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

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SEVIKAR/HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculées
SEVIKAR/HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculées
SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg comprimés pelliculées
SEVIKAR/HCT 40 mg/5 mg/25 mg comprimés pelliculées
SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/25 mg comprimés pelliculées

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

SEVIKAR/HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés:
Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'olmesartan médoxomil, 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

SEVIKAR/HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés:
Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'olmesartan médoxomil, 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg comprimés pelliculés:
Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'olmesartan médoxomil, 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

SEVIKAR/HCT 40 mg/5 mg/25 mg comprimés pelliculés:
Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'olmesartan médoxomil, 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine) et 25 mg d'hydrochlorothiazide

SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/25 mg comprimés pelliculés:
Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'olmesartan médoxomil, 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient(s) à effet notoire:

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

SEVIKAR/HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés:
Comprimé pelliculé, orange clair, rond, de 8 mm, marqué de « C51 » sur une face.

SEVIKAR/HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés:
Comprimé pelliculé, jaune clair, rond, de 9,5 mm, marqué de « C53 » sur une face

SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg comprimés pelliculés:
Comprimé pelliculé, gris-rouge, rond, de 9,5 mm, marqué de « C55 » sur une face.

SEVIKAR/HCT 40 mg/5 mg/25 mg comprimés pelliculés:
Comprimé pelliculé, jaune clair, ovale, de 15 x 7 mm, marqué de « C54 » sur une face.

SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/25 mg comprimés pelliculés:
Comprimé pelliculé, gris-rouge, ovale, de 15 x 7 mm, marqué de « C57 » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Thérapie supplémentaire
SEVIKAR/HCT est indiqué chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas adéquatement contrôlée par la combinaison d'olmésartan medoxomil et d'amlodipine administré en association fixe

Thérapie de substitution
SEVIKAR/HCT est indiqué en tant que traitement de substitution chez les patients adultes dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'association de l'olmésartan médoxomil, de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide, pris sous forme d'un composant double (olmésartan médoxomil et amlodipine ou olmésartan médoxomil et hydrochlorothiazide) et d'un composant seul (hydrochlorothiazide ou amlodipine).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes
La posologie recommandée de SEVIKAR/HCT est d'un comprimé par jour.

Thérapie supplémentaire

SEVIKAR/HCT 20 mg/5 mg/12.5 mg est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas adéquatement contrôlée par la combinaison d'olmésartan medoxomil 20 mg et amlodipine 5 mg administré en association fixe.

SEVIKAR/HCT 40 mg/5 mg/12.5 mg est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas adéquatement contrôlée par la combinaison d'olmésartan medoxomil 40 mg et amlodipine 5 mg administré en association fixe, ou chez les patients dont la pression artérielle n'est pas adéquatement contrôlée sous SEVIKAR/HCT 20 mg/5 mg/12.5 mg.

SEVIKAR/HCT 40 mg/5 mg/25 mg est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas adéquatement contrôlée sous SEVIKAR/HCT 40 mg/5 mg/12.5 mg.

SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/12.5 mg est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas adéquatement contrôlée par la combinaison d'olmésartan médoxomil 40 mg et amlodipine 10 mg administré en association fixe, ou chez les patients dont la pression artérielle n'est pas adéquatement contrôlée sous SEVIKAR/HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg.

SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/25 mg est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas adéquatement contrôlée sous SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/12.5 mg ou SEVIKAR/HCT 40 mg/5 mg/25 mg.

Une titration progressive du dosage des composants individuels est recommandée avant de changer vers la triple combinaison. Quand cela se justifie d'un point de vue clinique, le changement direct de la double combinaison vers la triple combinaison peut être considéré.

Thérapie de substitution
Les patients contrôlés sous des doses stables d'olmésartan médoxomil, d'amlodipine et d'hydrochlorothiazide prises en même temps, sous forme d'un composant double (olmésartan médoxomil et amlodipine ou olmésartan médoxomil et hydrochlorothiazide) plus un composant seul (hydrochlorothiazide ou amlodipine), peuvent voir leur traitement modifié vers SEVIKAR/HCT, contenant les mêmes dosages des différents composants.

La dose maximale recommandée de SEVIKAR/HCT est 40 mg/10 mg/25 mg par jour.

Personnes âgées (65 ans et plus)
Des mesures de précaution, comprenant des contrôles plus fréquents de la pression artérielle, sont recommandées chez les personnes âgées, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale de SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/25 mg par jour.
Une augmentation de la posologie, chez les personnes âgées, doit se faire avec prudence (voir rubriques 4.4 et 5.2)

Il y a très peu de données disponibles sur l'utilisation de SEVIKAR/HCT chez les patients âgés de 75 ans ou plus. Une extrême prudence incluant un monitoring plus fréquent de la pression artérielle est recommandé.

Insuffisance rénale
Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min), la dose maximale est SEVIKAR/HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg, compte tenu de l'expérience limitée du dosage 40 mg d'olmésartan médoxomil dans ce groupe de patients.
Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, il est conseillé de surveiller la kaliémie et la créatininémie.
L'utilisation de SEVIKAR/HCT chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) est contre-indiquée (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique
Chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère, SEVIKAR/HCT doit être utilisé avec prudence (voir rubriques 4.4 et 5.2).
Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, la posologie maximale ne doit pas dépasser SEVIKAR/HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg en une prise par jour. Une surveillance étroite de la pression artérielle et de la fonction rénale est recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique.
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/HCT doit être administré avec précaution chez ces patients. La pharmacocinétique de l'amlodipine n'a pas été étudiée en cas d'insuffisance hépatique sévère. L'amlodipine doit être initiée à la dose la plus faible et augmentée progressivement chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.
L'utilisation de SEVIKAR/HCT est contre indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2), une cholestase ou une obstruction biliaire (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique
En raison d'un manque de données d'efficacité et de tolérance, SEVIKAR/HCT ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans.

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 croqué et doit être pris au même moment chaque jour.
SEVIKAR/HCT peut être pris durant ou en dehors du repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives, aux dihydropyridines, aux substances dérivées des sulfamides (l'hydrochlorothiazide étant une substance dérivée des sulfamides) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).
Hypokaliémie réfractaire, hypercalcémie, hyponatrémie et hyperuricémie symptomatique.
Insuffisance hépatique sévère, cholestase et obstruction des voies biliaires (voir rubrique 5.2).
Le 2ème et le 3ème trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).

L'association du Sevikar/HCT à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m2) (voir rubriques 4.5 et 5.1). »

En raison de la présence d'amlodipine, SEVIKAR/HCT est contre-indiqué chez les patients présentant :

- Un choc (y compris un choc cardiogénique)
- Une hypotension sévère
- Une obstruction de l'artère du ventricule gauche (par exemple une sténose aortique de haut grade)
- Une insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus du myocarde en phase aiguë.

4.4 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/HCT 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 des médicaments agissant sur ce système 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/HCT, un contrôle périodique de la kaliémie et de la créatininémie est recommandé. L'utilisation de SEVIKAR/HCT est déconseillée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2). Une hyperazotémie, associée à un traitement par un diurétique thiazidique, peut survenir chez les patients ayant une insuffisance rénale. Si une insuffisance rénale progressive s'installe, il est nécessaire de réévaluer avec attention le traitement et de considérer l'arrêt du diurétique. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de SEVIKAR/HCT 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).

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)
Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1). Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Insuffisance hépatique
L'exposition à l'amlodipine et à l'olmésartan médoxomil est augmentée chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). De plus, des déséquilibres hydro-électrolytiques mineurs au cours d'un traitement par des dérivés thiazidiques, peuvent induire un coma hépatique chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou une atteinte hépatique progressive. Des précautions doivent être prises lors de l'administration de SEVIKAR/HCT 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 4.2).
Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique, l'amlodipine doit être initiée à la dose la plus faible et doit être utilisée avec précaution, à la fois lors du traitement initial et lors d'une augmentation de la dose.
L'utilisation de SEVIKAR/HCT est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, une cholestase ou une obstruction biliaire (voir rubrique 4.3).

Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive
En raison de la présence d'amlodipine dans Sevikar/HCT, 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/HCT est donc déconseillée chez ces patients.

Effets métaboliques ou endocriniens
Le traitement par des dérivés thiazidiques peut altérer la tolérance au glucose. Chez les patients diabétiques, une adaptation de la posologie de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux peut être nécessaire (voir rubrique 4.5). Un traitement par dérivés thiazidiques peut révéler un diabète sucré latent.
Un traitement par diurétique thiazidique peut être associé à une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides.
Chez certains patients, le traitement par dérivé thiazidique peut entraîner une hyperuricémie ou une crise de goutte.

Déséquilibre hydro-électrolytique
Comme pour tout patient traité par diurétiques, un bilan électrolytique doit être effectué à intervalles réguliers.

Les dérivés thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner un déséquilibre hydro-électrolytique (notamment une hypokaliémie, une hyponatrémie et une alcalose hypochlorémique). Les signes d'alerte de ces déséquilibres hydro-électrolytiques sont une sécheresse buccale, une sensation de soif, une faiblesse, une léthargie, une somnolence, une nervosité, des douleurs ou crampes musculaires, une fatigue musculaire, une hypotension, une oligurie, une tachycardie et des troubles gastro-intestinaux tels que nausées ou vomissements (voir rubrique 4.8).

Le risque d'hypokaliémie est augmenté chez les patients présentant une cirrhose hépatique, une diurèse importante, chez les patients dont l'apport oral d'électrolytes est insuffisant et chez les patients traités de manière concomitante par des corticostéroïdes ou de l'ACTH (voir rubrique 4.5).

Inversement, l'activité antagoniste de l'olmésartan médoxomil sur les récepteurs de l'angiotensine II (AT_1) peut entraîner une hyperkaliémie, en particulier en cas d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance cardiaque et de diabète sucré. Chez ces patients à risque, une surveillance appropriée de la kaliémie est recommandée. La prudence est de rigueur en cas d'association de SEVIKAR/HCT à des diurétiques épargneurs de potassium, des suppléments potassiques ou à des substituts du sel contenant du potassium ainsi qu'à d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium sérique (par exemple l'héparine) (voir rubrique 4.5).
La concentration de potassium dans le plasma doit être contrôlée régulièrement.

Aucune donnée n'indique que l'olmésartan médoxomil puisse réduire ou prévenir une hyponatrémie induite par les diurétiques. L'hypochlorémie est en général légère et ne nécessite habituellement pas de traitement spécifique.

Les dérivés thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence d'anomalie connue du métabolisme du calcium. L'apparition d'une hypercalcémie peut être le signe d'une hyperparathyroïdie sous-jacente. Le traitement par des dérivés thiazidiques devra être interrompu avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter l'excrétion urinaire du magnésium et entraîner une hypomagnésémie.

Une hyponatrémie par dilution peut survenir chez les patients présentant des œdèmes en période de chaleur.

Lithium
Comme avec les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, l'association au lithium est déconseillée (voir rubrique 4.5).

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.

Les patients avec une insuffisance cardiaque doivent être traités rigoureusement. Dans une étude à long terme de l'amlodipine, contrôlée contre placebo, réalisée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque (NYHA III ou IV), l'amlodipine a été associée à une augmentation des cas rapportés d'œdème pulmonaire comparé au groupe placebo (voir rubrique 5.1).
Les antagonistes calciques (incluant l'amlodipine) doivent être administrés avec prudence chez les patients avec une insuffisance cardiaque congestive parce qu'ils peuvent augmenter ultérieurement le risque de maladies cardiovasculaires et de mortalité.

Angioedème intestinal:
Des angioedèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II [y compris olmesartan medoxomil] (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angioedème intestinal est diagnostiqué, olmesartan medoxomil doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en oeuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

Entéropathie ressemblant à sprue:
Dans des cas très rares, des diarrhées chroniques sévères avec une perte de poids substantielle ont été signalées chez des patients prenant olmésartan quelques mois voire des années après le commencement de la thérapie, probablement causées par une réaction locale d'hypersensibilité retardée.

Les biopsies intestinales de patients ont souvent mis en évidence une atrophie villositaire. Si un patient développe ces symptômes durant le traitement avec olmésartan et en l'absence d'autres étiologies apparentes, le traitement avec olmésartan devrait être immédiatement interrompu et ne devrait pas être recommencé. Si les diarrhées ne s'améliorent pas durant la semaine après l'interruption, d'autre avis de spécialiste (p.e. gastro-entérologue) devrait être considéré.

Epanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé
L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut causer une réaction idiosyncrasique, résultant en un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, une myopie aiguë transitoire et en un glaucome aigu à angle fermé.
Les symptômes incluent l'apparition aiguë d'une diminution de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire et se produisant typiquement dans les heures ou semaines suite à l'initiation du médicament. Le glaucome aigu à angle fermé non traité peut entraîner une perte permanente de la vision. Le traitement primaire est de mettre fin à l'utilisation d'hydrochlorothiazide le plus vite possible. Des traitements médicamenteux ou chirurgicaux rapides peuvent être considérés si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque dans le développement du glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure un historique d'allergies aux sulfamides ou à la pénicilline (voir rubrique 4.8).

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 4.3 et 4.6).

Population pédiatrique
SEVIKAR/HCT n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Personnes âgées
Chaque augmentation de posologie chez les personnes âgées doit se faire avec prudence (voir rubrique 5.2)

Photosensibilité
Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). Il est recommandé d'arrêter le traitement en cas de survenue d'une réaction de photosensibilité lors du traitement par SEVIKAR/HCT. Si la réintroduction du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Cancer de la peau non mélanome
Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'HCTZ pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.
Les patients prenant de l'HCTZ doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'HCTZ peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

Toxicité respiratoire aiguë
De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'œdème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, Sevikar HTC doit être retiré et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide.

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.

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir, plus particulièrement chez les patients présentant des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique, mais également chez les patients n'ayant pas ce type d'antécédents.

Une exacerbation ou une activation de lupus érythémateux disséminé a été rapportée lors de traitement par diurétiques thiazidiques.

Comme avec tous les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, la diminution de la pression artérielle sous olmésartan peut être légèrement plus faible chez les patients de race noire, cet effet n'ayant cependant pas été observé dans un des trois essais cliniques avec SEVIKAR/HCT, qui ont inclus des patients de race noire (30%), voir aussi rubrique 5.1 .

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions potentielles liées à SEVIKAR/HCT

Association déconseillée

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 des récepteurs de l'angiotensine II. En outre, la clairance rénale du lithium étant réduite par les dérivés thiazidiques, le risque de toxicité d'un traitement au lithium pourrait être majoré. Par conséquent, l'utilisation concomitante de SEVIKAR/HCT et du lithium est déconseillée (voir rubrique 4.4). Si cette association s'avère nécessaire, une surveillance stricte de la lithiémie est recommandée.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Baclofène :
Majoration possible de l'effet antihypertenseur.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
Les AINS (c'est-à-dire l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour), les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS non-sélectifs) peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Chez certains patients dont la fonction rénale est altérée (par exemple les personnes déshydratés ou âgés avec une fonction rénale altérée), l'association d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'inhibiteurs de la cyclo-oxygénase peut accentuer la détérioration de la fonction rénale, pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale aiguë, habituellement réversible. Aussi, l'association devra être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients devront être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale devra être envisagée après l'initiation de l'association thérapeutique, puis périodiquement.

Associations à prendre en compte

Amifostine :
Majoration possible de l'effet antihypertenseur.

Autres agents antihypertenseurs
L'effet antihypertenseur de SEVIKAR/HCT peut être majoré par l'utilisation concomitante d'autres antihypertenseurs.

Alcool, barbituriques, narcotiques ou antidépresseurs
Majoration possible de l'hypotension orthostatique.

Interactions potentielles liées à l'olmésartan médoxomil

Association déconseillée

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren
Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion , d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

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 qui peuvent augmenter le taux de potassium (p.e. : héparine, IEC) peut entraîner une élévation de la kaliémie (voir rubrique 4.4). Si ces médicaments modifiant le potassium doivent être prescrits avec SEVIKAR/HCT, une surveillance de la kaliémie est recommandée.

Informations supplémentaires

Colesevelam, agent séquestrant de l'acide biliaire :
L'administration concomitante de colesevelam hydrochloride agent séquestrant de l'acide biliaire réduit l'exposition systémique et la concentration plasmatique maximale d'olmésartan ainsi que la t1/2).
L'administration d'olmésartan médoxomil au moins 4 heures avant colesevelam hydrochloride réduit l'effet des interactions médicamenteuses.
L'administration d'olmésartan médoxomil au moins 4 heures avant la dose de colesevelam hydrochloride doit être prise en compte (voir rubrique 5.2).

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 la pharmacocinétique 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, cités ci-dessus, n'est attendue.

Interactions potentielles liées à l'amlodipine

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Effets d'autres médicaments sur l'amlodipine

Inhibiteurs du CYP3A4 :

L'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltiazem) peut donner lieu à une augmentation significative de la concentration plasmatique d'amlodipine. La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez les personnes âgées. Le risque d'hypotension est augmenté. Une surveillance étroite des patients est recommandée et un ajustement de la dose pourra être nécessaire.

Inducteurs du CYP3A4 :

Lors de la co-administration d'inducteurs connus du CYP3A4, la concentration plasmatique d'amlodipine peut varier. Par conséquent, la pression artérielle doit être surveillée et la posologie doit être ajustée pendant et après l'utilisation du médicament associé, en particulier avec les inducteurs puissants du CYP3A4 (par ex. rifampicine, hypericum perforatum).

L'administration d'amlopidine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée, car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

Dantrolène (perfusion) : Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardiovasculaire mortel ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène IV. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques comme l'amlodipine chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments

L'effet antihypertenseur de l'amlodipine s'ajoute à l'effet antihypertenseur 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 ou la warfarine.

Simvastatine : La co-administration de doses multiples de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine a entraîné une augmentation de 77% de l'exposition à la simvastatine par rapport à la simvastatine seule. Chez les patients recevant de l'amlodipine, la dose de simvastatine doit être limitée à 20 mg par jour.

Tacrolimus: Il y a un risque d'augmentation de la concentration sanguine du tacrolimus lors d'une administration concomitante avec l'amlodipine. Afin d'éviter la toxicité du tacrolimus, lors de l'administration de l'amlodipine à un patient traité avec le tacrolimus, une surveillance du niveau de la concentration sanguine du tacrolimus est nécessaire et le dosage du tacrolimus devrait éventuellement être adapté.

Cible mécanique des inhibiteurs de la Rapamycine (mTOR) : les inhibiteurs mTOR tels que sirolimus, temsirolimus et everolimus sont des substrats de CYP3A. Amlodipine est un faible inhibiteur de CYP3A. En utilisant concomitamment les inhibiteurs mTOR, amlodipine peut augmenter l'exposition aux inhibiteurs mTOR.

Cyclosporine: Dans une étude prospective chez des patients transplantés rénaux, une augmentation moyenne de 40% de la concentration minimale de la cyclosporine était observée lors d'une utilisation concomitante avec l'amlodipine.
L'utilisation concomitante de Sevikar/HCT avec la cyclosporine peut augmenter l'exposition de la cyclosporine. Durant une utilisation concomitante, il est conseillé de vérifier les concentrations minimales de la cyclosporine et le dosage de la cyclosporine devrait éventuellement être réduit.

Interactions potentielles liées à l'hydrochlorothiazide

Association déconseillée

Médicaments modifiant la kaliémie
La déplétion potassique due à l'hydrochlorothiazide (voir rubrique 4.4) peut être potentialisée par l'administration concomitante d'autres médicaments qui induisent une perte potassique et une hypokaliémie (par exemple les diurétiques hypokaliémiants, les laxatifs, les corticostéroïdes, l'ACTH, l'amphotéricine, le carbénoxolone, la pénicilline G sodique ou les dérivés de l'acide salicylique). De telles associations sont donc déconseillées.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Sels de calcium :
En réduisant l'élimination du calcium, les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la calcémie. Dans le cas où une supplémentation calcique doit être prescrite, il est nécessaire de surveiller le taux de calcium sérique et d'adapter la posologie du calcium en fonction des résultats.

Cholestyramine et autres résines de type colestipol
L'absorption de l'hydrochlorothiazide est altérée en présence de résines échangeuses d'anions.

Digitaliques
L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie induite par les dérivés thiazidiques favorise l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques.

Médicaments affectés par les modifications de la kaliémie
Une surveillance régulière de la kaliémie et de l'ECG est recommandée en cas d'association de SEVIKAR/HCT à des médicaments affectés par les déséquilibres de la kaliémie (par exemple digitaliques et anti-arythmiques) et les médicaments suivants (incluant certains antiarythmiques) pouvant induire des torsades de pointes (tachycardies ventriculaires), l'hypokaliémie étant un facteur prédisposant à la survenue de torsades de pointes (tachycardies ventriculaires) :
antiarythmiques de classe Ia (par exemple quinidine, hydroquinidine, disopyramide),
antiarythmiques de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide),
certains antipsychotiques (par exemple thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol),
autres médicaments (par exemple bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfénadine, vincamine IV).

Myorelaxants non-dépolarisants (par exemple tubocurarine) :
L'effet des myorelaxants non-dépolarisants peut être potentialisé par l'hydrochlorothiazide.

Agents anticholinergiques (par exemple atropine ou bipéridène) :
Ces médicaments peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en diminuant la motilité gastrointestinale et le taux de vidange gastrique.

Antidiabétiques (hypoglycémiants oraux et insuline) :
Un traitement par un dérivé thiazidique peut modifier la tolérance au glucose. Un ajustement posologique du traitement antidiabétique peut être nécessaire (voir rubrique 4.4).

Metformine :
La metformine doit être utilisée avec précaution en raison du risque d'acidose lactique pouvant être induit par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

Bêtabloquants et diazoxide :
L'effet hyperglycémiant des bêtabloquants et du diazoxide peut être augmenté par les dérivés thiazidiques.

Amines vasopressives (par exemple noradrénaline) :
L'effet des amines vasopressives peut être diminué.

Médicaments utilisés dans le traitement de la goutte (par exemple probénécide, sulfinpyrazone et allopurinol) :
L'hydrochlorothiazide pouvant augmenter les taux sériques d'acide urique, une adaptation de la posologie des médicaments uricosuriques peut être nécessaire, en particulier une augmentation des doses de probénécide ou de sulfinpyrazone. L'administration d'un dérivé thiazidique peut accroître le risque de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Amantadine :
Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter le risque d'effets indésirables liés à l'amantadine.

Agents cytotoxiques (par exemple cyclophosphamide ou méthotrexate) :
Les dérivés thiazidiques peuvent réduire l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et potentialiser leurs effets myélosuppressifs.

Salicylés :
L'hydrochlorothiazide peut augmenter l'effet toxique des salicylés sur le système nerveux central lorsque ceux-ci sont utilisés à fortes doses.

Méthyldopa :
Des cas isolés d'anémie hémolytique ont été rapportés lors d'un traitement associant hydrochlorothiazide et méthyldopa.

Ciclosporine :
Un traitement associant la ciclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutte.

Tétracyclines :
Un traitement associant tétracyclines et dérivés thiazidiques augmente le risque d'hyperuricémie induite par les tétracyclines. Il est peu probable que cette interaction s'applique également à la doxycycline.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
L'utilisation de SEVIKAR/HCT est contre-indiquée durant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).
En raison des effets sur la grossesse des composants de cette association pris individuellement, l'utilisation de SEVIKAR/HCT est déconseillée au 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4).

Olmésartan médoxomil :
L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est déconseillée au 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est contre-indiquée au 2ème et 3ème trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4)
Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er 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 ARAII au 1er trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARAII 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 ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours du 2ème et 3ème trimestre 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 5.3).

En cas d'exposition à partir du 2ème 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 ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel en raison du risque d'hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide :
Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse et particulièrement pendant le 1er trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.
L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours du 2ème et 3ème trimestre de la grossesse peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombocytopénie.
L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la prééclampsie en raison du risque de diminution de la volémie et de l'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.
L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes sauf dans les rares cas où aucun un autre traitement n'est possible.

Amlodipine :
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.

Allaitement
SEVIKAR/HCT est déconseillé durant l'allaitement. 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. L'olmésartan est excrété dans le lait des rates allaitantes. Cependant, l'excrétion dans le lait maternel n'est pas connue.
L'amlodipine est excrété dans le lait maternel. La proportion de la dose maternelle reçue par le nourrisson a été estimée par un interquartile de 3-7%, avec un maximum de 15%. L'effet de l'amlodipine sur les nourrissons est inconnu.
L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en petites quantités. Les thiazides à haut dosage provoquent une diurèse intense qui peut inhiber la production de lait. L'utilisation de SEVIKAR/HCT durant l'allaitement maternel n'est pas recommandée. Si SEVIKAR/HCT est utilisé pendant l'allaitement maternel, les dosages devraient être maintenus aussi bas que possible.

Fertilité
Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités avec des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fertilité. Dans une étude menée sur les rats, des effets indésirables ont été détectés sur la fertilité des mâles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, la possibilité de survenue occasionnelle de sensations vertigineuses, de céphalées, de nausées ou de fatigue doit être prise en compte lors du traitement antihypertenseur, ainsi que l'effet de ces symptômes sur la diminution de l'aptitude à réagir. Il faut être prudent, surtout au début de la thérapie.

4.8 Effets indésirables

La sécurité de SEVIKAR/HCT a été étudiée dans des études cliniques chez 7826 patients recevant olmesartan medoxomil en combinaison avec amlodipine et hydrochlorothiazide.

Les effets secondaires provenant des études cliniques, étude de sécurité en post-autorisation et de rapports spontanées ont été résumés dans le tableau 1 pour SEVIKAR/HCT de mêle que pour les composants individuels olmesartan medoxomil, amlodipine et hydrochlorothiazide basé sur les profils de sécurités connus des composants individuels.

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés durant le traitement avec SEVIKAR/HCT, sont les œdèmes périphériques, les maux de tête et les vertiges.

Les définitions suivantes ont été utilisées dans le but de classer par ordre de fréquence les effets indésirables :
Très fréquents (≥ 1/10)
Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)
Peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100)
Rares (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)
Très rares (< 1/10 000)
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA Classes de systèmes d'organes	**Effet secondaire**	**Fréquence**			
		SEVIKAR/ HCT	**Olmesartan**	**Amlodipine**	**HCTZ**
Infections et infestations	infection des voies aériennes supérieures	fréquents			
	nasopharyngite	fréquents			
	infection des voies urinaires	fréquents	fréquents		
	sialadénite				rares
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)				indéterminés
Affections hématologiques et du système lymphatique	leucopénie			très rares	rares
	thrombocytopénie		peu fréquents	très rares	rares
	aplasie médullaire				rares
	neutropénie/agranulocytose				rares
	anémie hémolytique				rares
	anémie aplasique				rares
Affections du système immunitaire	réaction anaphylactique		peu fréquents		
	hypersensibilité au produit			très rares	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	hyperkaliémie	peu fréquents	rares		
	hypokaliémie	peu fréquents			fréquents
	anorexie				peu fréquents
	glycosurie				fréquents
	hypercalcémie				fréquents
	hyperglycémie			très rares	fréquents
	hypomagnésémie				fréquents

	hyponatrémie				fréquents
	hypochlorémie				fréquents
	hypertriglyceridémie		fréquents		très fréquents
	hypercholestérolémie				très fréquents
	hyperuricémie		fréquents		très fréquents
	alkalose hypochlorémique				très rares
	hyperamylasémie				fréquents
Affections psychiatriques	état confusionnel			rares	fréquents
	dépression			peu fréquents	rares
	apathie				rares
	irritabilité			peu fréquents	
	agitation				rares
	modifications de l'humeur (y compris anxiété)			peu fréquents	
	troubles du sommeil (y compris insomnie)			peu fréquents	rares
Affections du système nerveux	étourdissements	fréquents	fréquents	fréquents	fréquents
	céphalées	fréquents	fréquents	fréquents	rares
	sensations vertigineuses posturales	peu fréquents			
	présyncope	peu fréquents			
	dysgueusie			peu fréquents	
	hypertonie			très rares	
	hypoesthésie			peu fréquents	
	paresthésie			peu fréquents	rares
	neuropathie périphérique			très rares	
	somnolence			fréquents	
	syncope			peu fréquents	
	convulsions				rares
	perte de l'appétit				peu fréquents
	tremblements			peu fréquents	
	trouble extrapyramidal			fréquence indéterminée	
Affections oculaires	troubles visuels (y compris diplopie, vision trouble)			peu fréquents	rares
	diminution des sécrétions lacrymales				rares
	aggravation d'une myopie existante				peu fréquents

	xanthopsie				rares
	myopie aiguë et glaucome aigu à angle fermé (voir rubrique 4.4)				fréquence indéterminée
	épanchement choroïdien				fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	vertiges	peu fréquents	peu fréquents		rares
	tinnitus			peu fréquents	
Affections cardiaques	palpitations	fréquents		fréquents	
	tachycardie	peu fréquents			
	infarctus du myocarde			très rares	
	arythmies (y compris bradycardies, tachycardies ventriculaires et fibrillations atriales)			peu fréquents	rares
	angine de poitrine		peu fréquents	peu fréquents (y incl. aggravation d'une angine de poitrine)	

Affections vasculaires	hypotension	fréquents	rares	peu fréquents	
	bouffées congestives	peu fréquents		fréquents	
	hypotension orthostatique				peu fréquents
	vascularite (y compris angéite nécrosante)			très rares	rares
	thromboses				rares
	embolies				rares
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	toux	peu fréquents	fréquents	peu fréquents	
	bronchite		fréquents		
	dyspnée			fréquents	rares
	pharyngite		fréquents		
	rhinite		fréquents	peu fréquents	
	pneumonie interstitielle aigue				rares
	problèmes respiratoires				peu fréquents
	œdème pulmonaire				rares
	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)				très rares
	diarrhée	fréquents	fréquents		fréquents

Affections gastro-intestinales	nausées	fréquents	fréquents	fréquents	fréquents
	constipation	fréquents			fréquents
	sécheresse de la bouche	peu fréquents		peu fréquents	
	douleurs abdominales		fréquents	fréquents	fréquents
	modification du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation)			fréquents	
	météorisme				fréquents
	dyspepsie		fréquents	fréquents	
	gastrite			très rares	
	irritation gastrique				fréquents
	gastro-entérite		fréquents		
	hyperplasie gingivale			très rares	
	iléus paralytique				très rares
	pancréatite			très rares	rares
	vomissements		peu fréquents	peu fréquents	fréquents
	angioedème intestinal (voir rubrique 4.4)		rare		
	Entéropathie ressemblant à sprue (voir rubrique 4.4)		très rare		
Affections hépatobiliaires	hépatite			très rares	
	jaunisse (ictère cholestatique intrahépatique)			très rares	rares
	cholécystite aiguë				rares
	Hépatite auto-immune*		fréquence indéterminée		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	alopécie			peu fréquents	
	angio-œdème		rares	très rares	
	dermatite allergique		peu fréquents		
	érythème multiforme			très rares	
	érythème				peu fréquents
	réactions de type lupus érythémateux cutané				rares
	exanthème		peu fréquents	peu fréquents	
	dermatite exfoliative			très rares	
	hyperhidrose			peu fréquents	
	réactions de photosensibilité			très rares	peu fréquents

	prurit		peu fréquents	peu fréquents	peu fréquents
	purpura			peu fréquents	peu fréquents
	œdème de Quincke			très rares	
	rash		peu fréquents	peu fréquents	peu fréquents
	réactivation d'un lupus érythémateux cutané				rares
	nécrose toxique épidermique			fréquence indéterminée	rares
	décoloration de la peau			peu fréquents	
	syndrome de Stevens Johnson			très rares	
	urticaire		peu fréquents	peu fréquents	peu fréquents
Affections musculo-squelettiques, systémiques et des os	spasmes musculaires	fréquents	rares	fréquents	
	gonflement articulaire	fréquents			
	faiblesse musculaire	peu fréquents			rares
	gonflement des chevilles			fréquents	
	arthralgies			peu fréquents	
	arthrite		fréquents		
	douleurs dorsales		fréquents	peu fréquents	
	parésies				rares
	myalgies		peu fréquents	peu fréquents	
	douleurs osseuses		fréquents		
Affections du rein et des voies urinaires	pollakiurie	fréquents			
	fréquence mictionnelle accrue			peu fréquents	
	insuffisance rénale aiguë		rares		
	hématurie		fréquents		
	troubles de la miction			peu fréquents	
	nycturie			peu fréquents	
	néphrite interstitielle				rares
	insuffisance rénale		rares		rares
Affections des organes de reproduction et du sein	dysfonctionnement érectile	peu fréquents		peu fréquents	peu fréquents
	gynécomastie			peu fréquents	
	asthénie	fréquents	peu fréquents	fréquents	
	Œdème périphérique	fréquents	fréquents		
	fatigue	fréquents	fréquents	fréquents	
	douleurs thoraciques		fréquents	peu fréquents	

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fièvre				rares
	syndrome grippal		fréquents		
	léthargie		rares		
	malaise		peu fréquents	peu fréquents	
	Œdème			Très fréquents	
	douleurs		fréquents	peu fréquents	
	œdème de la face		peu fréquents		
Investigations	hypercréatininémie	fréquents	rares		fréquents
	augmentation de l'urée sanguine	fréquents	fréquents		fréquents
	hyperuricémie	fréquents			
	hypokaliémie	peu fréquents			
	augmentation des gamma-GT	peu fréquents			
	augmentation de l'ALAT	peu fréquents			
	augmentation de l'ASAT	peu fréquents			
	augmentation des enzymes hépatiques		fréquents	très rares (associée la plupart du temps à une cholestase)	
	augmentation de la créatine phosphokinase		fréquents		
	perte de poids			peu fréquents	
	prise de poids			peu fréquents	

*Des cas d'hépatite auto-immune avec un temps de latence de quelques mois à plusieurs années, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été signalés après la mise sur le marché de l'olmésartan.

Des cas isolés de rhabdomyolyse ont été rapportés avec des associations comportant des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.
Des cas isolés de syndrome extrapyramidal ont été rapportés chez les patients traités avec de l'amlodipine.

Cancer de la peau non mélanome: D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

Autres effets secondaires rapportés dans les essais cliniques ou au cours de l'expérience après commercialisation avec une association fixe d'olmésartan médoxomil et amlodipine et n'ayant pas déjà été rapportés pour SEVIKAR/HCT, l'olmésartan médoxomil en monothérapie ou amlodipine en monothérapie ou rapportés à une fréquence plus élevée que la combinaison double (tableau 2) :

Tableau 2 : Association d'olmésartan médoxomil et d'amlodipine		
Classes de systèmes d'organes	**Fréquence**	**Effets indésirables**
Affections du système immunitaire	rares	hypersensibilité au produit
Affections gastro-intestinales	peu fréquents	douleurs épigastriques
Affections des organes de reproduction et du sein	peu fréquents	diminution de la libido
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fréquents	œdème prenant le godet
	peu fréquents	léthargie
Affections musculosquelettiques et systémiques	peu fréquents	douleurs dans les extrémités

Autres effets secondaires rapportés dans les essais cliniques ou au cours de l'expérience après commercialisation avec une association fixe d'olmésartan médoxomil et d'hydrochlorothiazide et n'ayant pas déjà été rapportés pour SEVIKAR/HCT, l'olmésartan médoxomil en monothérapie ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie ou rapportés à une fréquence plus élevée que la combinaison double (tableau 3) :

Tableau 3 : Association d'olmésartan médoxomil et d'hydrochlorothiazide		
Classes de systèmes d'organes	**Fréquence**	**Effets indésirables**
Affections du système nerveux	rares	troubles de la conscience (tels que perte de conscience)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	peu fréquents	eczéma
Affections musculo-squelettiques, systémiques et des os	peu fréquents	douleurs dans les extrémités
Investigations	rares	faible diminution des taux moyens d'hémoglobine et d'hématocrite

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique :
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

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

4.9 Surdosage

Symptômes :
La dose maximale de SEVIKAR/HCT est 40 mg/10 mg/25 mg en une prise par jour. Il n'y a pas d'information sur le surdosage avec SEVIKAR/HCT chez l'homme. L'effet le plus probable lié au surdosage avec SEVIKAR/HCT est une hypotension.

Les effets les plus probables liés au surdosage en olmésartan médoxomil sont une hypotension et une tachycardie ; une bradycardie peut survenir en cas de stimulation parasympathique (vagale).

Un surdosage en l'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.

Des cas d'œdème pulmonaire non cardiogénique ont été rarement signalés à la suite d'un surdosage en amlodipine qui peut apparaître de façon retardée (24-48 heures après l'ingestion) et nécessiter une assistance ventilatoire. Des mesures de réanimation précoces (y compris une surcharge liquidienne) pour maintenir la perfusion et le débit cardiaque peuvent être des facteurs déclenchants.

Un surdosage en hydrochlorothiazide associe une perte en électrolytes (hypokaliémie, hypochlorémie) et une déshydratation par diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents de ce surdosage sont les nausées et la somnolence. L'hypokaliémie peut être à l'origine de spasmes musculaires et/ou aggraver les arythmies cardiaques lors d'une administration concomitante de digitaliques et d'antiarythmiques.

Traitement :
Dans l'éventualité d'un surdosage avec SEVIKAR/HCT, un traitement symptomatique sera administré. La prise en charge dépend du temps écoulé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. 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/HCT, 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.
Les électrolytes et la créatinine sériques doivent être fréquemment contrôlés. En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position couchée, et un remplissage hydroélectrolytique doit être réalisé rapidement.

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'olmésartan ou de l'hydrochlorothiazide par dialyse.
Les quantités d'olmésartan et d'hydrochlorothiazide qui peuvent être éliminées par hémodialyse n'ont pas été établies.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antagonistes de l'angiotensine II, inhibiteurs calciques et diurétiques.
Code ATC : C09DX03

SEVIKAR/HCT associe un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, l'olmésartan médoxomil, à un inhibiteur calcique, le bésilate d'amlodipine et un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide. 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.

L'olmésartan médoxomil est un antagoniste sélectif puissant des récepteurs de l'angiotensine II (type AT_1) actif par voie orale. 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.

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.

L'étude "Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention" (ROADMAP) réalisée chez 4.447 patients avec un diabète de type 2, normo-albuminurie et au moins un facteur de risque cardiovasculaire additionnelle, a examiné si un traitement avec olmésartan pourrait retarder le début de la microalbuminurie. Durant la médiane de la durée du suivi de 3,2 années, les patients recevaient soit de l'olmésartan soit du placebo en plus que les autres antihypertenseurs, excepté les inhibiteurs de l'ECA ou ARBs.

Pour l'objectif principal, l'étude a démontré une diminution significative du risque durant le début de la microalbuminurie, en faveur d'olmésartan. Après l'adaptation des différences de la PA, cette diminution du risque n'était plus statistiquement significative. 8.2% (178 sur 2.160) de patients dans le groupe olmésartan et 9.8% (210 sur 2.139) dans le groupe placebo ont développé une microalbuminurie.
Pour les critères secondaires, les incidents cardiovasculaires apparaissaient chez 96 patients (4.3%) avec olmésartan et chez 94 patients (4.2%) avec placebo. Le taux de mortalité cardiovasculaire était plus élevée avec olmésartan comparé au traitement placebo (15 patients (0.7%) vs. 3 patients (0.1%)), malgré les taux similaires pour les AVC non mortel (14 patients (0.6%) vs. 8 patients (0.4%)), infarctus du myocarde non mortel (17 patients (0.8%) vs. 26 patients (1.2%)) et la mortalité non-cardiovasculaire (11 patients (0.5%) vs. 12 patients (0.5%)). La mortalité globale avec olmésartan avait augmenté numériquement (26 patients (1.2%) vs. 15 patients (0.7%)), qui s'explique principalement par un nombre élevé d'accidents cardiovasculaires mortels.

L''Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial" (ORIENT) a examiné les effets d'olmésartan sur les résultats rénaux et cardiovasculaires chez 577 patients randomisés Japonnais et Chinois diabétique de type 2 avec une néphropathie avérée.

Durant un suivi médian de 3,1 années, les patients ont reçu soit olmésartan soit placebo en plus des autres antihypertenseurs incluant les inhibiteurs de l'ECA.
Le critère principal d'évaluation combiné (à temps avant le premier événement du doublement de la créatinine sérique, maladie rénale en phase terminale, décès de toutes causes confondues) est survenu chez 116 patients dans le groupe d'olmésartan (41.1%) et 129 patients dans le groupe placebo (45.4%) (HR 0.97 (95% CI 0.75 à 1.24); p=0.791).

Le paramètre secondaire d'évaluation cardiovasculaire composite est survenu chez 40 patients traités avec olmésartan (14.2%) et 53 patients traités par placebo (18.7%). Ce paramètre d'évaluation cardiovasculaire composite inclue les décès cardiovasculaires chez 10 patients (3.5%) recevant olmésartan versus 3 patients (1.1%) recevant du placebo, toutes mortalités confondues 19 patients (6.7%) versus 20 patients (7.0%), AVC non-mortel 8 patients (2.8%) versus 11 patients (3.9%) et infarctus du myocarde non-mortel 3 patients (1.1%) versus 7 patients (2.5%), respectivement.

L'amlodipine, composant de SEVIKAR/HCT, 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. Un essai contrôlé versus placebo (PRAISE) conçu pour évaluer des patients atteints d'insuffisance cardiaque de stade III à IV selon la classification de la NYHA, recevant des digitaliques, des diurétiques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, a montré que l'amlodipine n'a pas entraîné d'augmentation du risque 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 résultats objectifs évoquant une maladie ischémique sous-jacente, sous traitement à doses stables par inhibiteurs de l'enzyme de conversion, digitaliques et diurétiques, l'amlodipine n'a pas eu d'effet sur la mortalité totale. Dans cette même population, l'amlodipine a été associée à une augmentation des œdèmes pulmonaires, bien qu'il n'y ait pas eu de différence significative de l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque comparativement au placebo.

Une étude de morbi-mortalité, randomisée, en double aveugle sur la prévention des crises cardiaques par les traitements antihypertenseurs et antidyslipidémiques (ALLHAT) a été réalisée afin de comparer les traitements médicamenteux les plus récents : l'amlodipine (inhibiteur calcique) 2,5 à 10 mg/jour ou le lisinopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) 10 à 40 mg/jour comme traitements de première intention en comparaison au diurétique thiazidique, la chlorthalidone 12,5 à 25 mg/jour dans l'hypertension légère à modérée. Un total de 33.357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus a été randomisé et suivis en moyenne pendant 4,9 années. Les patients avaient au moins un autre facteur de risque de maladie coronarienne, notamment : antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (> 6 mois précédent l'inclusion) ou documentation d'autre maladie cardiovasculaire athérosclérotique (globalement 51,5%), diabète de type 2 (36,1%), HDL-cholestérol <35 mg/dL (11,6%), hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiogramme ou échocardiographie (20,9%), tabagisme en cours (21,9%).

Le critère principal d'évaluation était un critère composite regroupant les maladies coronariennes fatales ou les infarctus du myocarde non-fatals. Il n'y a pas eu de différence significative sur le critère principal entre le traitement à base d'amlodipine et le traitement à base de chlorthalidone : RR 0,98 IC 95% [0,90-1,07] p=0,65. Parmi les critères secondaires, l'incidence d'une insuffisance cardiaque (élément d'un critère cardiovasculaire

combiné) a été significativement supérieure dans le groupe sous amlodipine par rapport au groupe sous chlorthalidone (10,2% versus 7,7%, RR 1,38, IC 95% [1,25-1,52] p<0,001). Cependant, il n'y a pas eu de différence significative de la mortalité toutes causes confondues entre le traitement à base d'amlodipine et le traitement à base de chlorthalidone (RR 0,96 IC 95% [0,89-1,02] p=0,20).

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme d'action de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques n'est pas complètement connu. Les dérivés thiazidiques modifient les mécanismes de réabsorption tubulaire rénale des électrolytes, avec une action directe sur l'excrétion du sodium et des chlorures dans des proportions équivalentes.
L'action diurétique de l'hydrochlorothiazide réduit le volume plasmatique, augmente l'activité de la rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone, ce qui a pour conséquences d'augmenter la perte urinaire de potassium et de bicarbonates et d'abaisser la kaliémie. Le système rénine-aldostérone est régulé par l'angiotensine II et ainsi l'association à un ARAII tend à s'opposer à la perte en potassium liée aux diurétiques thiazidiques. La diurèse apparaît 2 heures après le début du traitement par l'hydrochlorothiazide et le pic est observé environ 4 heures après la prise, l'effet persistant pendant environ 6-12 heures.

Des études épidémiologiques ont montré que des traitements au long cours avec l'hydrochlorothiazide seul réduisent le risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaires.

Résultats d'études cliniques

Dans une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée en groupes parallèles , incluant 2 492 patients (67% d'origine caucasienne) pendant 12 semaines, le traitement par SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/25 mg a entraîné des réductions significativement plus élevées de la pression artérielle diastolique et systolique par rapport aux traitements correspondants à chacune des associations doubles, olmésartan médoxomil 40 mg et amlodipine 10 mg, olmésartan médoxomil 40 mg et hydrochlorothiazide 25 mg et amlodipine 10 mg et hydrochlorothiazide 25 mg, respectivement. La baisse supplémentaire de pression artérielle induite par SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/25 mg, en comparaison aux associations doubles ci-dessus, se situait entre -3,8 mmHg et -6,7 mmHg pour la pression artérielle diastolique en position assise et entre -7,1 mmHg et -9,6 mmHg pour la pression artérielle systolique en position assise et était observée lors des 2 premières semaines.

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) à la semaine 12 variait de 34,9% à 46,6% pour les groupes de traitements correspondants aux associations doubles versus 64,3% pour SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/25 mg.

Dans une deuxième étude en double aveugle, randomisée, contrôlée en groupes parallèles, incluant 2 690 patients (99,9% d'origine caucasienne), le traitement avec SEVIKAR/HCT (20 mg/5 mg/12.5 mg, 40 mg/5 mg/12.5 mg, 40 mg/5 mg/25 mg, 40 mg/10 mg/12.5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg) a abouti à des réductions significativement plus grandes des pressions artérielles diastoliques et systoliques, comparées aux doubles combinaisons olmesartan medoxomil 20 mg plus amlodipine 5 mg, olmesartan medoxomil 40 mg plus 5 mg amlodipine et olmesartan medoxomil 40 mg plus 10 mg amlodipine , respectivement après 10 semaines de traitement. La diminution additionnelle de pression artérielle de SEVIKAR/HCT comparée aux doubles combinaisons correspondants était entre -1.3 et -1.9 mmHg pour la pression diastolique assisse et entre -2.7 and -4.9 mmHg pour la pression systolic assise.

Les proportions de patients atteignant l'objectif de pression artérielle (< 140/90 mmHg pour les patients non-diabétiques et < 130/80 mmHg pour les patients diabétiques) à la semaine 10, se situait entre 42.7% à 49.6% pour les groupes de traitement en double combinaison comparé à 52.4% à 58.8% pour SEVIKAR/HCT.

Dans une étude Add-On randomisée en double aveugle chez 808 patients (99,9% d'origine caucasienne)
non-adéquatement contrôlés après 8 semaines de traitement avec une double combinaison d'olmesartan medoxomil 40 mg plus amlodipine 10 mg, le traitement avec SEVIKAR/HCT a abouti à une diminution de pression sanguine assise de -1.8/-1.0 mmHg par un traitement avec SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/12.5 mg et
à une réduction de pression sanguine assise supplémentaire significativement supérieure de -3.6/-2.8 mmHg par un traitement avec SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/25 mg en comparaison à la double combinaison d'olmesartan medoxomil 40 mg plus amlodipine 10 mg.

Le traitement avec la triple combinaison SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/25 mg a abouti à un pourcentage significativement plus élevé de sujets atteignant leur pression artérielle cible en comparaison a la double combinaison d'olmesartan medoxomil 40 mg plus amlodipine 10 mg (41.3% vs. 24.2%); alors que le
traitement avec SEVIKAR/HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg a abouti à un pourcentage numériquement plus grand de sujets atteignant leur objectif tensionnel en comparaison à la double combinaison olmesartan medoxomil 40 mg plus 10 mg amlodipine (29.5% vs. 24.2%) chez des sujets non adéquatement contrôlés sous double combinaison.

L'effet antihypertenseur de SEVIKAR/HCT était similaire indépendamment de l'âge, du sexe et était similaire chez les patients avec ou sans diabète.

Information additionnelle :

«L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).
L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.
En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.
Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Cancer de la peau non mélanome: D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'HCTZ (dose cumulative ≥50 000 mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95 %: 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95 %: 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré

une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCTZ: 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95 %: 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'administration concomitante d'olmésartan médoxomil, d'amlodipine et d'hydrochlorothiazide n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur les propriétés pharmacocinétiques de chacun des composants chez les sujets sains.

Après administration orale de SEVIKAR/HCT chez des adultes volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales d'olmésartan, d'amlodipine et d'hydrochlorothiazide sont atteintes environ en 1,5 à 3 heures, 6 à 8 heures et 1,5 à 2 heures, respectivement. La vitesse et l'amplitude de l'absorption de l'olmésartan médoxomil, l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide contenus dans SEVIKAR/HCT sont les mêmes que lorsque les composants sont administrés sous forme d'une association fixe d'olmésartan médoxomil et d'amlodipine avec de l'hydrochlorothiazide seul ou sous forme d'une association fixe d'olmésartan médoxomil et d'hydrochlorothiazide avec de l'amlodipine seule aux mêmes doses.
La nourriture n'affecte ni la biodisponibilité de SEVIKAR/HCT.

Olmésartan médoxomil

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 du patient ne modifie pas de manière cliniquement significative la pharmacocinétique 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).

Biotransformation et élimination :
La clairance plasmatique totale de 1,3 l/h (Cv 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 4.3). 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 après 2-5 jours de prise 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.

Interactions médicamenteuses

Colesevelam, agent séquestrant de l'acide biliaire :
L'administration concomitante de 40 mg d'olmésartan médoxomil et de 3750 mg de colesevelam hydrochloride chez des sujets sains a démontré une diminution de 28% de la Cmax et une diminution de 39% de l'ASC d'olmésartan.
Une diminution des effets, 4% et 15% de réduction de la Cmax et de l'ASC respectivement, ont été observés lorsqu'olmésartan médoxomil a été administré 4 heures avant colesevelam hydrochloride. La demi-vie d'élimination d'olmésartan a été réduite de 50 – 52% indépendamment de l'administration concomitante ou préalable de 4heures à celle du colesevelam hydrochloride (voir rubrique 4.5).

Amlodipine

Absorption et distribution :
Après administration orale de doses thérapeutiques, l'amlodipine a été bien absorbée avec des concentrations plasmatiques maximales intervenant 6 à 12 heures après dose. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 80 %. Le volume de distribution est approximativement de 21 L/kg. Des études in vitro ont montré qu'environ 97,5 % de l'amlodipine circulante était lié aux protéines plasmatiques. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas affectée par la prise d'aliments.

Biotransformation et élimination :
La demi-vie d'élimination plasmatique terminale est d'environ 35 à 50 heures, et compatible avec une administration en une prise unique journalière. L'amlodipine est intensément métabolisée par le foie en métabolites inactifs, 10 % de la molécule mère et 60 % de métabolites étant excrétés dans l'urine.

Hydrochlorothiazide

Absorption et distribution :
Après une administration orale de l'association d'olmésartan médoxomil et d'hydrochlorothiazide, le pic de concentration de l'hydrochlorothiazide est

observé en moyenne 1,5 à 2 heures après la prise. L'hydrochlorothiazide est lié aux protéines plasmatiques (68%) et le volume apparent de distribution est de 0,83-1,14 l/kg.

Biotransformation et élimination
L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé chez l'homme. Il est presque entièrement excrété dans les urines sous forme inchangée. Environ 60% de la dose orale est éliminée sous forme inchangée dans les 48 heures. La clairance rénale est d'environ 250-300 ml/min. La demi-vie terminale d'élimination est de 10-15 heures.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Population pédiatrique :
L'Agence Européenne des Médicaments a dérogé à l'obligation de soumettre des résultats d'études de SEVIKAR/HCT chez l'ensemble de la population pédiatrique dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Personnes âgées (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 personnes âgés (65 à 75 ans) et de 44% chez les personnes très âgés (≥ 75 ans) par rapport aux gens plus jeunes (voir rubrique 4.2).
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 personnes âgées est, cependant, la même, bien qu'il convienne d'être prudent en cas d'augmentation de dose.

Le temps nécessaire pour atteindre le pic de concentration plasmatique est comparable chez les gens jeunes et chez les personnes âgées. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine tend à diminuer, ce qui augmente l'AUC et la demi-vie d'élimination.
Des augmentations de l'AUC et de la demi-vie d'élimination chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive étaient comme attendues dans le groupe de personnes âgées de cette étude (voir rubrique 4.4).

Des données limitées suggèrent que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est réduite aussi bien chez les personnes âgées sains que chez les patients âgés hypertendus par rapport aux volontaires sains jeunes.

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 4.2 et 4.4). Les propriétés pharmacocinétiques de l'olmésartan médoxomil chez les patients subissant une hémodialyse n'ont pas été étudiées.

L'amlodipine est fortement métabolisée en métabolites inactifs. Dix pour cent de la substance active sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine. 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.

La demi-vie de l'hydrochlorothiazide est augmentée chez les patients insuffisants rénaux.

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 4.2 et 4.4).

Il y a très peu de données cliniques disponibles sur l'utilisation de l'amlodipine chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique.
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 4.2 et 4.4).

L'insuffisance hépatique n'a pas d'influence significative sur les paramètres pharmacocinétiques de l'hydrochlorothiazide.

5.3 Données de sécurité préclinique

Association olmésartan médoxomil/amlodipine/hydrochlorothiazide :

Une étude de toxicité chronique chez des rats a démontré que l'association olmésartan médoxomil/amlodipine/hydrochlorothiazide n'avait ni augmenté la toxicité individuelle précédemment rapportée et existante de chaque composant, ni induit une nouvelle toxicité, et aucun effet toxicologiquement synergique n'a été observé. Aucune étude complémentaire de mutagénicité, de carcinogénicité et de reproduction n'a été conduite avec SEVIKAR/HCT, en raison d'un profil de sécurité bien connu de chaque principe actif.

Olmésartan médoxomil

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 IEC : 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 AT_1 et avec les IEC et peuvent être atténués par l'administration orale simultanée de chlorure de sodium.

Comme pour les autres antagonistes des récepteurs AT_1, des cultures cellulaires réalisées *in vitro* montrent que l'olmésartan augmente l'incidence des cassures chromosomiques, mais pas *in vivo*. Les données de génotoxicité suggèrent que l'olmésartan n'a pas de potentiel génotoxique dans les conditions d'utilisation thérapeutique.
Aucun potentiel cancérigène n'a été mis en évidence chez le rat ou la souris transgénique.

Les études de reproduction chez le rat n'ont pas montré d'effet sur la fertilité ni de signe de tératogénicité. 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. Chez la lapine, aucun signe de fœtotoxicité n'a été observé.

Amlodipine

Reprotoxicité :
Les études de reprotoxicité chez le rat et la souris ont montré un retard de la mise bas, une durée prolongée du travail et une diminution de la survie de la descendance à des doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base en mg/kg.

Altération de la fécondité :
Il n'a été observé aucun effet sur la fécondité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m2). Dans une autre étude menée chez le rat dans laquelle les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme basé en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone et ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatides matures et de cellules de Sertoli.

Pouvoirs cancérigène et mutagène :
Des rats et des souris traités par l'amlopidine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0,5; 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, n'ont montré aucun signe de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris similaire et pour les rats deux fois* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m2) a été proche de la dose maximale tolérée pour la souris mais non pour le rat. Des études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié au médicament que ce soit au niveau génique ou chromosomique.

*Sur la base d'un patient pesant 50 kg

Hydrochlorothiazide

Les études avec l'hydrochlorothiazide avaient montré des preuves douteuses de l'existence d'effets génotoxique et carcinogène dans des modèles expérimentaux. Cependant, l'expérience approfondie avec l'hydrochlorothiazide chez l'homme n'avait pas permis de montrer un lien entre son utilisation et une augmentation de néoplasmes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

- Amidon de maïs prégélatinisé
- Cellulose microcristalline silicifiée (cellulose microcristalline et silice colloïdale anhydre)
- Croscarmellose sodique
- Stéarate de magnésium

Pelliculage

- Alcool polyvinylique
- Macrogol 3350
- Talc
- Dioxyde de titane (E171)
- Oxyde de fer jaune (E172)
- Oxyde de fer rouge (E172) (20/5/12.5, 40/10/12.5, 40/10/25 comprimés pelliculés uniquement)
- Oxyde de fer noir (E172) (20/5/12.5 comprimés pelliculés uniquement)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette laminé en polyamide/aluminium/polyvinyl chloride/aluminium.

Emballages de 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 10 x 28 et 10 x 30 comprimés pelliculés.
Emballages de 10, 50 et 500 comprimés pelliculés sous plaquettes perforées individuelles (Unit Dose).

Flacons de 30 cc avec un bouchon de sécurité enfant en polypropylène, incluant un scellage et du gel de silice, un siccatif.
Emballages de 7 et 30 comprimés pelliculés.

Flacons de 60 cc avec un bouchon de sécurité enfant en polypropylène, incluant un scellage et du gel de silice, un siccatif
Emballages de 90 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique
SEVIKAR/HCT 20mg/5mg/12,5mg comprimés pelliculés: BE387466/BE387414
SEVIKAR/HCT 40mg/5mg/12,5mg comprimés pelliculés: BE387475/BE387423
SEVIKAR/HCT 40mg/5mg/25mg comprimés pelliculés: BE387493/BE387441
SEVIKAR/HCT 40mg/10mg/12,5mg comprimés pelliculés: BE387484/BE387432
SEVIKAR/HCT 40mg/10mg/25mg comprimés pelliculés: BE387502/BE387457

Luxembourg
SEVIKAR/HCT 20mg/5mg/12,5mg comprimés pelliculés: 2011040064

- 0605321 : 1*7 comprimés (FL)
- 0605335 : 1*10 comprimés
- 0605349 : 1*14 comprimés
- 0605352 : 1*28 comprimés
- 0605366 : 1*30 comprimés
- 0605383 : 1*30 comprimés (FL)
- 0605397 : 1*50 comprimés
- 0605402 : 1*56 comprimés
- 0605416 : 1*84 comprimés
- 0605433 : 1*90 comprimés

- 0605447 : 1*90 comprimés (FL)
- 0605451 : 1*98 comprimés
- 0605464 : 10*28 comprimés
- 0605478 : 10*30 comprimés
- 0605481 : 1*500 comprimés

SEVIKAR/HCT 40mg/5mg/12,5mg comprimés pelliculés: 2011040065

- 0605495 : 1*7 comprimés (FL)
- 0605501 : 1*10 comprimés
- 0605514 : 1*14 comprimés
- 0605528 : 1*28 comprimés
- 0605531 : 1*30 comprimés
- 0605545 : 1*30 comprimés (FL)
- 0605559 : 1*50 comprimés
- 0605562 : 1*56 comprimés
- 0605576 : 1*84 comprimés
- 0605593 : 1*90 comprimés
- 0605609 : 1*90 comprimés (FL)
- 0605612 : 1*98 comprimés
- 0605626 : 10*28 comprimés
- 0605643 : 10*30 comprimés
- 0605657 : 1*500 comprimés

SEVIKAR/HCT 40mg/5mg/25mg comprimés pelliculés: 2011040067

- 0605819 : 1*7 comprimés (FL)
- 0605822 : 1*10 comprimés
- 0605836 : 1*14 comprimés
- 0605853 : 1*28 comprimés
- 0605867 : 1*30 comprimés
- 0605871 : 1*30 comprimés (FL)
- 0605884 : 1*50 comprimés
- 0605898 : 1*56 comprimés
- 0605903 : 1*84 comprimés
- 0605917 : 1*90 comprimés
- 0605921 : 1*90 comprimés (FL)
- 0605934 : 1*98 comprimés
- 0605948 : 10*28 comprimés
- 0605951 : 10*30 comprimés
- 0605965 : 1*500 comprimés

SEVIKAR/HCT 40mg/10mg/12,5mg comprimés pelliculés: 2011040066

- 0605661 : 1*7 comprimés (FL)
- 0605674 : 1*10 comprimés
- 0605688 : 1*14 comprimés
- 0605691 : 1*28 comprimés
- 0605707 : 1*30 comprimés

- 0605711 : 1*30 comprimés (FL)
- 0605724 : 1*50 comprimés
- 0605738 : 1*56 comprimés
- 0605741 : 1*84 comprimés
- 0605755 : 1*90 comprimés
- 0605769 : 1*90 comprimés (FL)
- 0605772 : 1*98 comprimés
- 0605786 : 10*28 comprimés
- 0605805 : 10*30 comprimés
- 0675262 : 1*500 comprimés

SEVIKAR/HCT 40mg/10mg/25mg comprimés pelliculés: 2011040068

- 0605979 : 1*7 comprimés (FL)
- 0605982 : 1*10 comprimés
- 0605996 : 1*14 comprimés
- 0606007 : 1*28 comprimés
- 0606011 : 1*30 comprimés
- 0606024 : 1*30 comprimés (FL)
- 0606038 : 1*50 comprimés
- 0606041 : 1*56 comprimés
- 0606055 : 1*84 comprimés
- 0606069 : 1*90 comprimés
- 0606072 : 1*90 comprimés (FL)
- 0606086 : 1*98 comprimés
- 0606105 : 10*28 comprimés
- 0606119 : 10*30 comprimés
- 0606122 : 1*500 comprimés

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28/02/2011
Date de dernier renouvellement : 07/10/2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 01/2025
Date d'approbation du texte : 03/2025