

MENTIONS LEGALES COMPLETES

SEVIKAR® 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg et 40 mg/10 mg, comprimés pelliculés. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE. Comprimés pelliculés à 20 mg d'olmésartan médoxomil et 5 mg d'amlodipine (6,944 mg sous forme de bésilate d'amlodipine), 40 mg d'olmésartan médoxomil et 5 mg d'amlodipine (6,944 mg sous forme de bésilate d'amlodipine) ou 40 mg d'olmésartan médoxomil et 10 mg d'amlodipine (13,888 mg sous forme de bésilate d'amlodipine). Excipients communs. Comprimé nu : amidon de maïs pré-gélatinisé, cellulose microcristalline silicifiée (cellulose microcristalline avec silice colloïdale anhydre), croscarmellose sodique et stéarate de magnésium. Pelliculage : alcool polyvinylique, macrogol 3350, talc et dioxyde de titane (E171). Excipient complémentaire SEVIKAR® 40 mg/5 mg. Pelliculage : oxyde de fer jaune (E172). Excipients complémentaires SEVIKAR® 40 mg/10 mg. Pelliculage : oxyde de fer jaune (E172) et oxyde de fer rouge (E172). **FORMES PHARMACEUTIQUES.** SEVIKAR® 20 mg/5 mg. Comprimé pelliculé blanc, rond, marqué d'un « C73 » sur l'une des faces. SEVIKAR® 40 mg/5 mg. Comprimé pelliculé crème, rond, marqué d'un « C75 » sur l'une des faces. SEVIKAR® 40 mg/10 mg. Comprimé pelliculé rouge brunâtre, rond, marqué d'un « C77 » sur l'une des faces. **DONNEES CLINIQUES. Indications thérapeutiques.** Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. SEVIKAR® est indiqué chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil ou l'amlodipine en monothérapie (voir rubriques *Posologie et mode d'administration* et *Propriétés pharmacodynamiques*). **Posologie et mode d'administration. Adultes.** La posologie recommandée de SEVIKAR® est d'un comprimé par jour. SEVIKAR® 20 mg/5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 20 mg d'olmésartan médoxomil ou 5 mg d'amlodipine seuls. SEVIKAR® 40 mg/5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par SEVIKAR® 20 mg/5 mg. SEVIKAR® 40 mg/10 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par SEVIKAR® 40 mg/5 mg. Une adaptation progressive de la dose de chacun des composants est recommandée avant de passer à l'association à dose fixe. Le passage direct de la monothérapie à l'association à dose fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié. Pour des raisons de commodité, les patients qui prennent de l'olmésartan médoxomil et de l'amlodipine séparément sous forme de comprimés peuvent prendre à la place le dosage de SEVIKAR® comprimé correspondant aux mêmes doses de ces deux composants. SEVIKAR® peut être pris au cours ou en dehors des repas. **Sujets âgés (65 ans et plus).** Dans la plupart des cas, aucune adaptation posologique de la dose recommandée n'est nécessaire chez les sujets âgés (voir rubrique *Propriétés pharmacocinétiques*). Si une augmentation jusqu'à la posologie maximale de 40 mg d'olmésartan médoxomil par jour s'avère nécessaire, la pression artérielle doit être étroitement surveillée. **Insuffisance rénale.** Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 20 et 60 ml/min), la posologie maximale d'olmésartan médoxomil est de 20 mg par jour en une prise, compte tenu de l'expérience limitée des plus forts dosages dans ce groupe de patients. Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min), l'utilisation de SEVIKAR® est déconseillée (voir rubriques *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* et *Propriétés pharmacocinétiques*). Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, il est conseillé de surveiller les taux de potassium et de créatinine. **Insuffisance hépatique.** SEVIKAR® doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* et *Propriétés pharmacocinétiques*). Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, la posologie initiale recommandée d'olmésartan médoxomil est de 10 mg par jour en une prise et la posologie maximale est de 20 mg par jour en une prise. Une surveillance étroite de la pression artérielle et de la fonction rénale est recommandée chez les patients insuffisants hépatiques déjà traités par des diurétiques et/ou par d'autres antihypertenseurs. Il n'y a pas d'expérience de l'utilisation d'olmésartan médoxomil chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. Comme pour tout antagoniste calcique, la demi-vie de l'amlodipine est prolongée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique et les recommandations posologiques n'ont pas été établies. Par conséquent, SEVIKAR® doit être administré avec précaution chez ces patients. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de SEVIKAR® chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration.** Le comprimé doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide (par exemple un verre d'eau). Le comprimé ne doit pas être mâché et doit être pris au même moment chaque jour. **Contre-indications.** Hypersensibilité aux substances actives, aux dihydropyridines ou à l'un des excipients (voir rubrique *liste des excipients*). 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* et *Grossesse et allaitement*). Insuffisance hépatique sévère et obstruction des

voies biliaires (voir rubrique *Propriétés pharmacocinétiques*). En raison de la présence d'amlodipine, SEVIKAR[®] est également contre-indiqué chez les patients présentant : une hypotension sévère, un choc (y compris un choc cardiogénique), une obstruction de la voie d'éjection de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple une sténose aortique de haut grade), une insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus du myocarde en phase aiguë.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi. Patients présentant une hypovolémie ou une déplétion sodée. Une hypotension symptomatique peut survenir chez les patients présentant une hypovolémie et/ou une déplétion sodée secondaire à un traitement diurétique intensif, un régime hyposodé, une diarrhée ou des vomissements, en particulier après la première prise. Il est recommandé de corriger cette situation avant l'administration de SEVIKAR[®] ou d'instaurer une surveillance médicale étroite au début du traitement.

Autres affections liées à la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Chez les patients dont le tonus vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère ou une atteinte rénale sous-jacente, y compris une sténose artérielle rénale), le traitement par d'autres médicaments agissant sur ce système, tels que les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, a été associé à des cas d'hypotension aiguë, d'hyperazotémie, d'oligurie ou, plus rarement, à des cas d'insuffisance rénale aiguë.

Hypertension rénovasculaire. Il existe un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale lorsque les patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère sur un rein fonctionnel unique sont traités par des médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone.

Insuffisance rénale et transplantation rénale. Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale traités par SEVIKAR[®], un contrôle périodique de la kaliémie et de la créatininémie est recommandé. L'utilisation de SEVIKAR[®] est déconseillée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min) (voir rubriques *Posologie et mode d'administration* et *Propriétés pharmacocinétiques*). Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de SEVIKAR[®] chez les patients ayant eu une transplantation rénale récente ou chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 12 ml/min).

Insuffisance hépatique. L'exposition à l'amlodipine et à l'olmésartan médoxomil est augmentée chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique *Propriétés pharmacocinétiques*). Des précautions doivent être prises lors de l'administration de SEVIKAR[®] chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, la dose d'olmésartan médoxomil ne doit pas dépasser 20 mg (voir rubrique *Posologie et mode d'administration*). L'utilisation de SEVIKAR[®] chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère est contre-indiquée (voir rubrique *Contre-indications*).

Hyperkaliémie. Comme avec les autres antagonistes de l'angiotensine II ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, une hyperkaliémie peut survenir au cours du traitement, en particulier en cas d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance cardiaque (voir rubrique *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*). Une étroite surveillance de la kaliémie est recommandée chez ces patients à risque. La prise concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux sériques de potassium (héparine, etc) doit être faite avec précaution et s'accompagner d'un contrôle fréquent de la kaliémie.

Lithium. Comme avec les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, l'association au lithium est déconseillée (voir rubrique *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*).

Sténose des valves aortique ou mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive. En raison de la présence d'amlodipine, comme avec tous les autres vasodilatateurs, les patients présentant un rétrécissement aortique ou mitral ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive devront faire l'objet d'une attention particulière.

Hyperaldostéronisme primaire. Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. L'utilisation de SEVIKAR[®] est donc déconseillée chez ces patients.

Insuffisance cardiaque. Du fait de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, des modifications de la fonction rénale sont à prévoir chez les individus à risque. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le traitement par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine a été associé à une oligurie et/ou à une augmentation progressive de l'urée sanguine et (dans de rares cas) à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Dans une étude à long terme de l'amlodipine, contrôlée versus placebo (PRAISE-2), réalisée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique de stade III ou IV de la classe NYHA, l'amlodipine a été associée à une augmentation des cas rapportés d'œdème pulmonaire ; l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance

cardiaque versus placebo n'était cependant pas significative (voir rubrique *Propriétés pharmacodynamiques*). **Différences ethniques.** Comme avec tous les autres antagonistes de l'angiotensine II, la diminution de la pression artérielle sous SEVIKAR[®] peut être légèrement plus faible chez les sujets noirs, probablement en raison de la prévalence plus élevée d'un taux de rénine bas dans cette population. **Patients âgés.** Chez les patients âgés, la dose doit être augmentée avec précaution (voir rubrique *Propriétés pharmacocinétiques*). **Grossesse.** Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques *Contre-indications* et *Grossesse et allaitement*). **Autres précautions.** Comme avec tout antihypertenseur, chez les patients atteints d'une maladie cardiaque ischémique ou d'une maladie ischémique cérébrovasculaire, une diminution trop importante de la pression artérielle peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions. Interactions potentielles liées à SEVIKAR[®]. Association à prendre en compte. + Autres agents antihypertenseurs.** L'effet antihypertenseur de SEVIKAR[®] peut être majoré par l'utilisation concomitante d'autres antihypertenseurs (par exemple alpha-bloquants, diurétiques). **Interactions potentielles liées à l'olmésartan médoxomil. Associations déconseillées. + Médicaments modifiant la kaliémie.** L'administration concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium sérique (par exemple l'héparine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) peut entraîner une augmentation de la kaliémie (voir rubrique *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*). Si ces médicaments modifiant les taux de potassium doivent être prescrits avec SEVIKAR[®], une surveillance de la kaliémie est recommandée. **+ Lithium.** Des augmentations réversibles de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques ont été rapportées en cas d'administration concomitante de lithium avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et, rarement, avec les antagonistes de l'angiotensine II. Par conséquent, l'utilisation concomitante de SEVIKAR[®] et du lithium est déconseillée (voir rubrique *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*). Si cette association s'avère nécessaire, une surveillance stricte de la lithiémie est recommandée. **Association faisant l'objet de précautions d'emploi. + Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de la COX-2, acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et AINS non sélectifs.** Une diminution de l'effet antihypertenseur est possible en cas d'administration concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS. De plus, l'utilisation concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS peut conduire à un risque accru d'aggravation de la fonction rénale et à une augmentation de la kaliémie. Par conséquent, une surveillance de la fonction rénale en début de traitement et une hydratation correcte du patient sont recommandées. **Informations supplémentaires.** Une légère diminution de la biodisponibilité de l'olmésartan a été observée après traitement par antiacides (hydroxyde d'aluminium et de magnésium). L'olmésartan médoxomil n'a pas eu d'effet significatif sur les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de la warfarine ou sur les propriétés pharmacocinétiques de la digoxine. L'association d'olmésartan médoxomil et de pravastatine n'a pas eu d'incidence clinique significative sur les propriétés pharmacocinétiques de chacune des substances chez les sujets sains. *In vitro*, l'olmésartan n'a pas montré d'effets inhibiteurs cliniquement significatifs sur les enzymes du cytochrome P450 humain 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4, et n'a pas ou peu d'effet inducteur sur l'activité du cytochrome P450 chez le rat. Aucune interaction clinique significative entre l'olmésartan et les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450, citées ci-dessus, n'est attendue. **Interactions potentielles liées à l'amlodipine. Effets d'autres médicaments sur l'amlodipine. + Inhibiteurs du CYP3A4.** Lors de l'utilisation concomitante de l'érythromycine, inhibiteur du CYP3A4, chez des patients jeunes, et avec le diltiazem chez des patients âgés, la concentration plasmatique d'amlodipine a augmenté respectivement de 22% et de 50%. La pertinence clinique de cette observation est cependant incertaine. On ne peut exclure que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (c'est-à-dire le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir) puissent augmenter la concentration plasmatique d'amlodipine encore plus que le diltiazem. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution avec les inhibiteurs du CYP3A4. Aucun événement indésirable imputable à une telle interaction n'a cependant été rapporté. **+ Inducteurs du CYP3A4.** Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (c'est-à-dire la rifampicine, l'extrait de millepertuis) peut entraîner une baisse de la concentration plasmatique

d'amlodipine. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution avec les inducteurs du CYP3A4. Dans des études cliniques d'interaction, le jus de pamplemousse, la cimétidine, l'aluminium/le magnésium (antiacides) et le sildénafil n'ont pas eu d'effet sur les propriétés pharmacocinétiques de l'amlodipine. Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments. Les effets antihypertenseurs de l'amlodipine s'ajoutent aux effets antihypertenseurs d'autres antihypertenseurs. Dans des études cliniques d'interaction, l'amlodipine n'a pas eu d'effet sur les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine, la digoxine, l'éthanol (alcool), la warfarine ou la ciclosporine. L'amlodipine n'a pas d'effet sur les paramètres biologiques. **Grossesse et allaitement. Grossesse (voir rubrique Contre-indications)** Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de SEVIKAR[®] chez la femme enceinte. Les études de toxicité sur la reproduction chez l'animal n'ont pas été réalisées avec SEVIKAR[®]. Olmésartan médoxomil (principe actif de SEVIKAR[®]).

L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est déconseillée au 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*). L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques *Contre-indications* et *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques contrôlées disponibles concernant l'utilisation des ARAI au 1^{er} trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARAI ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAI doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté. L'exposition aux ARAI au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique *Données de sécurité préclinique*). En cas d'exposition à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARAI doivent être surveillés sur le plan tensionnel en raison du risque d'hypotension (voir rubriques *Contre-indications* et *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*). Amlodipine (principe actif de SEVIKAR[®]). Les données disponibles sur un nombre limité de grossesses exposées à l'amlodipine ou à d'autres inhibiteurs calciques n'indiquent aucun effet indésirable sur la santé du fœtus. Cependant, il existe un risque d'accouchement prolongé. Par conséquent, SEVIKAR[®] est déconseillé au 1^{er} trimestre de la grossesse et contre-indiqué aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques *Contre-indications* et *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*). **Allaitement.** L'olmésartan est excrété dans le lait des rates allaitantes. Cependant, l'excrétion de l'olmésartan dans le lait maternel n'est pas connue. Il n'y a pas de données concernant l'excrétion de l'amlodipine dans le lait maternel. Des antagonistes des canaux calciques similaires de type dihydropyridines sont excrétés dans le lait maternel. En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de l'olmésartan et de l'amlodipine au cours de l'allaitement, SEVIKAR[®] est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.** SEVIKAR[®] peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La possibilité de survenue occasionnelle de sensations vertigineuses, de céphalées, de nausées ou de fatigue lors du traitement antihypertenseur, pouvant diminuer l'aptitude à réagir, doit être prise en compte. **Effets indésirables. SEVIKAR[®].** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement par SEVIKAR[®] sont des œdèmes périphériques (11,3%), des céphalées (5,3%) et des sensations vertigineuses (4,5%). Les effets indésirables observés sous SEVIKAR[®] dans les essais cliniques, les études de tolérance après l'autorisation de mise sur le marché et les notifications spontanées sont résumées dans le tableau ci-dessous, de même que les effets indésirables rapportés avec l'un des composants, l'olmésartan médoxomil et l'amlodipine, compte tenu des profils de sécurité connus de ces substances. Les définitions suivantes ont été utilisées dans le but de classer par ordre de fréquence les effets indésirables : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rares ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence		
		Association olméstartan médoxomil/ amlodipine	Olmésartan médoxomil	Amlodipine
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucocytopénie			Très rare
	Thrombocytopénie		Peu fréquent	Très rare
Affections du système immunitaire	Réaction allergique/ Hypersensibilité au produit	Rare		Très rare
	Réaction anaphylactique		Peu fréquent	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie			Très rare
	Hyperkaliémie	Peu fréquent	Rare	
	Hypertriglycéridémie		Fréquent	
	Hyperuricémie		Fréquent	
Affections psychiatriques	Confusion			Rare
	Dépression			Peu fréquent
	Insomnie			Peu fréquent
	Irritabilité			Peu fréquent
	Diminution de la libido	Peu fréquent		
	Modifications de l'humeur (y compris anxiété)			Peu fréquent
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Dysgueusie			Peu fréquent
	Céphalées	Fréquent	Fréquent	Fréquent (en particulier en début de traitement)
	Hypertonie			Très rare
	Hypoesthésie	Peu fréquent		Peu fréquent
	Léthargie	Peu fréquent		
	Paresthésie	Peu fréquent		Peu fréquent
	Neuropathie périphérique			Très rare
	Sensations vertigineuses posturales	Peu fréquent		
	Troubles du sommeil			Peu fréquent
	Somnolence			Fréquent
	Syncope	Rare		Peu fréquent
	Tremblements			Peu fréquent
Affections oculaires	Troubles visuels (y compris diplopie)			Peu fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes			Peu fréquent
	Vertiges	Peu fréquent	Peu fréquent	

Affections cardiaques	Angine de poitrine		Peu fréquent	Peu fréquent (y compris aggravation de l'angine de poitrine)
	Arythmies (y compris bradycardies, tachycardies ventriculaires et fibrillations auriculaires)			Très rare
	Infarctus du myocarde			Très rare
	Palpitations	Peu fréquent		Peu fréquent
	Tachycardie	Peu fréquent		
Affections vasculaires	Hypotension	Peu fréquent	Rare	Peu fréquent
	Hypotension orthostatique	Peu fréquent		
	Bouffées congestives	Rare		Fréquent
	Vascularite			Très rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchite		Fréquent	
	Toux	Peu fréquent	Fréquent	Très rare
	Dyspnée	Peu fréquent		Peu fréquent
	Pharyngite		Fréquent	
	Rhinite		Fréquent	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales		Fréquent	Fréquent
	Modification du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation)			Peu fréquent
	Constipation	Peu fréquent		
	Diarrhée	Peu fréquent	Fréquent	
	Sécheresse de la bouche	Peu fréquent		Peu fréquent
	Dyspepsie	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
	Gastrite			Très rare
	Gastroentérite		Fréquent	
	Hyperplasie gingivale			Très rare
	Nausées	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
	Pancréatite			Très rare
	Douleurs épigastriques	Peu fréquent		
Vomissements	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	
Affections hépatobiliaires	Augmentation des enzymes hépatiques		Fréquent	Très rare (associée la plupart du temps à une cholestase)
	Hépatite			Très rare
	Jaunisse			Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie			Peu fréquent
	Œdème angioneurotique		Rare	Très rare
	Dermatite allergique		Peu fréquent	

	Erythème multiforme			Très rare
	Exanthème		Peu fréquent	Peu fréquent
	Dermatite exfoliative			Très rare
	Hyperhidrose			Peu fréquent
	Photosensibilité			Très rare
	Prurit		Peu fréquent	Peu fréquent
	Purpura			Peu fréquent
	Œdème de Quincke			Très rare
	Rash	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
	Décoloration de la peau			Peu fréquent
	Syndrome de Stevens Johnson			Très rare
	Urticaire	Rare	Peu fréquent	Très rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Gonflement des chevilles			Fréquent
	Arthralgies			Peu fréquent
	Arthrite		Fréquent	
	Douleurs dorsales	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
	Spasmes musculaires	Peu fréquent	Rare	Peu fréquent
	Myalgies		Peu fréquent	Peu fréquent
	Douleurs dans les extrémités	Peu fréquent		
	Douleurs osseuses		Fréquent	
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale aiguë		Rare	
	Hématurie		Fréquent	
	Fréquence mictionnelle accrue			Peu fréquent
	Troubles de la miction			Peu fréquent
	Nycturie			Peu fréquent
	Pollakiurie	Peu fréquent		
	Insuffisance rénale		Rare	
	Infection des voies urinaires		Fréquent	
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonctionnement érectile/impuissance	Peu fréquent		Peu fréquent
	Gynécomastie			Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
	Douleurs thoraciques		Fréquent	Peu fréquent
	Œdème de la face	Rare	Peu fréquent	
	Fatigue	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Syndrome grippal		Fréquent	
	Léthargie		Rare	
	Malaise		Peu fréquent	Peu fréquent
	Œdème	Fréquent		Fréquent
	Douleurs		Fréquent	Peu fréquent
	Œdème périphérique	Fréquent	Fréquent	
	Œdème prenant le	Fréquent		

	godet			
Investigations	Hypercréatininémie	Peu fréquent	Rare	
	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine		Fréquent	
	Hypokaliémie	Peu fréquent		
	Augmentation de l'urée sanguine		Fréquent	
	Hyperuricémie	Peu fréquent		
	Augmentation des gamma-GT	Peu fréquent		
	Perte de poids			Peu fréquent
	Prise de poids			Peu fréquent

Des cas isolés de rhabdomyolyse ont été rapportés avec des associations comportant des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. **Surdosage. Symptômes.** Il n'y a pas de données concernant le surdosage avec SEVIKAR®. Les effets les plus probables liés au surdosage en olméstartan médoxomil sont une hypotension et une tachycardie ; une bradycardie peut survenir en cas de stimulation parasympathique (vagale). Un surdosage en amlodipine pourrait entraîner une importante vasodilatation périphérique avec une hypotension prononcée et, peut-être, une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique prononcée et éventuellement prolongée pouvant aller jusqu'à un choc fatal, a été rapportée. **Traitement.** En cas d'ingestion récente, un lavage gastrique peut être envisagé. L'administration de charbon activé à des sujets sains, immédiatement après l'ingestion d'amlodipine ou dans les 2 heures qui ont suivi, a diminué de manière significative l'absorption de l'amlodipine. En cas d'hypotension cliniquement significative due à un surdosage avec SEVIKAR®, il faut instituer un suivi actif du système cardiovasculaire, avec une surveillance étroite de la fonction cardiaque et pulmonaire, surélever les extrémités et contrôler la volémie et la diurèse. Un vasoconstricteur peut être utilisé pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à condition qu'il n'y ait pas de contre-indication à son utilisation. Le gluconate de calcium administré par voie intraveineuse peut être utile pour inverser les effets du blocage des canaux calciques. Puisque l'amlodipine se fixe fortement aux protéines plasmatiques, il est peu probable que l'amlodipine puisse être éliminée par hémodialyse. Aucune donnée n'est disponible quant à l'élimination de l'olméstartan par dialyse. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES. Propriétés pharmacodynamiques. Classe pharmacothérapeutique : antagonistes de l'angiotensine II et inhibiteurs calciques, code ATC : C09DB02. Mécanisme d'action.** SEVIKAR® associe un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, l'olméstartan médoxomil, à un inhibiteur calcique, le bésilate d'amlodipine. L'association de ces substances actives a un effet antihypertenseur synergique, diminuant la pression artérielle de manière plus importante que chacun des composants administré seul. **Efficacité et sécurité clinique. SEVIKAR®.** Dans un essai factoriel en double aveugle, randomisé, contrôlé *versus* placebo, incluant 1940 patients (71% d'origine caucasienne et 29% d'origine non caucasienne) pendant 8 semaines, le traitement par les différents dosages de SEVIKAR® a entraîné des réductions significativement plus élevées de la pression artérielle diastolique et systolique par rapport aux monothérapies respectives des composants. La réduction moyenne de la pression artérielle systolique/diastolique a été dose-dépendante : -24/-14 mmHg (association à 20 mg/5 mg), -25/-16 mmHg (association à 40 mg/5 mg) et -30/-19 mmHg (association à 40 mg/10 mg). SEVIKAR® 40 mg/5 mg a entraîné une réduction supplémentaire de la pression artérielle systolique/diastolique en position assise de 2,5/1,7 mmHg par rapport à SEVIKAR® 20 mg/5 mg. De même, SEVIKAR® 40 mg/10 mg a entraîné une réduction supplémentaire de la pression artérielle systolique/diastolique en position assise de 4,7/3,5 mmHg par rapport à SEVIKAR® 40 mg/5 mg. La proportion de patients atteignant les valeurs cibles de pressions artérielles systolique et diastolique (< 140/90 mmHg chez les patients non diabétiques et < 130/80 mmHg chez les patients diabétiques) a été respectivement de 42,5%, 51,0% et 49,1% pour SEVIKAR® 20 mg/5 mg, pour SEVIKAR® 40 mg/5 mg et pour SEVIKAR® 40 mg/10 mg. La majeure partie de l'effet antihypertenseur de SEVIKAR® a généralement été obtenue dans les 2 premières semaines du traitement. Un deuxième essai en double aveugle, randomisé, contrôlé *versus* placebo, a évalué l'efficacité de l'ajout d'amlodipine chez des patients d'origine caucasienne dont la pression artérielle était insuffisamment contrôlée par olméstartan médoxomil 20 mg en monothérapie pendant 8 semaines. Chez les patients qui ont continué à recevoir 20 mg d'olméstartan médoxomil seul, la pression artérielle systolique/diastolique a été réduite de -10,6/-

7,8 mmHg après 8 semaines supplémentaires de traitement. L'addition d'amlodipine 5 mg pendant 8 semaines a entraîné une réduction de la pression artérielle systolique/diastolique de -16,2/-10,6 mmHg ($p = 0,0006$). La proportion de patients atteignant les valeurs cibles de pression artérielle ($< 140/90$ mmHg chez les patients non diabétiques et $< 130/80$ mmHg chez les patients diabétiques) était de 44,5% avec l'association 20 mg/5 mg *versus* 28,5% avec l'olmésartan médoxomil 20 mg seul. Un essai supplémentaire a évalué l'addition de différentes doses d'olmésartan médoxomil chez des patients d'origine caucasienne dont la pression artérielle était insuffisamment contrôlée par amlodipine 5 mg en monothérapie pendant 8 semaines. Chez les patients qui ont continué à recevoir 5 mg d'amlodipine seule, la pression artérielle systolique/diastolique a été réduite de -9,9/-5,7 mmHg après 8 semaines supplémentaires. L'addition d'olmésartan médoxomil 20 mg a entraîné une réduction de la pression artérielle systolique/diastolique de -15,3/-9,3 mmHg et l'addition d'olmésartan médoxomil 40 mg a entraîné une réduction de la pression artérielle systolique/diastolique de -16,7/-9,5 mmHg ($p < 0,0001$). Les proportions de patients atteignant les valeurs cibles de pression artérielle ($< 140/90$ mmHg chez les patients non diabétiques et $< 130/80$ mmHg chez les patients diabétiques) ont été de 29,9% dans le groupe qui a continué à recevoir l'amlodipine 5 mg seule, 53,5% avec SEVIKAR[®] 20 mg/5 mg et 50,5% avec SEVIKAR[®] 40 mg/5 mg. Aucune étude randomisée comparant, chez les patients hypertendus non contrôlés, l'utilisation de doses moyennes de SEVIKAR[®] *versus* des doses croissantes jusqu'à la dose maximale d'amlodipine ou d'olmésartan en monothérapie n'est disponible. Ces 3 essais ont confirmé que la baisse de la pression artérielle induite par SEVIKAR[®] administré une fois par jour est maintenue sur 24h, avec des rapports vallée-pic de 71% à 82% pour les réponses systolique et diastolique et l'efficacité sur 24h a été confirmée par mesure ambulatoire de la pression artérielle. L'effet antihypertenseur de SEVIKAR[®] est identique quels que soient l'âge et le sexe, et que les patients soient ou non diabétiques. Dans 2 extensions d'essais en ouvert et non randomisés, le maintien de l'efficacité de SEVIKAR[®] 40 mg/5 mg a été démontré à un an chez 49 à 67% des patients. **Olmésartan médoxomil (principe actif de SEVIKAR[®])**. L'olmésartan médoxomil, composant de SEVIKAR[®], est un antagoniste sélectif des récepteurs de l'angiotensine II de type 1 (AT_1). L'olmésartan médoxomil est rapidement transformé en métabolite pharmacologiquement actif, l'olmésartan. L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone. Elle joue un rôle important dans la physiopathologie de l'hypertension. Les effets de l'angiotensine II sont la vasoconstriction, la stimulation de la synthèse et de la libération de l'aldostérone, la stimulation cardiaque et la réabsorption rénale du sodium. L'olmésartan bloque les effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II et ceux liés à la sécrétion de l'aldostérone en bloquant sa fixation sur les récepteurs AT_1 présents au niveau des tissus tels que les muscles lisses vasculaires et les glandes surrénales. L'effet de l'olmésartan est indépendant de l'origine ou de la voie de synthèse de l'angiotensine II. L'antagonisme sélectif des récepteurs de l'angiotensine II (AT_1) par l'olmésartan entraîne une augmentation des taux plasmatiques de rénine et des concentrations d'angiotensine I et II, ainsi qu'une diminution des concentrations plasmatiques de l'aldostérone. Chez les patients hypertendus, l'olmésartan médoxomil provoque une diminution dose-dépendante et durable de la pression artérielle. Aucune hypotension liée à la première dose, aucun cas de tachyphylaxie lors de l'administration prolongée, ni aucun effet rebond lors de l'arrêt brutal du traitement n'ont été observés. Chez des patients hypertendus, l'administration d'une dose quotidienne d'olmésartan médoxomil entraîne une diminution progressive et efficace de la pression artérielle sur 24 heures. A dose journalière totale équivalente, l'administration en 1 ou 2 prises entraîne la même diminution de la pression artérielle. Lors d'un traitement continu, la diminution maximale de la pression artérielle est obtenue 8 semaines après le début du traitement, bien qu'une baisse significative de la pression artérielle soit déjà observée après 2 semaines de traitement. L'effet de l'olmésartan médoxomil sur la mortalité et la morbidité n'est pas encore connu. **Amlodipine (principe actif de SEVIKAR[®])**. L'amlodipine, composant de SEVIKAR[®], est un inhibiteur calcique qui inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium empruntant les canaux potentiel-dépendants de type L dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Les données expérimentales indiquent que l'amlodipine se lie à la fois aux sites de fixation des dihydropyridines et des non dihydropyridines. L'amlodipine a un effet relativement sélectif au niveau des vaisseaux, avec un effet plus important sur les cellules musculaires lisses vasculaires que sur les cellules musculaires cardiaques. L'effet antihypertenseur de l'amlodipine résulte d'un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire, ce qui entraîne une diminution des résistances périphériques et, donc, de la pression artérielle. Chez les patients hypertendus, l'amlodipine provoque une diminution dose-dépendante et durable de la pression artérielle. Aucun effet hypotenseur lié à la première dose, ni de tachyphylaxie en cas d'administration prolongée n'a été décrit. Aucun effet rebond lors de l'arrêt brutal du traitement n'a été observé. Après l'administration de doses thérapeutiques à des patients hypertendus, l'amlodipine entraîne une réduction efficace de la pression artérielle en position couchée, assise ou

debout. Une utilisation au long cours de l'amlodipine ne s'accompagne pas de modification significative de la fréquence cardiaque ou des taux plasmatiques de catécholamines. Chez les patients hypertendus avec une fonction rénale normale, des doses thérapeutiques d'amlodipine diminuent les résistances vasculaires rénales et augmentent le taux de filtration glomérulaire ainsi que le flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration ou de la protéinurie. Dans les études hémodynamiques chez des patients ayant une insuffisance cardiaque et dans les essais cliniques basés sur des tests d'effort chez des patients ayant une insuffisance cardiaque de stade III à IV selon la classification de la NYHA, l'amlodipine n'a pas entraîné de détérioration clinique objectivée par les exercices de résistance à l'effort, la fraction d'éjection du ventricule gauche, et par des signes cliniques et des symptômes. Une étude contrôlée *versus* placebo (PRAISE) conçue pour évaluer des patients atteints d'insuffisance cardiaque de stade III à IV selon la classification de la NYHA, recevant de la digoxine, des diurétiques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, a montré que l'amlodipine n'a pas entraîné d'augmentation du risque de mortalité ou du risque combiné de mortalité et de morbidité chez ces patients insuffisants cardiaques. Dans une étude de suivi, à long terme, contrôlée *versus* placebo (PRAISE-2) évaluant l'amlodipine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de stade III à IV selon la classification de la NYHA sans symptômes cliniques ni observations objectives évocatrices d'une atteinte ischémique sous-jacente, traités par des doses stables d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de digitaliques et de diurétiques, l'amlodipine n'a pas eu d'effet sur la mortalité totale ou cardiovasculaire. Dans cette même population, l'amlodipine a été associée à une augmentation des cas rapportés d'œdème pulmonaire, bien que la différence de l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ne soit pas significative comparée au placebo.

Propriétés pharmacocinétiques. SEVIKAR®. Après administration orale de SEVIKAR®, les concentrations plasmatiques maximales de l'olmésartan et de l'amlodipine sont atteintes respectivement en 1,5-2h et 6-8 heures. La vitesse et le taux d'absorption des deux substances actives de SEVIKAR® sont équivalents à la vitesse et au taux d'absorption suivant la prise des deux composants séparément sous forme de comprimés. La nourriture n'affecte ni la biodisponibilité de l'olmésartan ni celle de l'amlodipine contenus dans SEVIKAR®.

Olmésartan médoxomil (principe actif de SEVIKAR®). Absorption et distribution. L'olmésartan médoxomil est une prodrogue. Au cours de l'absorption par le tractus gastro-intestinal, il est rapidement transformé par les estérases de la muqueuse intestinale et de la veine porte en métabolite pharmacologiquement actif, l'olmésartan. Aucune trace d'olmésartan médoxomil sous forme inchangée ou de son résidu médoxomil latéral n'a été décelée dans le plasma ou les selles. La biodisponibilité moyenne absolue d'un comprimé d'olmésartan est de 25,6%. La concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}) d'olmésartan est atteinte dans les 2 heures suivant la prise d'olmésartan médoxomil par voie orale. Après administration orale d'une dose unique, la concentration plasmatique d'olmésartan augmente de manière quasi linéaire en fonction de la dose jusqu'à 80 mg. L'alimentation modifiant peu la biodisponibilité de l'olmésartan, celui-ci peut être administré aussi bien au cours qu'en dehors des repas. Le sexe des patients ne modifie pas de manière cliniquement significative les propriétés pharmacocinétiques de l'olmésartan. L'olmésartan se fixe fortement aux protéines plasmatiques (99,7%). Cependant, la significativité clinique des interactions compétitives entre l'olmésartan et les autres médicaments à forte liaison aux protéines plasmatiques administrés simultanément est faible, comme le confirme l'absence d'interaction cliniquement significative entre l'olmésartan médoxomil et la warfarine. La fixation de l'olmésartan aux cellules sanguines est négligeable. Après administration par voie intraveineuse, le volume de distribution moyen est faible (16-29 l).

Métabolisme et élimination. La clairance plasmatique totale de 1,3 l/h (C_v 19%) est relativement lente par rapport au flux sanguin hépatique (90 l/h). Après administration orale unique d'olmésartan médoxomil radiomarqué ^{14}C , 10 à 16% de la radioactivité sont excrétés dans les urines (en majorité dans les 24 heures suivant l'administration), le reste étant excrété dans les selles. Sur la base d'une disponibilité systémique de 25,6%, il peut être calculé que l'olmésartan absorbé est éliminé à la fois par voie rénale (40%) et par voie hépato-biliaire (60%). La totalité de la radioactivité mesurée peut être attribuée à l'olmésartan. Aucun autre métabolite n'a été détecté. Le cycle entéro-hépatique de l'olmésartan est minime. La majeure partie de l'olmésartan étant éliminée par les voies biliaires, son utilisation chez les patients présentant une obstruction des voies biliaires est contre-indiquée (voir rubrique *Contre-indications*). Après administration orale répétée, la demi-vie terminale d'élimination de l'olmésartan est de 10 à 15 heures. L'état d'équilibre est atteint dès les premières doses et aucune accumulation n'a été observée après 14 jours de prises répétées. La clairance rénale est d'environ 0,5-0,7 l/h et est indépendante de la dose.

Amlodipine (principe actif de SEVIKAR®). Absorption et distribution. Après administration orale de doses thérapeutiques, l'amlodipine est lentement absorbée par le tractus gastro-intestinal. L'absorption d'amlodipine n'est pas influencée par la prise concomitante de nourriture. La biodisponibilité absolue de la substance inchangée est estimée à 64-

80%. Les pics plasmatiques sont atteints en 6 à 12 h après l'administration. Le volume de distribution est d'environ 20 l/kg. Le pKa de l'amlodipine est de 8,6. Des études *in vitro* ont montré que l'amlodipine est liée aux protéines plasmatiques à environ 98%. **Métabolisme et élimination.** La demi-vie d'élimination plasmatique varie de 35 à 50 h. Des concentrations plasmatiques stables sont atteintes après 7 à 8 jours de prises quotidiennes consécutives. L'amlodipine est presque entièrement métabolisée en métabolites inactifs. Environ 60% de la dose administrée est excrétée dans les urines dont environ 10% sous forme inchangée. **Olmésartan médoxomil et amlodipine. Populations particulières.** Population pédiatrique (moins de 18 ans). Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez l'enfant et l'adolescent. Sujets âgés (65 ans et plus). Chez les patients hypertendus, à l'état d'équilibre, l'aire sous la courbe (AUC) de l'olmésartan est augmentée de 35% chez les sujets âgés (65 à 75 ans) et de 44% chez les sujets très âgés (≥ 75 ans) par rapport aux sujets plus jeunes (voir rubrique *Posologie et mode d'administration*). Cette augmentation pourrait en partie être corrélée à la diminution moyenne de la fonction rénale chez cette catégorie de patients. La posologie recommandée chez les sujets âgés est, cependant, la même, bien qu'il convienne d'être prudent en cas d'augmentation de dose. Le temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale d'amlodipine est similaire chez les patients âgés et chez les patients plus jeunes. La clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, avec en conséquence des augmentations de l'AUC et de la demi-vie d'élimination chez les patients âgés. Des augmentations de l'AUC et de la demi-vie d'élimination chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive étaient observées comme attendues dans le groupe de patients âgés de cette étude (voir rubrique *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*). Insuffisance rénale. Chez les patients insuffisants rénaux, l'AUC de l'olmésartan à l'état d'équilibre est augmentée respectivement de 62%, 82% et 179% chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, par rapport aux volontaires sains (voir rubriques *Posologie et mode d'administration* et *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*). L'amlodipine est fortement métabolisée en métabolites inactifs. Dix pour cent de la substance active sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. Les variations de la concentration plasmatique en amlodipine ne sont pas corrélées au degré d'insuffisance rénale. Chez ces patients, l'amlodipine peut être administrée à des doses normales. L'amlodipine ne peut pas être éliminée par dialyse. Insuffisance hépatique. Après administration orale unique, les valeurs de l'AUC de l'olmésartan sont augmentées respectivement de 6% et 65% chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère et ceux ayant une insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires sains. Deux heures après l'administration, la fraction libre d'olmésartan est respectivement de 0,26%, 0,34% et 0,41% chez les volontaires sains, les patients ayant une insuffisance hépatique légère et ceux ayant une insuffisance hépatique modérée. Après administration répétée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, l'AUC moyenne de l'olmésartan est encore augmentée de 65% par rapport aux volontaires sains. Les valeurs moyennes de C_{max} de l'olmésartan sont similaires chez les insuffisants hépatiques et chez les volontaires sains. L'olmésartan médoxomil n'a pas été évalué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques *Posologie et mode d'administration* et *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*). La clairance de l'amlodipine est diminuée et la demi-vie est prolongée chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique, ce qui augmente l'AUC d'environ 40 à 60% (voir rubriques *Posologie et mode d'administration* et *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*). **Données de sécurité préclinique.** Compte tenu du profil de toxicité non-clinique de chaque composé, aucune exacerbation de la toxicité de leur association n'est attendue ; en effet, chacune des substances a des organes cibles différents, à savoir le rein pour l'olmésartan médoxomil et le cœur pour l'amlodipine. Au cours d'une étude de toxicité chronique de 3 mois chez des rats recevant l'association olmésartan médoxomil/amlodipine, les modifications suivantes ont été observées : diminution du nombre de cellules de la lignée rouge et modifications rénales, les deux pouvant être induits par l'olmésartan médoxomil ; des altérations au niveau des intestins (dilatation luminale et amincissement diffus de la muqueuse de l'iléon et du côlon), des surrénales (hypertrophie des cellules glomérulaires corticales et vacuolisation des cellules fasciculaires corticales) et hypertrophie des canaux des glandes mammaires pouvant être induites par l'amlodipine. Ces modifications n'étaient ni augmentées par rapport à la toxicité individuelle précédemment rapportée et existante de chaque composant, ni induites par une nouvelle toxicité, et aucun effet toxicologiquement synergique n'a été observé. **Olmésartan médoxomil (principe actif de SEVIKAR®).** Les études de toxicité chronique chez le rat et le chien ont montré que les effets de l'olmésartan médoxomil sont identiques à ceux observés avec les autres antagonistes des récepteurs AT_1 et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : augmentation du taux d'urée sanguine et de la créatinine ; diminution de la masse cardiaque ; diminution des cellules de la lignée rouge sanguine (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) ; signes histologiques d'atteinte rénale (altérations régénératrices de l'épithélium rénal, épaississement de la membrane basale, dilatation des tubules).

Ces effets indésirables, provoqués par l'effet pharmacologique de l'olmésartan médoxomil, sont également survenus au cours des essais précliniques avec d'autres antagonistes des récepteurs AT₁ et avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et peuvent être atténués par l'administration orale simultanée de chlorure de sodium. Dans ces deux espèces, une augmentation de l'activité rénine plasmatique et une hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires rénales ont été observées. Ces modifications, caractéristiques d'un effet de classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des autres antagonistes des récepteurs AT₁, ne semblent pas avoir d'incidence clinique. Comme pour les autres antagonistes des récepteurs AT₁, des cultures cellulaires réalisées *in vitro* montrent que l'olmésartan augmente l'incidence des cassures chromosomiques. Aucun effet significatif n'a été observé *in vivo* à des doses orales très élevées allant jusqu'à 2000 mg/kg d'olmésartan. Les données de génotoxicité suggèrent que l'olmésartan n'a pas de potentiel génotoxique dans les conditions d'utilisation thérapeutique. Aucun potentiel cancérogène n'a été mis en évidence chez le rat (étude de 2 ans) ni chez la souris (étude de 6 mois chez des souris transgéniques). Les études de reproduction chez le rat n'ont pas montré d'effet sur la fertilité ni de signe de tératogénéité. Comme les autres antagonistes de l'angiotensine II, une diminution de la survie de la descendance ainsi qu'une dilatation de la cavité pyélique du rein ont été observées en fin de grossesse et pendant l'allaitement. Comme les autres antihypertenseurs, la toxicité est plus élevée chez la lapine que chez la rate gestante ; cependant, aucun signe de fœtotoxicité n'a été observé.

Amlodipine (principe actif de SEVIKAR[®]). Les données précliniques issues d'études conventionnelles de pharmacologie relatives à la sécurité, à la toxicité à dose répétée, à la génotoxicité et au potentiel carcinogénique n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Chez les animaux, des études relatives à la reproduction chez les rats ont révélé, après administration de fortes doses d'amlodipine, une parturition retardée, des difficultés lors du travail, des malformations fœtales et une diminution du taux de survie à la naissance. **DONNEES PHARMACEUTIQUES. Durée de conservation.** 4 ans. **Précautions particulières de conservation.** Pas de précautions particulières de conservation. **Nature et contenu de l'emballage extérieur.** 30 et 90 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Polyamide/Aluminium/PVC/Aluminium). **Précautions particulières d'élimination et de manipulation.** Pas d'exigences particulières. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ. SEVIKAR[®] 20 mg/5 mg.** 3400938858266 : 30 comprimés. 3400938858495 : 90 comprimés. **SEVIKAR[®] 40 mg/5 mg.** 3400938857894 : 30 comprimés. 3400938858037 : 90 comprimés. **SEVIKAR[®] 40 mg/10 mg.** 3400938857436 : 30 comprimés. 3400938857726 : 90 comprimés. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION.** 3 octobre 2008. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE. SEVIKAR[®] 20 mg/5 mg et SEVIKAR[®] 40 mg/5 mg :** 16 juin 2011. **SEVIKAR[®] 40 mg/10 mg :** 6 juin 2011 **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. Liste I. **PRIX. SEVIKAR[®] 20 mg/5 mg.** 26,31 € (30 cp). CTJ : 0,88 € - 68,84 € (90 cp). CTJ : 0,76 €. **SEVIKAR[®] 40 mg/5 mg.** 26,31 € (30 cp). CTJ : 0,88 € - 68,84 € (90 cp). CTJ : 0,76 €. **SEVIKAR[®] 40 mg/10 mg.** 26,31 € (30 cp). CTJ : 0,88 € - 68,84 € (90 cp). CTJ : 0,76 €. **A compter du 1^{er} avril 2012 : SEVIKAR[®] 20 mg/5 mg.** 23,74 € (30 cp). CTJ : 0,79 € - 62,38 € (90 cp). CTJ : 0,69 €. **SEVIKAR[®] 40 mg/5 mg.** 23,74 € (30 cp). CTJ : 0,79 € - 62,38 € (90 cp). CTJ : 0,69 €. **SEVIKAR[®] 40 mg/10 mg.** 23,74 € (30 cp). CTJ : 0,79 € - 62,38 € (90 cp). CTJ : 0,69 €. Remboursé par la Sécurité Sociale à 65%. Agréé Collectivités. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ/EXPLOITANT.** DAIICHI SANKYO FRANCE SAS - 1, rue Eugène et Armand Peugeot - 92500 Rueil-Malmaison - Tél. : 01 55 62 14 60. SEV/MLC/042012