidade não-clínica de cada substância, não é de esperar exacerbação das toxicidades para a combinação porque cada substância tem diferentes alvos, isto é, os rins para o olmesartan medoxomilo e o coração para a amlodipina.

Num estudo de 3 meses de toxicidade de dose repetida, de administração oral da combinação olmesartan + amlodipina em ratos, foram observadas as seguintes alterações: diminuição dos parâmetros relacionados com a contagem de eritrócitos e alterações renais, podendo ambas ter sido induzidas pelo olmesartan medoxomilo; alterações nos intestinos (dilatação do lúmen e espessamento difuso da mucosa do íleo e do cólon), nas glândulas suprarrenais (hipertrofia das células corticais glomerulares e vacuolização das células corticais fasciculares) e hipertrofia dos ductos das glândulas mamárias, que podem ser induzidas pela amlodipina. Estas alterações não aumentaram qualquer toxicidade previamente notificada e existente dos componentes individuais, nem induziram qualquer nova toxicidade, e não se observaram efeitos toxicologicamente sinérgicos. Olmesartan medoxomilo (substância ativa do Sevikar)

Em estudos de toxicidade crónica em ratos e cães, o olmesartan medoxomilo evidenciou efeitos semelhantes aos dos outros antagonistas dos recetores AT1 e inibidores da ECA: ureia sanguínea (BUN) e creatinina elevadas, diminuição do peso cardíaco, diminuição dos parâmetros eritrocitários (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito), indicações histológicas de lesão renal (lesões regenerativas do epitélio renal, espessamento da membrana basal, dilatação dos túbulos). Estes efeitos adversos causados pela ação farmacológica do olmesartan medoxomilo também ocorreram em ensaios pré-clínicos com outros antagonistas dos recetores AT1 e com outros inibidores da ECA e podem ser diminuídos pela administração oral simultânea de cloreto de sódio. Observou-se nas duas espécies, um aumento da atividade da renina plasmática e a hipertrofia/hiperplasia das células justaglomerulares do rim. Estas alterações, que são um efeito típico da classe dos inibidores da ECA e dos outros antagonistas dos recetores AT1 não têm relevância clínica aparente.

Tal como outros antagonistas dos recetores AT1, o olmesartan medoxomilo aumentou a incidência de ruturas cromossómicas em culturas celulares *in vitro*. Não foram observados efeitos relevantes em diversos estudos *in vivo* utilizando olmesartan medoxomilo em doses orais muito elevadas até um máximo de 2.000 mg/kg. Os dados globais de uma bateria extensiva de testes de genotoxicidade sugerem que é muito improvável que o olmesartan exerça efeitos genotóxicos nas condições de uso clínico.

O olmesartan medoxomilo revelou-se não carcinogénico, tanto num estudo de 2 anos realizado em ratos como em dois estudos de carcinogenicidade de 6 meses em ratinhos usando modelos transgénicos.

Em estudos de reprodução em ratos, o olmesartan medoxomilo não afetou a fertilidade e não houve qualquer evidência de efeito teratogénico. Em comum com outros antagonistas da angiotensina II, a sobrevivência da descendência diminuiu após a

exposição ao olmesartan medoxomilo e observou-se dilatação pélvica renal após exposição das progenitoras na fase tardia da gestação e lactação. Em comum com outros agentes anti-hipertensores, demonstrou-se que o olmesartan medoxomilo era mais tóxico em coelhos gestantes do que em ratos gestantes, não havendo contudo qualquer indicação de efeito fetotóxico.

Amlodipina (substância ativa do Sevikar)

Toxicologia reprodutiva

Estudos de reprodução em ratos e ratinhos mostraram um atraso na data de parto, duração prolongada do trabalho de parto e diminuição da sobrevivência das crias, em doses aproximadamente 50 vezes superiores à dose máxima recomendada para humanos, com base em mg/kg.

Compromisso da fertilidade

Não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com amlodipina (machos durante 64 dias e fêmeas 14 dias antes do acasalamento) em doses até 10 mg/kg/dia (8 vezes* a dose máxima recomendada de 10 mg para o humano com base em mg/m²). Noutro estudo com ratos, no qual os ratos machos foram tratados com besilato de amlodipina durante 30 dias com uma dose comparável à dose humana com base em mg/kg, foi observada uma diminuição plasmática da hormona folículo-estimulante e da testosterona assim como uma diminuição da densidade do esperma e do número de espermátídios maduros e células de Sertoli.

Carcinogénese, mutagénese

Ratos e ratinhos tratados com amlodipina na dieta, durante dois anos, em concentrações calculadas para fornecerem níveis de dose diária de 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/dia não mostraram evidência de carcinogenicidade. A dose mais elevada (para ratinhos, semelhante à dose máxima recomendada de 10 mg com base em mg/m² e para ratos o dobro dessa dose*) foi próxima da dose máxima tolerada para os ratinhos mas não para os ratos.

Estudos de mutagénese não demonstraram efeitos relacionados com o medicamento tanto a nível dos genes como dos cromossomas.

* baseado num peso de doente de 50 kg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Amido de milho pré-gelificado

Celulose microcristalina siliciada (celulose microcristalina com dióxido de silicone coloidal)

Croscarmelose sódica

Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido:

Álcool polivinílico

Macrogol 3350

Talco

Dióxido de titânio (E 171)

Óxido de ferro (III) amarelo (E 172) (apenas Sevikar 40 mg + 5 mg e 40 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película)

Óxido de ferro (III) vermelho (E 172) (apenas Sevikar 40 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister laminado de poliamida/alumínio/cloreto de polivinilo/alumínio.

Embalagens de 14, 28, 30, 56, 90, 98, 10 x 28 e 10 x 30 comprimidos revestidos por película.

Embalagens de blisters destacáveis para dose unitária de 10, 50 e 500 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Daiichi Sankyo Portugal, Unip. LDA
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva
Edifício Tecnologia IV, nº 81 a 83
Taguspark – Parque de Ciência e Tecnologia
2740-257 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5148168 - 14 comprimidos revestidos por película, 20 mg + 5 mg, blister laminado de poliamida/alumínio/cloreto de polivinilo/alumínio.

N.º de registo: 5148176 - 28 comprimidos revestidos por película, 20 mg + 5 mg, blister laminado de poliamida/alumínio/cloreto de polivinilo/alumínio.

N.º de registo: 5148200 - 56 comprimidos revestidos por película, 20 mg + 5 mg, blister laminado de poliamida/alumínio/cloreto de polivinilo/alumínio.

N.º de registo: 5148218 - 14 comprimidos revestidos por película, 40 mg + 5 mg, blister laminado de poliamida/alumínio/cloreto de polivinilo/alumínio.

N.º de registo: 5148226 - 28 comprimidos revestidos por película, 40 mg + 5 mg, blister laminado de poliamida/alumínio/cloreto de polivinilo/alumínio.

N.º de registo: 5148234 - 56 comprimidos revestidos por película, 40 mg + 5 mg, blister laminado de poliamida/alumínio/cloreto de polivinilo/alumínio.

N.º de registo: 5148242 - 14 comprimidos revestidos por película, 40 mg + 10 mg, blister laminado de poliamida/alumínio/cloreto de polivinilo/alumínio.

N.º de registo: 5148259 - 28 comprimidos revestidos por película, 40 mg + 10 mg, blister laminado de poliamida/alumínio/cloreto de polivinilo/alumínio.

N.º de registo: 5148267 - 56 comprimidos revestidos por película, 40 mg + 10 mg, blister laminado de poliamida/alumínio/cloreto de polivinilo/alumínio.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 29 de dezembro de 2008

Data da última renovação: 26 de setembro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

07/2022