

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 20 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
 Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
 Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/25 mg comprimés pelliculés
 Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/10 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
 Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/10 mg/25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 20 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
 Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'olmésartan médoxomil et 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
 Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'olmésartan médoxomil et 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/25 mg comprimés pelliculés
 Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'olmésartan médoxomil et 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/10 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
 Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'olmésartan médoxomil et 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/10 mg/25 mg comprimés pelliculés
 Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'olmésartan médoxomil et 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notoire

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 20 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
 Chaque comprimé pelliculé contient 7,27 mg lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
 Chaque comprimé pelliculé contient 14,54 mg lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/25 mg comprimés pelliculés
 Chaque comprimé pelliculé contient 14,54 mg lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/10 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
 Chaque comprimé pelliculé contient 14,54 mg lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/10 mg/25 mg comprimés pelliculés
 Chaque comprimé pelliculé contient 14,54 mg lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

PI_Text090382 1	- Updated:	Page 2 of 37
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Comprimé pelliculé (comprimé)

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 20 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés blancs ou presque blancs, ronds, biconvexes, à bords biseautés.

Dimensions de la tablette: diamètre 8,5 mm ± 0,5 mm.

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés jaune pâle à jaune brun pâle, biconvexes, en forme de capsule, gravés d'une marque C1 sur un côté du comprimé.

Dimensions de la tablette: 15 mm ± 1 mm x 8 mm ± 1 mm.

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/25 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés rose orangé pâle, biconvexes, en forme de capsule, gravés d'une marque C2 sur un côté du comprimé.

Dimensions de la tablette: 15 mm ± 1 mm x 8 mm ± 1 mm.

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/10 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés rose pâle, biconvexes, en forme de capsule, gravés d'une marque C3 sur un côté du comprimé.

Dimensions de la tablette: 15 mm ± 1 mm x 8 mm ± 1 mm.

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/10 mg/25 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés violet-grisâtre pâle à gris-violet pâle, biconvexes, en forme de capsule, sécables des deux côtés du comprimé. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Dimensions de la tablette: 15 mm ± 1 mm x 8 mm ± 1 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension essentielle.

Thérapie supplémentaire

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka est indiqué chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas adéquatement contrôlée par la combinaison d'olmésartan médoxomil et d'amlodipine administrée en association fixe.

Thérapie de substitution

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 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

Adults

La posologie recommandée de Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka est d'un comprimé par jour.

PI_Text090382 1	- Updated:	Page 3 of 37
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Add-on thérapie

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 20 mg/5 mg/12,5 mg peuvent être administrés chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil 20 mg et l'amlodipine 5 mg pris en association bicomposant.

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/12,5 mg peuvent être administrés chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil 40 mg et l'amlodipine 5 mg pris en association bicomposant ou chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 20 mg/5 mg/12,5 mg.

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/25 mg peuvent être administrés chez des patients dont la tension artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg / 5 mg / 12,5 mg.

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/10 mg/12,5 mg peuvent être administrés chez les patients dont la tension artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil 40 mg et l'amlodipine 10 mg pris en association bicomposant ou par Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/10 mg/25 mg peut être administré chez les patients dont la tension artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/10 mg/12,5 mg ou par Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/25 mg.

Un titrage pas à pas du dosage des composants individuels est recommandé avant de passer à la combinaison à trois composants. Lorsque cela est cliniquement approprié, un changement direct d'une combinaison à deux composants à une combinaison à trois composants peut être envisagé.

Thérapie de substitution

Les patients contrôlés à des doses stables d'olmésartan médoxomil, d'amlodipine et d'hydrochlorothiazide pris en même temps qu'un bicomposant (olmésartan médoxomil et amlodipine ou olmésartan médoxomil et hydrochlorothiazide) et une formulation à un composant (hydrochlorothiazide ou amlodipine) peuvent être basculés vers Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka contenant les mêmes doses de composants.

La dose maximale recommandée de Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka est de 40 mg/10 mg/25 mg par jour.

Personnes âgées (65 ans et plus)

La prudence, y compris une surveillance plus fréquente de la pression artérielle, est recommandée chez les personnes âgées, en particulier à la dose maximale de Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/10 mg/25 mg par jour.

Une augmentation de la posologie doit être effectuée avec prudence chez les personnes âgées (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Des données très limitées sont disponibles sur l'utilisation de olmesartan/amlodipine/HCTZ chez les patients âgés de 75 ans ou plus. Une prudence extrême, y compris une surveillance plus fréquente de la pression artérielle, est recommandée.

Insuffisance rénale

La dose maximale chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine de 30 à 60 ml / min) est Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 20 mg/5 mg/12,5 mg, en

PI_Text090382 1	- Updated:	Page 4 of 37
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

raison de l'expérience limitée de la dose de 40 mg d'olmésartan médoxomil chez ce patient. groupe.

La surveillance des concentrations sériques de potassium et de créatinine est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée.

L'utilisation de Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka chez les patients présentant 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

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, la dose maximale ne doit pas dépasser Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 20 mg/5 mg/12,5 mg une fois par jour. Une surveillance étroite de la pression artérielle et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Comme pour tous les antagonistes du calcium, la demi-vie de l'amlodipine est prolongée chez les patients présentant une insuffisance hépatique et aucune recommandation posologique n'a été établie. Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka doit donc être administré avec prudence 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 titrée lentement chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

L'utilisation de Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2), une cholestase ou une obstruction biliaire (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 18 ans en raison d'un manque de données sur l'innocuité et l'efficacité.

Mode d'administration

Le comprimé doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide (par exemple un verre d'eau). Le comprimé ne doit pas être mâché et doit être pris à la même heure chaque jour.

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka peut être pris avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives, pour les dérivés de dihydropyridine ou à des substances dérivées des sulfamides (puisque l'hydrochlorothiazide est un médicament dérivé des sulfamides) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Hypokaliémie réfractaire, hypercalcémie, hyponatrémie et hyperuricémie symptomatique.

Insuffisance hépatique modérée à sévère, cholestase et obstruction des voies biliaires (voir rubrique 5.2).

PI_Text090382 1	- Updated:	Page 5 of 37
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Deuxième et troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).

L'association de l' Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

En raison du composant amlodipine, Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka est contre-indiqué chez les patients présentant:

- Choc (y compris le choc cardiogénique).
- Hypotension sévère
- L'obstruction du canal d'éjection du ventricule gauche (par exemple, un degré élevé de la sténose aortique).
- Insuffisance hémodynamiquement instable après un infarctus aigu du myocarde.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Angioedème intestinal

Des angioedèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II y compris l' olmésartan médoxomil (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, l' olmésartan médoxomil/amlodipine/hydrochlorothiazide doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

Hypovolémie intravasculaire

Une hypotension symptomatique peut survenir chez les patients présentant un déficit en volume circulant et / ou de sodium en raison d'un traitement diurétique intensif, un régime hyposodé, une diarrhée ou des vomissements, en particulier après l'administration de la première dose. Correction de cet état doit être obtenu avant l'administration Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka.

Autres conditions avec la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone

Chez les patients dont le tonus vasculaire et la fonction rénale, en particulier, dépend de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose de l'artère rénale) est un traitement avec d'autres médicaments qui affectent cette système, a été associé à une hypotension aiguë, une azotémie, une oligurie ou, rarement, une insuffisance rénale aiguë.

Hypertension artérielle rénovasculaire

Il y a un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale lorsque les patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère à un rein qui fonctionne sont traités avec des médicaments qui ont un effet sur le système rénine-angiotensine-aldostérone.

Insuffisance rénale et transplantation rénale

Si Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka est utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale est recommandé de vérifier périodiquement les concentrations sériques de potassium et de la créatinine.

L'utilisation d' Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka est déconseillée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min) (voir les sections 4.2, 4.3 et 5.2).

Une azotémie associée aux diurétiques thiazidiques peut se produire chez les patients atteints

PI_Text090382 1	- Updated:	Page 6 of 37
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

d'insuffisance rénale.

Si une insuffisance rénale évolutive devient manifeste, une réévaluation soigneuse du traitement est nécessaire, en envisageant d'arrêter le traitement diurétique.

On ne dispose d'aucune expérience de l'administration de la combinaison olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide à des patients ayant récemment subi une transplantation rénale ou chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine <12 ml/min).

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS):

Il y a du preuve que l'utilisation simultanée d'inhibiteurs de l'ECA, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou aliskiren augmente le risque d'hypotension, hyperkaliémie, et une fonction rénale diminuée (y compris l'insuffisance rénale aiguë). Double blocage du SRAA est donc pas recommandé par l'utilisation combinée des inhibiteurs de l'ECA, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou l'aliskiren (voir les sections 4.5 et 5.1).

Si le traitement est considéré comme absolument nécessaire au bloc double, cela ne devrait avoir lieu sous la supervision de spécialistes et la fonction rénale doit, d'électrolytes et la pression artérielle sont vérifiés régulièrement.

Inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes de l'angiotensine II des récepteurs ne sont pas à prendre simultanément chez des patients présentant une néphropathie diabétique.

Insuffisance hépatique:

L'exposition à l'amlodipine et à l'olmesartan médoxomil est augmentée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

De plus, des modifications mineures de l'équilibre hydrique et électrolytique pendant le traitement par thiazidiques peuvent précipiter le coma hépatique chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique progressive.

Il faut être prudent lorsque Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka est administré aux patients présentant une légère à modérée insuffisance hépatique. Chez les patients ayant une déficience modérée, la dose d'olmesartan médoxomil ne doit pas être supérieure à 20 mg (voir rubrique 4.2).

Chez les patients dont la fonction hépatique est altérée, l'amlodipine doit être initiée à l'extrémité inférieure de la plage de dosage et la prudence doit être de mise, à la fois lors du traitement initial et lors de l'augmentation de la dose.

L'utilisation de Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, une cholestase ou une obstruction biliaire (voir rubrique 4.3).

Sténose des valvules aortique et mitrale; cardiomyopathie hypertrophique obstructive:

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka contient de l'amlodipine, par conséquent, comme avec d'autres vasodilatateurs, on surveillera particulièrement les patients atteints de sténose des valvules aortiques ou mitrale ou de cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Hyperaldostéronisme primaire:

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondent pas en ligne sur les médicaments anti-hypertenseurs qui agissent par inhibition du système rénine-angiotensine. L'utilisation d'Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka chez ces patients est déconseillée.

PI_Text090382 1	- Updated:	Page 7 of 37
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Effets métaboliques et endocriniens:

Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire la tolérance au glucose. Une adaptation de la dose de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux peut s'avérer nécessaire chez les patients diabétiques (voir rubrique 4.5). Un diabète sucré latent peut se manifester au cours d'un traitement par diurétiques thiazidiques.

Des augmentations des taux de cholestérol et des triglycérides sont des effets indésirables connus associés à un traitement par diurétiques thiazidiques.

Une hyper uricémie peut se produire ou une goutte franche peut être provoquée chez certains patients recevant un traitement par diurétiques thiazidiques.

Déséquilibre des électrolytes:

Comme pour tout patient recevant un traitement diurétique, une analyse des électrolytes sériques doit être effectuée à intervalles périodiques.

Les thiazides, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent provoquer un déséquilibre hydrique ou électrolytique (notamment une hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorurique). Les signaux d'alarme d'un tel déséquilibre sont les suivants: sécheresse buccale, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleurs ou crampes musculaires, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux tels que nausées ou vomissements (voir rubrique 4.8).

Le risque d'hypokaliémie est plus grand chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique, chez les patients avec une diurèse importante, chez les patients qui reçoivent une quantité insuffisante d'électrolytes par voie orale et chez les patients recevant une thérapie concomitante par corticostéroïdes ou ACTH (voir rubrique 4.5).

Inversement, en raison de l'antagonisme au niveau des récepteurs de l'angiotensine-II (AT1) par la composante olmésartan médoxomil de l'Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka, une hyperkaliémie peut se produire, surtout en présence d'une insuffisance rénale et/ou d'une insuffisance cardiaque, ainsi qu'un diabète sucré. Une surveillance adéquate du taux de potassium sérique est recommandée chez les patients à risque. Diurétiques d'épargne potassique, suppléments potassiques ou substituts de sel contenant du potassium et autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux sériques de potassium (par exemple, l'héparine) devraient être coadministrés avec prudence avec l'Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka (voir rubrique 4.5) et avec une surveillance fréquente des niveaux de potassium.

Rien ne permet de penser que l'olmésartan médoxomil réduirait ou préviendrait une hyponatrémie induite par un diurétique. Le déficit en chlorure est généralement léger et ne nécessite en général aucun traitement.

Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire du calcium et provoquer une augmentation intermittente et légère du calcium sérique en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique.

L'hypercalcémie peut indiquer une hyperparathyroïdie cachée. Les diurétiques thiazidiques devraient être interrompus avant de tester le fonctionnement de la parathyroïde.

Il a été démontré que les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion urinaire de magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie.

PI_Text090382 1	- Updated:	Page 8 of 37
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Une hyponatrémie dilutionnelle peut se produire chez les patients œdémateux par temps chaud.

Lithium:

Comme avec d'autres récepteurs de l'angiotensine II antagonistes ce n'est pas recommandé d'utiliser Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka et de lithium simultanée (voir la section 4.5).

D'insuffisance cardiaque:

En conséquence de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, des modifications de la fonction rénale peuvent être anticipées chez les individus sensibles.

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, un traitement par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine a été associé à une oligurie et / ou une azotémie progressive et (rarement) avec insuffisance rénale aiguë et / ou décès.

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque doivent être traités avec prudence. Dans une étude à long terme contrôlée contre placebo portant sur l'amlodipine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (NYHA III et IV), l'incidence signalée d'un œdème pulmonaire était plus élevée dans le groupe amlodipine que dans le groupe placebo (voir rubrique 5.1). Les inhibiteurs calciques, y compris l'amlodipine, doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, car ils peuvent augmenter le risque de futurs événements cardiovasculaires et de mortalité.

"Sprue-like" entéropathie:

Dans des très rare cas les patients prenant olmésartan ont une forme sévère de diarrhée chronique avec une perte de poids importante. Les symptômes commencent plusieurs mois à quelques années après le début du traitement et peut être causée par une réaction d'hypersensibilité retardée locale. Une biopsie intestinale chez les patients atteints montre souvent une atrophie des villosités. Si un patient développe ces symptômes pendant le traitement avec l'olmésartan, et quand aucune autres étiologies évidentes sont présents, le traitement avec olmésartan doit être immédiatement arrêté et ne peut pas être redémarrée. Si la diarrhée n'améliore pas au cours de la semaine après l'arrêt il doit être envisagée de demander des conseils d'un spécialiste (par exemple. Gastroentérologue).

Effusion choroïdienne, myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé:

L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, peut provoquer une réaction idiosyncratique, entraînant un effusion choroïdienne avec un défaut du champ visuel, une myopie transitoire et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent une apparition aiguë d'une diminution de l'acuité visuelle ou de la douleur oculaire et surviennent généralement dans les heures à quelques semaines suivant l'initiation du médicament. Le glaucome aigu à angle fermé non traité peut entraîner une perte de vision permanente. Le traitement primaire consiste à arrêter l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Des traitements médicaux ou chirurgicaux rapides peuvent devoir être envisagés si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de développer un glaucome à angle fermé aigu peuvent inclure des antécédents d'allergie aux sulfonamides ou à la pénicilline (voir rubrique 4.8).

Grossesse:

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne devraient pas être donnés durant la grossesse. A moins que la continuation de la thérapie des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II soit considérée comme essentielle, les patientes qui envisagent une grossesse devraient être dirigées vers d'autres traitements antihypertenseurs dont le profil de sécurité durant la grossesse a été établi. Quand la grossesse est diagnostiquée, le traitement des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II devrait être arrêté immédiatement et, le cas échéant, une thérapie alternative devrait être commencée (voir

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

rubriques 4.3 et 4.6).

Population pédiatrique:

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka n'est pas indiqué chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Personnes âgées:

Chez les personnes âgées, l'augmentation de la posologie doit être effectuée avec prudence (voir rubrique 5.2).

Photosensibilité:

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec des diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). Si une réaction de photosensibilité se produit pendant le traitement par Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka, il est recommandé d'arrêter le traitement. Si une nouvelle administration 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'oedème 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, Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 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:

Comme avec tout antihypertenseur une réduction excessive de la pression artérielle chez les patients atteints d'une cardiopathie ischémique ou une maladie cérébrovasculaire ischémique peut entraîner une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent se produire chez des patients ayant ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchiale, mais ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez les patients qui ont une telle anamnèse.

Une exacerbation ou une activation d'un lupus érythémateux disséminé ont été signalées lors de

PI_Text090382 1	- Updated:	Page 10 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

l'utilisation de diurétiques thiazidiques.

Comme pour tous les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, l'effet hypotenseur de l'olmésartan est un peu moins chez les patients noirs que chez les patients non noirs, cependant, cet effet n'a pas été observé dans l'un des trois essais cliniques avec olmesartan / amlodipine / HCTZ qui inclus des patients noirs (30%), voir également rubrique 5.1.

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

Interactions potentielles liées à Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka combinaison:

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 Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka et de 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 patients 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.

PI_Text090382 1	- Updated:	Page 11 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Autres agents antihypertenseurs:

L'effet antihypertenseur de Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 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:

Associations déconseillées

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou aliskirène:

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensinealdostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène 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 (par exemple l'héparine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion) peut entraîner une élévation de la kaliémie (voir rubrique 4.4). Si ces médicaments modifiant le potassium doivent être prescrits avec Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka, une surveillance de la kaliémie est recommandée.

Informations supplémentaires

Colésévélam, agent séquestrant des acides biliaires:

L'administration concomitante de chlorhydrate de colésévélam agent séquestrant des acides biliaires, réduit l'exposition systémique et la concentration plasmatique maximale de l'olmésartan ainsi que le temps de demi-vie (t_{1/2}). L'interaction médicamenteuse diminue si l'olmésartan médoxomil est administré au moins 4 heures avant le chlorhydrate de colésévélam. L'administration de l'olmésartan médoxomil au moins 4 heures avant la dose de chlorhydrate de colésévélam 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

PI_Text090382 1	- Updated:	Page 12 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Effets d'autres médicaments sur l'amlodipine

Inhibiteurs du CYP3A4:

L'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs puissants 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. Il existe un risque accru d'hypotension. Par conséquent, une surveillance étroite de ces patients est recommandée et un ajustement de la dose peut 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 une adaptation posologique doit être envisagée pendant et après la prise concomitante d'un médicament, en particulier avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, millepertuis [*hypericum perforatum*]).

L'administration d'amlodipine 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 des taux sanguins de tacrolimus lorsqu'il est administré en association avec l'amlodipine. Afin d'éviter la toxicité du tacrolimus, l'administration de l'amlodipine chez un patient traité avec du tacrolimus nécessite une surveillance des taux sanguins de tacrolimus et l'ajustement de la dose de tacrolimus, si nécessaire.

Cible mécanistique des inhibiteurs de la rapamycine (mTOR) : les inhibiteurs de mTOR tels que le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus sont des substrats du CYP3A. L'amlodipine est un inhibiteur faible du CYP3A. Lors d'une utilisation concomitante avec des inhibiteurs de mTOR, l'amlodipine peut augmenter l'exposition aux inhibiteurs de mTOR.

PI_Text090382 1	- Updated:	Page 13 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Ciclosporine: Dans une étude prospective chez des patients transplantés rénaux, une augmentation moyenne de 40% des concentrations minimales de ciclosporine a été observée lors de l'utilisation concomitante avec de l'amlodipine. L'administration concomitante de Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka avec la ciclosporine peut augmenter l'exposition à la ciclosporine. La surveillance des concentrations minimales de ciclosporine lors d'une utilisation concomitante, une réduction de la dose de ciclosporine doit se faire, si nécessaire.

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 hypokaliémisants, 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.

Colestyramine 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: Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 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, terféndine, 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 biperidène):

PI_Text090382 1	- Updated:	Page 14 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Ces médicaments peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en diminuant la motilité gastro-intestinale et le taux de vidange gastrique.

Antidiabétiques (hypoglycémiantes 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 qui peut être induite 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: probénécid, 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 myélosuppresseifs.

Salicylés:

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

Méthylodopa:

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

Cyclosporine:

Un traitement associant la cyclosporine 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

PI_Text090382 1	- Updated:	Page 15 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

Olmesartan 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 aux 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubrique 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 antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) 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 foetotoxicité (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 foetale 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 rubrique 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 foeto-placentaire et entraîner des effets foetaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombocytopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'oedème 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 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.

PI_Text090382 1	- Updated:	Page 16 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Allaitement

Au cours de l'allaitement, Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

L'olmésartan est excrété dans le lait des rates allaitantes. Cependant, l'excrétion dans le lait maternel n'est pas connue.

L'amlodipine est excrétée dans le lait maternel. La proportion de dose maternelle reçue par le nourrisson a été estimée à un intervalle interquartile de 3 à 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 Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka durant l'allaitement maternel n'est pas recommandée. Si Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 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 Olmesartan/Amlodipine/HCTZ a été étudiée dans des études cliniques chez 7826 patients recevant de l'olmésartan médoxomil en combinaison avec de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide.

Les effets indésirables provenant des études cliniques, des études de sécurité en post-autorisation et des rapports spontanés ont été résumés dans le tableau 1 pour Olmesartan/Amlodipine/HCTZ de même que pour les composants individuels soit l'olmésartan médoxomil, l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide sur base du profil de sécurité connu des composants individuels.

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

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés au cours d'un traitement avec Olmesartan/Amlodipine/HCTZ, sont un œdème périphérique, des maux de tête et des vertiges.

- très fréquent ($\geq 1/10$)
- fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

PI_Text090382 1	- Updated:	Page 17 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- très rare ($< 1/10\ 000$)
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau 1: Résumé des effets indésirables sous olmesartan/amlodipine/HCTZ et ses composants individuels

MedDRA Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence			
		Olmesarta n/amlodipi ne/HCTZ	Olmesartan	Amlodipin e	HCTZ
Infections et infestations	Infection des voies aériennes supérieures	Fréquent			
	Nasopharyngite	Fréquent			
	Infection des voies urinaires	Fréquent	Fréquent		
	Sialadenite				Rare
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes).	Cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)				Fréquen ce indéterm inée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopenie			Très rare	Rare
	Thrombocytopénie		Peu fréquent	Très rare	Rare
	Aplasie médullaire				Rare
	Neutropénie/agranul ocytose				Rare
	Anémie hémolytique				Rare
	Anémie aplasique				Rare
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique		Peu fréquent		
	Hypersensibilité au produit			Très rare	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperkaliémie	Peu fréquent	Rare		
	Hypokaliémie	Peu fréquent			Fréquent
	Anorexie				Peu fréquent
	Glycosurie				Fréquent
	Hypercalcémie				Fréquent
	Hyperglycémie			Très rare	Fréquent
	Hypomagnésémie				Fréquent
	Hyponatremie				Fréquent
	Hypochloremie				Fréquent
	Hypertriglyceridemie		Fréquent		Très fréquent
Hypercholesterolemi e				Très fréquent	
PI_Text090382 1	- Updated:				Page 18 of 37

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

	Hypercholesterolemie		Fréquent		Très fréquent
	Alcalose hypochloremique				Très rare
	Hyperamylasemie				Fréquent
Affections psychiatriques	Etat confusionnel			Rare	Fréquent
	Depression			Peu fréquent	Rare
	Apathie				Rare
	Irritabilité			Peu fréquent	
	Agitation				Rare
	Modifications de l'humeur (y compris anxiété)			Peu fréquent	
	Troubles du sommeil (y compris insomnie)			Peu fréquent	Rare
Affections du système nerveux	Etourdissements	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Céphalées	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Rare
	Sensations vertigineuses posturales	Peu fréquent			
	Presyncope	Peu fréquent			
	Dysgueusie			Peu fréquent	
	Hypertonie			Très rare	
	Hypoesthésie			Peu fréquent	
	Paresthésie			Peu fréquent	Rare
	Neuropathie périphérique			Très rare	
	Somnolence			Fréquent	
	Syncope			Peu fréquent	
	Convulsions				Rare
	Perte de l'appétit				Peu fréquent
	Tremblements			Peu fréquent	
	Troubles extrapyramidaux			Fréquence indéterminée	
Affections oculaires	Troubles visuels (y compris diplopie, vision trouble)			Fréquent	Rare
	Diminution des sécrétions lacrymales				Rare
	Aggravation d'une myopie existante				Peu fréquent

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

	Xanthopsie				Rare
	Myopie aiguë, glaucome aigu par fermeture de l'angle (voir rubrique 4.4)				Fréquence indéterminée
	Effusion choroidites				Fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges	Peu fréquent	Peu fréquent		Rare
	Tinnitus			Peu fréquent	
Affections cardiaques	Palpitations	Fréquent		Fréquent	
	Tachycardie	Peu fréquent			
	Infarctus du myocarde			Très rare	
	Arythmies (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation atriale)			Peu fréquent	Rare
	Angine de poitrine		Peu fréquent	peu fréquent (y compris aggravation d'une angine de poitrine)	
Affections vasculaires	Hypotension	Fréquent	Rare	Peu fréquent	
	Bouffées congestives	Peu fréquent		Fréquent	
	Hypotension orthostatique				Peu fréquent
	Vascularite (y compris angéite nérosante)			Très rare	Rare
	Thromboses				Rare
	Embolies				Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent	
	Bronchite		Fréquent		
	Dyspnée			Fréquent	Rare
	Pharyngite		Fréquent		
	Rhinite		Fréquent	Peu fréquent	
	Pneumonie interstitielle aiguë				Rare
	Problèmes				Peu

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

	respiratoires				fréquent
	Oedème pulmonaire				Rare
	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)				Très rare
Affections gastrointestinales	Diarrhée	Fréquent	Fréquent		Fréquent
	Nausées	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Constipation	Fréquent			Fréquent
	Sécheresse de la bouche	Peu fréquent		Peu fréquent	
	Douleurs abdominales		Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Modification du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation)			Fréquent	
	Meteorisme				Fréquent
	Dyspepsie		Fréquent	Fréquent	
	Gastrite			Très rare	
	Irritation gastrique				Fréquent
	Gastro-entérite		Fréquent		
	Hyperplasie gingivale			Très rare	
	Iléus paralytique				Très rare
	Pancréatite			Très rare	Rare
	Vomissements		Peu fréquent	Peu fréquent	Commun
Entéropathie « spruelike » (voir rubrique 4.4)		Très rare			
Intestinales Angioœdem		Rare			
Affections hépatobiliaires	Hépatite			Très rare	
	Jaunisse (ictère cholestatique intrahépatique)			Très rare	Rare
	Cholécystite aiguë				Rare
	Hépatite auto-immune*		Fréquence indéterminée		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie			Peu fréquent	
	Angio-oedème		Rare	Très rare	
	Dermatite allergique		Peu fréquent		
	Érythème multiforme			Très rare	
	Érythème				Peu fréquent
	Réactions de type lupus érythémateux cutané				Rare
	Exanthème		Peu fréquent	Peu	
PI_Text090382 1	- Updated:			Page 21 of 37	

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

				fréquent	
	Dermatite exfoliative			Très rare	
	Hyperhidrose			Peu fréquent	
	Réactions de photosensibilité			Très rare	Peu fréquent
	Prurit		Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
	Purpura			Peu fréquent	Peu fréquent
	Oedème de Quincke			Très rare	
	Rash		Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
	Réactivation d'un lupus érythémateux cutané				Rare
	Nécrolyse épidermique toxique			Not known	Rare
	Décoloration de la peau			Peu fréquent	
	Syndrome de Stevens Johnson			Très rare	
	Urticaire		Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections musculosquelettiques, systémiques et des os	Spasmes musculaires	Fréquent	Rare	Fréquent	
	Gonflement articulaire	Fréquent			
	Faiblesse musculaire	Peu fréquent			Rare
	Gonflement des chevilles			Fréquent	
	Arthralgies			Peu fréquent	
	Arthrite		Fréquent		
	Douleurs dorsales		Fréquent	Peu fréquent	
	Parésies				Rare
	Myalgies		Peu fréquent	Peu fréquent	
	Douleurs osseuses		Fréquent		
Affections du rein et des voies urinaires	Pollakiurie	Fréquent			
	Fréquence mictionnelle accrue			Peu fréquent	
	Insuffisance rénale aiguë		Rare		
	Hématurie		Fréquent		
	Troubles de la miction			Peu fréquent	
	Nycturie			Peu fréquent	
	Néphrite interstitielle				Rare
PI_Text090382 1	- Updated:			Page 22 of 37	

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

	Insuffisance rénale		Rare		Rare
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonctionnement érectile	Peu fréquent		Peu fréquent	Peu fréquent
	Gynécomastie			Peu fréquent	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Fréquent	Peu fréquent	Fréquent	
	OEdème périphérique	Fréquent	Fréquent		
	Fatigue	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
	Douleurs thoraciques		Fréquent	Peu fréquent	
	Fièvre				Rare
	Syndrome grippal		Fréquent		
	Léthargie		Rare		
	Malaise		Peu fréquent	Peu fréquent	
	OEdème			Très fréquent	
	Douleurs		Fréquent	Peu fréquent	
	OEdème de la face		Peu fréquent		
Investigations	Hypercréatininémie	Fréquent	Rare		Fréquent
	Augmentation de l'urée sanguine	Fréquent	Fréquent		Fréquent
	Hyperuricémie	Fréquent			
	Hypokaliémie	Peu fréquent			
	Augmentation des gamma-GT	Peu fréquent			
	Augmentation de l'alanine aminotransférase	Peu fréquent			
	Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Peu fréquent			
	Augmentation des enzymes hépatiques		Fréquent	très rare (associée la plupart du temps à une cholestase)	
	Augmentation de la créatine phosphokinase		Fréquent		
	Perte de poids			Peu fréquent	
	Prise de poids			Peu fréquent	

*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.

PI_Text090382 1	- Updated:	Page 23 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Des cas isolés de rhabdomyolyse ont été rapportés en relation temporelle avec la prise d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Des cas isolés de syndrome extrapyramidal ont été rapportés chez les patients traités par 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 indésirables rapportés au cours d'essais cliniques ou au cours de l'expérience après commercialisation avec une association fixe d'olmésartan médoxomil et d'amlodipine et n'ayant pas déjà été rapportés pour Olmesartan/Amlodipine/HCTZ, l'olmésartan médoxomil en monothérapie ou l'amlodipine en monothérapie ou rapportés à une fréquence plus élevée pour la combinaison (tableau 2):

Tableau 2: Association d'olmésartan médoxomil et d'amlodipine		
Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité au produit
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Douleurs épigastriques
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Diminution de la libido
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	OEdème prenant le godet
	Peu fréquent	Léthargie
Affections musculosquelettiques et systémiques	Peu fréquent	Douleurs dans les extrémités

Autres effets indésirables rapportés au cours d'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 olmesartan/amlodipine/HCTZ, l'olmésartan médoxomil en monothérapie ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie ou rapportés à une fréquence plus élevée pour la combinaison (tableau 3):

Tableau 3: Association d'olmésartan médoxomil et d'hydrochlorothiazide		
Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	Rare	Troubles de la connaissance (tels que perte de conscience)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Eczéma
Affections musculo-squelettiques, systémiques et des os	Peu fréquent	Douleurs dans les extrémités
Investigations	Rare	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 le système national de déclaration:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

PI_Text090382 1	- Updated:	Page 24 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Site internet: www.notifierunefetindesirable.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes:

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

Les effets les plus probables liés au surdosage d'olmésartan médoxomil sont une hypotension et une tachycardie; une bradycardie peut survenir en cas de stimulation parasymphatique (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 de Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka, un traitement symptomatique de soutien 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.

Une hypotension cliniquement significative due à un surdosage de Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka nécessite 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.

PI_Text090382 1	- Updated:	Page 25 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 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 AT1) actif par voie orale. L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénineangiotensine- 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 AT1 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 (AT1) 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 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 souffrant de diabète de type 2, présentant une normo-albuminurie et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire additionnel, a investigué si un traitement avec l'olmésartan pouvait retarder l'apparition d'une microalbuminurie. Au cours du suivi d'une durée

PI_Text090382 1	- Updated:	Page 26 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

médiane de 3,2 ans, les patients ont reçu soit de l'olmésartan soit un placebo en plus d'autres antihypertenseurs, excepté des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou des ARAII.

Concernant l'objectif primaire, l'étude a démontré une réduction significative du risque relatif du temps d'apparition d'une microalbuminurie, en faveur de l'olmésartan. Après l'ajustement des différences de la pression artérielle, la réduction du risque n'était plus statistiquement significative. 8,2% (178 sur 2.160) des patients dans le groupe olmésartan et 9,8% (210 sur 2.139) des patients dans le groupe placebo ont développé une microalbuminurie.

Concernant les objectifs secondaires, les événements cardiovasculaires sont survenus chez 96 patients (4,3%) avec l'olmésartan et chez 94 patients (4,2%) avec le placebo. Le taux de mortalité cardiovasculaire était plus élevé avec l'olmésartan en comparaison au traitement par placebo (15 patients (0,7%) vs. 3 patients (0,1%)), malgré des taux similaires en ce qui concerne les AVC (accident vasculaires cérébraux) non fatals (14 patients (0,6%) vs. 8 patients (0,4%)), les infarctus du myocarde non fatals (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 l'olmésartan était numériquement augmentée (26 patients (1,2%) vs. 15 patients (0,7%)), principalement en raison d'un nombre plus élevé d'événements cardiovasculaires mortels.

L'étude « Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) a examiné les effets de l'olmésartan sur les paramètres rénaux et cardiovasculaires chez 577 patients randomisés originaires du Japon ou de la Chine, patients souffrant de diabète de type 2 avec et d'une néphropathie avérée. Durant un suivi médian de 3,1 années, les patients ont reçu soit de l'olmésartan soit un placebo en plus d'autres antihypertenseurs, parmi lesquels des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

L'objectif primaire composite (temps écoulé avant le premier événement de doublement de la créatinine sérique, de maladie rénale en phase terminale, de décès toutes causes confondues) est atteint chez 116 patients dans le groupe 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 composite secondaire d'évaluation de l'état cardiovasculaire est atteint chez 40 patients traités par de l'olmésartan (14,2%) et 53 patients traités par un placebo (18,7%). Cet objectif cardiovasculaire composite a inclus décès d'origine cardiovasculaire chez 10 patients (3,5%) recevant de l'olmésartan versus 3 patients (1,1%) recevant un placebo, toutes causes de mortalité confondues 19 patients (6,7%) versus 20 patients (7,0%), AVC non-fatal 8 patients (2,8%) versus 11 patients (3,9%), infarctus du myocarde non-fatal 3 patients (1,1%) versus 7 patients (2,5%), respectivement.

L'amlodipine, composant du Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka, 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

PI_Text090382 1	- Updated:	Page 27 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

réduction efficace de la pression artérielle en position couchée, assis 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 oedèmes 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 suivi 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 précédant 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 paramètre cardiovasculaire combiné composite) 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

PI_Text090382 1	- Updated:	Page 28 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 Olmesartan/Amlodipine/HCTZ 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 combinaisons, 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 Olmesartan/Amlodipine/HCTZ 40 mg/10 mg/25 mg, en comparaison aux combinaisons 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 combinaisons versus 64,3% pour Olmesartan/Amlodipine/HCTZ 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 Olmesartan/Amlodipine/HCTZ (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 olmésartan médoxomil 20 mg plus amlodipine 5 mg, olmésartan médoxomil 40 mg plus 5 mg amlodipine et olmésartan médoxomil 40 mg plus 10 mg amlodipine, respectivement après 10 semaines de traitement.

La diminution additionnelle de pression artérielle de Olmesartan/Amlodipine/HCTZ comparée aux combinaisons correspondantes était entre -1,3 et -1,9 mmHg pour la pression diastolique en position assise et entre -2,7 et -4,9 mmHg pour la pression systolique 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 combinaison comparé à 52,4% à 58,8% pour olmesartan/amlodipine/HCTZ.

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 combinaison

PI_Text090382 1	- Updated:	Page 29 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

d'olmésartan médoxomil 40 mg plus amlodipine 10 mg, le traitement avec Olmesartan/Amlodipine/HCTZ a abouti à une diminution de pression sanguine assise de -1,8/-1,0 mmHg par un traitement avec Olmesartan/Amlodipine/HCTZ 40 mg/10 mg/12,5 mg et à une réduction de pression sanguine en position assise supplémentaire significativement supérieure de -3,6/-2,8 mmHg par un traitement avec Olmesartan/Amlodipine/HCTZ 40 mg/10 mg/25 mg en comparaison à la combinaison d'olmésartan médoxomil 40 mg plus amlodipine 10 mg.

Le traitement avec la combinaison triple Olmesartan/Amlodipine/HCTZ 40 mg/10 mg/25 mg a abouti à un pourcentage significativement plus élevé de sujets atteignant leur pression artérielle cible en comparaison à la combinaison d'olmésartan médoxomil 40 mg plus amlodipine 10 mg (41,3% vs. 24,2%); alors que le traitement avec Olmesartan/Amlodipine/HCTZ 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 olmésartan médoxomil 40 mg plus amlodipine 10 mg (29,5% vs. 24,2%) chez des sujets non adéquatement contrôlés sous combinaison.

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

Autre information:

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 grands 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'aliskirène 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 aliskirène 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 aliskirène que dans le groupe placebo.

Cancer de la peau non mélanome:

D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative

PI_Text090382 1	- Updated:	Page 30 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 $\geq 50\ 000$ 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 Olmesartan/Amlodipine/HCTZ chez des adultes volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales d'olmésartan, d'amlodipine et d'hydrochlorothiazide sont atteintes en environ 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 Olmesartan/Amlodipine/HCTZ 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 Olmesartan/Amlodipine/HCTZ.

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

PI_Text090382 1	- Updated:	Page 31 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 14C, 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 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 hépatobiliaire (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:

Colésévélam, agent séquestrant des acides biliaires:

L'administration concomitante de 40 mg d'olmésartan médoxomil et de 3750 mg de chlorhydrate de colésévélam chez des sujets sains a montré une diminution de 28% de la Cmax et une diminution de 39% de l'ASC de l'olmésartan. Des effets moins prononcés, de 4% et 15% de réduction, respectivement pour la Cmax et l'ASC, ont été observés lorsque l'olmésartan médoxomil a été administré 4 heures avant le chlorhydrate de colésévélam. La demi-vie d'élimination de l'olmésartan a été réduite de 50 – 52% indépendamment de l'administration concomitante du chlorhydrate de colésévélam ou si l'olmésartan a été pris 4 heures avant le chlorhydrate de colésévélam (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

PI_Text090382 1	- Updated:	Page 32 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 Olmesartan/Amlodipine/HCTZ 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 âgées (65 à 75 ans) et de 44% chez les personnes très âgées (\geq 75 ans) par rapport aux sujets 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 patients jeunes et chez les personnes âgées. Chez les personnes âgées, 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 pour la tranche d'âge des patients dans cette étude (voir rubrique 4.4).

Des données limitées suggèrent que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est réduite aussi bien chez les sujets âgés 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 rubrique 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.

PI_Text090382 1	- Updated:	Page 33 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 Cmax 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 Olmesartan/Amlodipine/HCTZ, 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 AT1 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, épaissement de la membrane basale, dilatation des tubules). Ces effets indésirables provoqués par l'effet pharmacologique de l'olmésartan médoxomil, sont également survenus au cours des essais précliniques avec d'autres antagonistes des récepteurs AT1 et avec les IEC et peuvent être atténués par l'administration orale simultanée de chlorure de sodium.

Comme pour les autres antagonistes des récepteurs AT1, 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.

PI_Text090382 1	- Updated:	Page 34 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Aucun potentiel cancérogène 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 foetotoxicité 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 fertilité

Aucun effet n'a été observé sur la fécondité 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 base de 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 sur base de 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 spermatozoïdes matures et de cellules de Sertoli.

Pouvoirs cancérogène et mutagène

Des rats et des souris traités par l'amlodipine 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 (similaire pour la souris deux fois* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur base de mg/m² et pour les rats) 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 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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Amidon pré-gélatinisé

Cellulose microcristalline silicifiée (cellulose microcristalline et silice colloïdale anhydre)

Lactose monohydraté

Croscarmellose sodique

PI_Text090382 1	- Updated:	Page 35 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Copovidone
Stéarate de magnésium

Pelliculage:

Alcool polyvinylique

Macrogol 3350

Dioxyde de titane (E171)

Talc

Oxyde de fer rouge (E172) - *uniquement les comprimés pelliculés 40 mg/5 mg/25 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg*

Oxyde de fer jaune (E172) - *uniquement les comprimés pelliculés 40 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/25 mg*

Oxyde de fer noir (E172) - *uniquement les comprimés pelliculés 40 mg/10 mg/25 mg*

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette (OPA/alu/PVC//alu): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 et 98 comprimés pelliculés dans une boîte.

Plaquette (OPA/alu/PVC//alu), calendriers: 14, 28, 56 et 98 comprimés pelliculés dans une boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 20 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés	BE562720
Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés	BE562737
Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/25 mg comprimés pelliculés	BE562746
Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/10 mg/12,5 mg comprimés pelliculés	BE562755
Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/10 mg/25 mg comprimés pelliculés	BE562764

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

Date de première autorisation: 02/06/2020

Date de renouvellement de l'autorisation : 31/10/2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 03/2025

Date d'approbation: 05/2025