

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 20/5/12,5 mg comprimés pelliculés
Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/5/12,5 mg comprimés pelliculés
Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/12,5 mg comprimés pelliculés
Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/5/25 mg comprimés pelliculés
Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notable

Chaque comprimé pelliculé contient 99,30 mg de lactose (monohydraté).

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/5/12,5 mg comprimés pelliculés :

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'olmésartan médoxomil, 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notable

Chaque comprimé pelliculé contient 217,07 mg de lactose (monohydraté).

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/12,5 mg comprimés pelliculés :

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'olmésartan médoxomil, 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notable

Chaque comprimé pelliculé contient 210,48 mg de lactose (monohydraté).

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/5/25 mg comprimés pelliculés :

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'olmésartan médoxomil, 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notable

Chaque comprimé pelliculé contient 205,19 mg de lactose (monohydraté).

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/25 mg comprimés pelliculés :

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'olmésartan médoxomil, 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notable

Chaque comprimé pelliculé contient 198,61 mg de lactose (monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 20/5/12,5 mg se présente sous la forme de comprimés pelliculés de couleur orange blanc, ronds, biconvexes, ayant un diamètre de $8,1 \pm 0,2$ mm.

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/5/12,5 mg se présente sous la forme de comprimés pelliculés de couleur jaune pâle, ronds, biconvexes, ayant un diamètre de $11,1 \pm 0,2$ mm.

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/12,5 mg se présente sous la forme de comprimés

pelliculés de couleur gris-rouge, ronds, biconvexes, ayant un diamètre de $11,1 \pm 0,2$ mm. Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/5/25 mg se présente sous la forme de comprimés pelliculés de couleur jaune pâle, ovales, biconvexes, présentant une barre de cassure sur une face et une longueur de $16,4 \pm 0,2$ mm. La barre de cassure n'est pas destinée à briser le comprimé.

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/25 mg se présente sous la forme de comprimés pelliculés de couleur gris-rouge, ovales, biconvexes, présentant une barre de cassure sur une face et une longueur de $16,4 \pm 0,2$ mm. La barre de cassure n'est pas destinée à briser le comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Traitement complémentaire

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG est indiqué chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas adéquatement contrôlée par l'association composée d'olmésartan médoxomil et d'amlodipine prise sous la forme d'une association double.

Thérapie de substitution

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG est indiqué en tant que traitement de substitution chez les patients adultes dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'association composée d'olmésartan médoxomil, d'amlodipine et d'hydrochlorothiazide, prise sous la forme d'une association double (olmésartan médoxomil et amlodipine ou olmésartan médoxomil et hydrochlorothiazide) et d'une formulation à composant unique (hydrochlorothiazide ou amlodipine).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La dose recommandée d'Olmesartan/Amlodipine/HCT EG est de 1 comprimé par jour.

Thérapie complémentaire

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 20/5/12,5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas adéquatement contrôlée par olmésartan médoxomil 20 mg et amlodipine 5 mg administrés sous la forme d'une association double.

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/5/12,5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas adéquatement contrôlée par olmésartan médoxomil 40 mg et amlodipine 5 mg administrés sous la forme d'une association double, ou chez les patients dont la pression artérielle n'est pas adéquatement contrôlée par olmésartan/amlodipine/HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg.

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/5/25 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas adéquatement contrôlée par olmésartan/amlodipine/HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/12,5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas adéquatement contrôlée par olmésartan médoxomil 40 mg et amlodipine 10 mg administrés sous la forme d'une association double, ou par olmésartan/amlodipine/HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/25 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas adéquatement contrôlée par olmésartan/amlodipine/HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg ou par olmésartan/amlodipine/HCT 40 mg/5 mg/25 mg.

Une titration progressive du dosage des composants individuels est recommandée avant de passer à la trithérapie. Si cela s'avère nécessaire d'un point de vue clinique, une transition directe de l'association double à l'association à trois composants peut être envisagée.

Thérapie de substitution

Chez les patients contrôlés sous des doses stables d'olmésartan médoxomil, d'amlodipine et d'hydrochlorothiazide prises en même temps, sous forme d'une association double (olmésartan médoxomil et amlodipine ou olmésartan médoxomil et hydrochlorothiazide) plus une formulation à composant unique (hydrochlorothiazide ou amlodipine), le traitement peut être basculé vers Olmesartan/Amlodipine/HCT EG contenant les mêmes dosages des différents composants.

La dose maximale recommandée d'Olmesartan/Amlodipine/HCT EG est de 40 mg/10 mg/25 mg par jour.

Patients âgés (65 ans et plus)

Des mesures de précaution, comprenant des contrôles plus fréquents de la pression artérielle, sont recommandées chez les personnes âgées, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/25 mg par jour.

Chez les personnes âgées, une augmentation de la posologie doit se faire avec prudence (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Il n'existe que des données très limitées sur l'utilisation d'Olmesartan/Amlodipine/HCT EG chez les patients âgés de 75 ans ou plus. Une extrême prudence, incluant des contrôles plus fréquents de la pression artérielle est recommandée.

Insuffisance rénale

Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min), la dose maximale est d'Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 20/5/12,5 mg, compte tenu de l'expérience limitée de la posologie de 40 mg d'olmésartan médoxomil dans ce groupe de patients.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, il est conseillé de surveiller la kaliémie et la créatininémie.

Chez les patients qui présentent une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'utilisation d'Olmesartan/Amlodipine/HCT EG est contre-indiquée (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, la posologie maximale ne doit pas dépasser Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 20/5/12,5 mg en une prise par jour. Une surveillance étroite de la pression artérielle et de la fonction rénale est recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

Comme tous les antagonistes du calcium, la demi-vie de l'amlodipine est prolongée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique; aucune recommandation posologique n'a été établie pour ces patients. Olmesartan/Amlodipine/HCT EG doit dès lors 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 instaurée à la dose la plus faible et augmentée progressivement chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.

L'utilisation d'Olmesartan/Amlodipine/HCT EG est contre indiquée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2), une cholestase ou une obstruction biliaire (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

L'utilisation d'Olmesartan/Amlodipine/HCT EG n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans du fait de l'insuffisance de données concernant sa sécurité et son efficacité.

Mode d'administration

Le comprimé doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide (p. ex. un verre d'eau). Le comprimé ne doit pas être mâché et doit être pris à la même heure chaque jour. Olmesartan/Amlodipine/HCT EG peut être pris pendant avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

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

Insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Hypokaliémie réfractaire, hypercalcémie, hyponatrémie et hyperuricémie symptomatique.

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

2^e et 3^e trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).

L'utilisation concomitante d'olmésartan/amlodipine/HCT et de médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète sucré ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

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

- un choc (y compris choc cardiogénique)
- une hypotension sévère
- un obstacle à l'éjection ventriculaire gauche (sténose aortique de haut grade, par exemple).
- une insuffisance cardiaque instable sur le plan hémodynamique après un infarctus aigu du myocarde

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients présentant une hypovolémie ou une déplétion sodée

Une hypotension symptomatique peut survenir chez les patients présentant une hypovolémie et/ou une déplétion sodée secondaire à un traitement diurétique intensif, un régime hyposodé, une diarrhée ou des vomissements, en particulier après la première prise. Il est recommandé de corriger cette hypotension avant l'administration d'olmésartan/amlodipine/HCT ou d'instaurer une surveillance médicale étroite au début du traitement.

Autres affections avec stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone:

Chez les patients dont le tonus vasculaire et la fonction rénale dépendent essentiellement de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (p. ex. chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive sévère ou d'une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose de l'artère rénale), un traitement par des médicaments affectant ce système a été associé à une hypotension aiguë, une azotémie, une oligurie ou, rarement, à une insuffisance rénale aiguë.

Hypertension rénovasculaire

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

Insuffisance rénale et transplantation rénale

Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale traités par olmésartan/amlodipine/HCT, un contrôle périodique de la kaliémie et de la créatininémie est

recommandé.

L'utilisation d'olmésartan/amlodipine/HCT n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Une azotémie liée aux diurétiques thiazidiques peut survenir chez les patients présentant une altération de la fonction rénale.

En cas de signes d'une insuffisance rénale évolutive, une réévaluation approfondie du traitement s'impose et l'arrêt du traitement diurétique doit être envisagé.

On ne dispose d'aucune expérience concernant l'administration d'olmésartan/amlodipine/HCT chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente ou chez ceux qui ont une insuffisance rénale terminale (c.-à-d. clairance de la créatinine < 12 ml/min).

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Selon certaines données probantes, l'utilisation concomitante d'IECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (y compris d'insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA par l'association d'IECA, d'ARA II ou d'aliskirène n'est donc pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle sera uniquement administrée sous la surveillance d'un médecin spécialiste et doit s'accompagner d'une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

Les IECA et les ARA II ne doivent pas être utilisés en concomitance chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Insuffisance hépatique

L'exposition à l'amlodipine et à l'olmésartan médoxomil est augmentée chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

En outre, durant un traitement par diurétiques thiazidiques, des modifications mineures de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent induire un coma hépatique chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique ou une maladie évolutive du foie.

Des précautions doivent être prises lors de l'administration d'olmésartan/amlodipine/HCT chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée.

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, la dose d'olmésartan médoxomil ne doit pas dépasser 20 mg (voir rubrique 4.2).

Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique, l'amlodipine doit être instaurée à la dose la plus faible de l'intervalle posologique et doit être administrée avec précaution, à la fois lors du traitement initial et lors d'une augmentation de la dose.

L'utilisation d'olmesartan/amlodipine/HCT est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, une cholestase ou une obstruction biliaire (voir rubrique 4.3).

Sténose des valvules aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

En raison de la présence d'amlodipine dans olmésartan/amlodipine/HCT, comme avec les autres vasodilatateurs, une prudence particulière est de mise chez les patients présentant une sténose aortique ou mitrale ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Aldostéronisme primaire

Les patients atteints d'aldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. L'utilisation d'olmésartan/amlodipine/HCT est donc déconseillée chez ces patients.

Effets métaboliques et endocriniens

Un traitement par dérivés thiazidiques peut 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 dérivés thiazidiques.

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

Chez certains patients, le traitement thiazidique peut être associé à la survenue d'une hyperuricémie ou précipiter un accès de goutte.

Déséquilibre électrolytique

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 entraîner un déséquilibre hydro-électrolytique (notamment une hypokaliémie, une hyponatrémie et une alcalose hypochlorémique). Les signes avant-coureurs d'un tel déséquilibre sont les suivants: sécheresse buccale, soif, asthénie, 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 le plus élevé chez les patients présentant une cirrhose du foie, chez patients avec une diurèse importante, ainsi que chez ceux recevant un apport oral insuffisant en électrolytes et chez ceux recevant un traitement concomitant par des corticostéroïdes ou par l'ACTH (voir rubrique 4.5).

Inversement, en raison de l'antagonisme au niveau des récepteurs de l'angiotensine-II (AT₁) par le composant olmésartan médoxomil d'olmésartan/amlodipine/HCT, 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 étroite du potassium sérique est recommandée chez les patients à risque. La prudence est de rigueur lorsqu'olmésartan/amlodipine/HCT est administré en concomitance avec des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments potassiques ou des substituts de sel contenant du potassium, ainsi que d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux sériques de potassium (p. ex. l'héparine) (voir rubrique 4.5). Dans ces cas, les taux de potassium doivent être contrôlés régulièrement.

Aucune donnée n'indique que l'olmésartan médoxomil permette de réduire ou de prévenir l'hyponatrémie induite par les diurétiques. Le déficit en chlorure est généralement léger et ne nécessite habituellement pas de traitement.

Les thiazides 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.

Une hypercalcémie peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. La prise des thiazides doit être interrompue avant de réaliser des tests de la fonction parathyroïdienne.

Il a été montré que les thiazides augmentent l'excrétion urinaire du magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie.

Une hyponatrémie de dilution peut survenir chez les patients œdémateux par temps chaud.

Lithium

Comme pour d'autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, l'utilisation concomitante de lithium et d'olmésartan/amlodipine/HCT n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Insuffisance cardiaque

L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone est susceptible de provoquer des modifications de la fonction rénale chez les individus sensibles.

Chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque sévère et dont la fonction rénale peut

dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine a été associé à une oligurie et/ou à une azotémie progressive ainsi que, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès.

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque doivent être traités avec prudence. Dans une étude à long terme menée avec l'amlodipine, contrôlée par placebo, conduite chez des patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (classe III ou IV selon la NYHA), l'incidence des cas d'œdème pulmonaire rapportés dans le groupe traité par amlodipine était plus élevée que dans le groupe sous placebo (voir rubrique 5.1). Les antagonistes du calcium, dont l'amlodipine, doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, car ils peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires ainsi que la mortalité.

Entéropathie sévère, apparentée à la sprue

De très rares cas de diarrhée chronique sévère s'accompagnant d'une perte de poids importante, résultant probablement d'une réaction d'hypersensibilité retardée localisée, ont été signalés chez des patients traités par olméstartan quelques mois, voire quelques années, après l'instauration du traitement. Les biopsies intestinales réalisées chez ces patients ont souvent révélé une atrophie villositaire. Si un patient développe de tels symptômes durant le traitement par olméstartan et en l'absence d'autres étiologies apparentes, le traitement par olméstartan doit être immédiatement interrompu et ne sera pas réinstauré. Si les diarrhées ne s'améliorent pas au cours de la semaine suivant l'interruption, il faut envisager de solliciter l'avis d'un spécialiste (p.ex. gastro-entérologue).

Epanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut provoquer une réaction idiosyncrasique donnant lieu à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, une myopie aiguë transitoire et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent la survenue soudaine d'une perte d'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire; ils se produisent généralement dans les heures ou les semaines qui suivent l'instauration du traitement. Non traité, le glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente. Le traitement primaire consiste à interrompre l'hydrochlorothiazide dès que possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide doit éventuellement être envisagé si la pression intraoculaire ne peut être maîtrisée. Les antécédents d'allergie au sulfamide ou à la pénicilline font partie des facteurs de risque de développement d'un glaucome aigu à angle fermé (voir rubrique 4.8).

Grossesse

L'instauration d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est contre-indiquée pendant la grossesse. A moins que la poursuite du traitement par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ne soit jugée indispensable, les patientes qui envisagent une grossesse doivent changer de traitement et opter pour d'autres antihypertenseurs présentant un profil de sécurité établi chez la femme enceinte. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, le traitement par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II doit être arrêté immédiatement, et si nécessaire, un traitement de substitution doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Population pédiatrique

L'utilisation d'olméstartan/amlodipine/HCT n'est pas indiquée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Patients âgés

Chez les patients âgés, les augmentations posologiques doivent s'effectuer avec prudence (voir rubrique 5.2).

Photosensibilité

Des réactions de photosensibilité ont été rapportées lors de l'utilisation de diurétiques

thiazidiques (voir rubrique 4.8). Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement par olméstartan/amlodipine/HCT, il est recommandé de l'interrompre. Si la reprise du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées du soleil ou des UVA artificiels.

Cancer de la peau de type non-mélanome (CPNM)

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 (HCT) a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'HCT pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'HCT 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 réduire au minimum 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'HCT peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

Autre

Comme avec tout agent antihypertenseur, une réduction excessive de la pression artérielle chez les patients présentant une cardiopathie ischémique ou une maladie cérébrovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

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

Des poussées ou des activations d'un lupus érythémateux disséminé ont été signalées lors de l'utilisation de diurétiques thiazidiques.

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

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/HCT EG 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.

Angioedème intestinal

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

Excipients

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.

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

Interactions potentielles liées à l'association olmésartan/amlodipine/HCT

Utilisation concomitante non recommandée

Lithium

Des élévations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité du lithium ont été signalées lors de l'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et, dans de rares cas, d'antagonistes de l'angiotensine II. En outre, la clairance rénale du lithium est réduite par les dérivés thiazidiques et, par conséquent, le risque de toxicité du lithium peut être augmenté. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'olmésartan/amlodipine/HCT et du lithium est déconseillée (voir rubrique 4.4). Si l'utilisation de cette association s'avère nécessaire, il convient de surveiller attentivement les concentrations sériques de lithium.

Utilisation concomitante exigeant la prudence

Baclofène

Une potentialisation de l'effet antihypertenseur peut se produire.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS (par exemple, l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour), les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS non sélectifs) peuvent réduire l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Chez certains patients présentant une altération de la fonction rénale (p. ex. patients déshydratés ou patients âgés présentant une altération de la fonction rénale), la co-administration d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et d'agents inhibant la cyclo-oxygénase peut induire une dégradation supplémentaire de la fonction rénale, incluant la possibilité d'une insuffisance rénale aiguë, habituellement réversible. Ce type d'association doit donc être administré avec prudence, surtout chez les patients âgés. Les patients doivent être hydratés de manière adéquate et il convient d'envisager une surveillance de la fonction rénale après l'instauration du traitement concomitant, puis de façon périodique par la suite.

Utilisation concomitante à prendre en compte

Amifostine

Une potentialisation de l'effet antihypertenseur peut se produire.

Autres agents antihypertenseurs

L'effet antihypertenseur d'olmésartan/amlodipine/HCT peut être renforcé par l'utilisation concomitante d'autres médicaments antihypertenseurs.

Alcool, barbituriques, narcotiques ou antidépresseurs

Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir.

Interactions potentielles liées à l'olmésartan médoxomil

Utilisation concomitante non recommandée

IECA, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou aliskirène

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-

angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'IECA, 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 (y compris l'insuffisance rénale aiguë), par rapport à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Médicaments influençant la kaliémie

L'administration concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium sérique (tels que l'héparine, les IECA) peut entraîner une élévation de la kaliémie (voir rubrique 4.4). S'il est nécessaire de prescrire des médicaments influençant les taux de potassium en association avec olmésartan/amlodipine/HCT, il est conseillé de surveiller les taux sériques de potassium.

Informations supplémentaires

Colésévélam, agent séquestrant des acides biliaires

L'administration concomitante de chlorhydrate de colésévélam, un agent séquestrant des acides biliaires, réduit l'exposition systémique et la concentration plasmatique maximale de l'olmésartan, et réduit également sa demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$). L'administration d'olmésartan médoxomil au moins 4 heures avant celle du chlorhydrate de colésévélam a réduit cet effet d'interaction médicamenteuse. Il faut donc envisager d'administrer l'olmésartan médoxomil au moins 4 heures avant le chlorhydrate de colésévélam (voir rubrique 5.2).

Après un traitement par antiacide (hydroxyde d'aluminium et de magnésium), on a observé une légère réduction de la biodisponibilité de l'olmésartan.

L'olmésartan médoxomil n'a pas eu d'effet significatif sur les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de la warfarine, ni sur les propriétés pharmacocinétiques de la digoxine.

L'administration concomitante d'olmésartan médoxomil avec la pravastatine n'a pas eu d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique de l'une ou de l'autre substance chez des sujets sains.

L'olmésartan n'a pas eu d'effets inhibiteurs cliniquement pertinents sur les enzymes du cytochrome P450 humain 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 *in vitro*, et n'a pas eu d'effets inducteurs, sinon des effets minimes, sur les activités du cytochrome P450 du rat. On ne prévoit pas d'interactions cliniquement significatives entre l'olmésartan et les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 citées ci-dessus.

Interactions potentielles liées à l'amlodipine

Utilisation concomitante exigeant la prudence

Effets d'autres médicaments sur l'amlodipine

Inhibiteurs du CYP3A4

L'utilisation concomitante d'amlodipine et d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, vérapamil ou diltiazem) peut induire une augmentation significative de l'exposition à l'amlodipine. Les effets cliniques de ces variations pharmacocinétiques peuvent être plus marqués chez les sujets âgés. Il existe un risque accru d'hypotension. Une surveillance étroite des patients est recommandée et un ajustement de la dose pourra être nécessaire.

Inducteurs du CYP3A4

Lors de la co-administration d'inducteurs connus du CYP3A4, la concentration plasmatique d'amlodipine peut varier. Par conséquent, la pression artérielle doit être surveillée et un

ajustement de la posologie doit être envisagé à la fois pendant et après l'utilisation du médicament associé, en particulier avec les inducteurs puissants du CYP3A4 (par ex. rifampicine, millepertuis [*hypericum perforatum*]).

L'administration concomitante d'amlodipine et de pamplemousse ou de jus de pamplemousse est déconseillée, 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 létale et un collapsus cardiovasculaire ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie intraveineuse. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'antagonistes du calcium, tels que l'amlodipine, chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne ainsi que dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments

L'effet hypotenseur de l'amlodipine s'ajoute à l'effet hypotenseur des autres agents antihypertenseurs.

Lors d'études cliniques d'interactions, l'amlodipine n'a pas eu d'influence sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine, de la digoxine ou de la warfarine.

Simvastatine

L'administration concomitante de plusieurs doses de 10 mg d'amlodipine et de 80 mg de simvastatine a augmenté l'exposition à la simvastatine de 77 % par rapport à celle observée lors de l'administration de simvastatine seule. Il convient de limiter la dose de simvastatine à 20 mg par jour chez les patients traités par amlodipine.

Tacrolimus

Il existe un risque d'augmentation des taux sanguins de tacrolimus en cas d'administration concomitante d'amlodipine. Afin d'éviter la toxicité du tacrolimus, le traitement par amlodipine chez un patient traité par tacrolimus nécessite la surveillance des taux sanguins de tacrolimus, et la dose de tacrolimus sera ajustée si nécessaire.

Ciclosporine

Dans une étude prospective chez des patients transplantés rénaux, une augmentation moyenne de 40 % de la concentration minimale de la ciclosporine a été observée lors d'une utilisation concomitante d'amlodipine. L'utilisation concomitante d'olmésartan/amlodipine/HCT et de ciclosporine peut augmenter l'exposition à la ciclosporine. Durant une utilisation concomitante, il est conseillé de vérifier les concentrations minimales de la ciclosporine et la posologie de la ciclosporine sera réduite, si nécessaire.

Interactions potentielles liées à l'hydrochlorothiazide

Utilisation concomitante non recommandée

Médicaments influençant la kaliémie

L'effet de déplétion potassique de l'hydrochlorothiazide (voir rubrique 4.4) peut être potentialisé par l'administration concomitante d'autres médicaments associés à une perte de potassium et à une hypokaliémie (p. ex. diurétiques kaliurétiques, laxatifs, corticostéroïdes, ACTH, amphotéricine, carbénoxolone, pénicilline G sodique ou dérivés de l'acide salicylique). De telles associations sont donc déconseillées.

Utilisation concomitante exigeant la prudence

Sels de calcium

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

Colestyramine et résines de colestipol

La présence de résines échangeuses d'anions altère l'absorption de l'hydrochlorothiazide.

Glycosides digitaliques

L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie induites par les thiazides peuvent favoriser l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques.

Médicaments influencés par les troubles du potassium sérique

Une surveillance périodique du potassium sérique et de l'ECG est recommandée lorsque l'association olmésartan/amlodipine/HCT est administrée avec des médicaments influencés par des troubles du potassium sérique (p. ex. glycosides digitaliques et antiarythmiques) et avec des médicaments qui induisent des torsades de pointes (tachycardie ventriculaire) (y compris certains antiarythmiques), l'hypokaliémie étant un facteur prédisposant aux torsades de pointes (tachycardie ventriculaire) :

- antiarythmiques de classe Ia (p. ex. quinidine, hydroquinidine, disopyramide)
- antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide)
- certains antipsychotiques (p. ex. thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpiride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol)
- autres agents (p. ex. bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfénaire, vincamine IV).

Myorelaxants non dépolarisants (p. ex. tubocurarine)

L'effet des myorelaxants squelettiques non dépolarisants peut être potentialisé par l'hydrochlorothiazide.

Agents anticholinergiques (p. ex. atropine, bipéridène)

Ces agents peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en réduisant la motilité gastro-intestinale et la fréquence de vidange gastrique.

Médicaments antidiabétiques (agents oraux et insuline)

Le traitement par dérivé thiazidique peut modifier la tolérance au glucose. Un ajustement de la posologie du médicament antidiabétique peut s'imposer (voir rubrique 4.4).

Metformine

La metformine doit être utilisée avec prudence, compte tenu du risque d'acidose lactique pouvant être induite par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle associée à l'hydrochlorothiazide.

Bêtabloquants et diazoxide

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

Amines vasopressives (p. ex. noradrénaline)

L'effet des amines pressives peut être réduit.

Médicaments utilisés dans le traitement de la goutte (p. ex. probénécide, sulfinpyrazone, allopurinol)

Un ajustement de la posologie des médicaments uricosuriques peut s'avérer nécessaire, car l'hydrochlorothiazide peut accroître le taux sérique d'acide urique. Une augmentation de la dose de probénécide ou de sulfinpyrazone peut s'avérer nécessaire. L'administration concomitante d'un dérivé thiazidique peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Amantadine

Les thiazides peuvent augmenter le risque d'effets indésirables induits par l'amantadine.

Agents cytotoxiques (p. ex. cyclophosphamide, méthotrexate)

Les thiazides peuvent réduire l'excrétion rénale des médicaments cytotoxiques et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.

Salicylés

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

Méthylidopa

Des cas isolés d'anémie hémolytique ont été signalés lors de l'utilisation concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthylidopa.

Ciclosporine

Un traitement concomitant par ciclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutteux.

Tétracyclines

L'administration concomitante de tétracyclines et des diurétiques thiazidiques augmente le risque d'élévation de l'urée induite par les tétracyclines. Cette interaction ne s'applique probablement pas à la doxycycline.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'olmésartan/amlodipine/HCT est contre-indiquée durant les 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4). Compte tenu des effets des différents composants de ce produit combiné sur la grossesse, l'utilisation d'olmésartan/amlodipine/HCT n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4).

Olmésartan médoxomil

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est contre-indiquée durant les 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les preuves épidémiologiques relatives au risque de tératogénicité suite à une exposition aux IECA pendant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes ; toutefois, une légère augmentation du risque ne peut être exclue. Malgré l'absence de données épidémiologiques contrôlées concernant le risque lié aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, il est possible que cette classe de médicaments expose la patiente à des risques similaires. A moins que la poursuite du traitement par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine ne soit jugée indispensable, les patientes qui envisagent une grossesse doivent changer de traitement et opter pour d'autres antihypertenseurs présentant un profil de sécurité établi chez la femme enceinte. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, le traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II doit être arrêté immédiatement, et, si nécessaire, un traitement de substitution sera instauré.

Il a été établi que l'exposition thérapeutique aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II au cours des 2^e et 3^e trimestres entraîne une fœtotoxicité chez l'être humain (dégradation de la fonction rénale, oligoamnios, retard de l'ossification du crâne) ainsi qu'une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir également rubrique 5.3).

Si une exposition à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II s'est produite à partir du 2^e trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer un contrôle échographique de la fonction rénale et du crâne.

Les bébés dont la mère a pris un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II doivent faire

l'objet d'une recherche étroite d'une éventuelle hypotension (voir également rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide

On ne dispose que d'une expérience limitée de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, surtout au cours du premier trimestre. Les études effectuées chez l'animal fournissent des données insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse le placenta. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, l'utilisation de cet agent pendant les 2^e et 3^e trimestres de grossesse peut compromettre la perfusion fœto-placentaire et provoquer des effets fœtaux et néonataux, tels qu'un ictère, des troubles de l'équilibre électrolytique et une thrombocytopenie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter un œdème gestationnel, une hypertension gestationnelle ou une toxémie gravidique, car il existe un risque de diminution du volume plasmatique et d'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter une hypertension essentielle chez la femme enceinte, sauf dans certaines situations rares excluant l'utilisation de tout autre traitement.

Amlodipine

Les données disponibles sur un nombre limité de grossesses exposées à l'amlodipine ou à d'autres antagonistes du calcium n'indiquent aucun effet indésirable sur la santé du fœtus. Cependant, il existe un risque d'accouchement prolongé.

Allaitement

L'utilisation d'olmésartan/amlodipine/HCT est déconseillée pendant l'allaitement. Il est préférable d'avoir recours à d'autres traitements ayant un profil de sécurité mieux établi pendant l'allaitement, en particulier pendant l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré. L'olmésartan est excrété dans le lait des rates allaitantes. Toutefois, on ne sait pas si l'olmésartan est excrété dans le lait maternel.

L'amlodipine est excrétée dans le lait maternel. La proportion de la dose maternelle reçue par le nourrisson a été estimée par un interquartile de 3-7 %, avec un maximum de 15 %. L'effet de l'amlodipine sur les nourrissons est inconnu.

L'hydrochlorothiazide est excrété en faibles quantités dans le lait maternel. Les dérivés thiazidiques à dose élevée et provoquant une diurèse intense peuvent inhiber la sécrétion lactée.

L'utilisation d'olmésartan/amlodipine/HCT pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si olmésartan/amlodipine/HCT est utilisé pendant l'allaitement, les doses doivent être maintenues les plus faibles possible.

Fertilité

Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des antagonistes du calcium.

Les données cliniques sont insuffisantes quant à l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fertilité. Dans une étude menée chez le rat, 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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

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 éventuel de ces symptômes sur la diminution de l'aptitude

à réagir. La prudence est recommandée, en particulier au début du traitement.

4.8 Effets indésirables

La sécurité d'olmésartan/amlodipine/HCT a été évaluée dans des études cliniques menées chez 7 826 patients recevant l'olmésartan médoxomil en association avec l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide.

Le tableau 1 ci-dessous répertorie les effets indésirables observés avec olmésartan/amlodipine/HCT dans le cadre des études cliniques, des études de sécurité post-autorisation et des notifications spontanées, de même que les effets indésirables rapportés avec l'un des composants, à savoir l'olmésartan médoxomil, l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide, sur la base des profils de sécurité connus de ces substances.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant un traitement par olmésartan/amlodipine/HCT étaient les suivants : œdèmes périphériques, céphalées et sensations vertigineuses.

La terminologie suivante est utilisée pour classer la survenue des effets indésirables :

Très fréquent	($\geq 1/10$)
Fréquent	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
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 : Tableau récapitulatif des effets indésirables observés avec olmésartan/amlodipine/HCT et avec les composants individuels

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence			
		Olmésartan/amlodipine/HCT	Olmésartan	Amlodipine	HCT
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures	Fréquent			
	Rhinopharyngite	Fréquent			
	Infection des voies urinaires	Fréquent	Fréquent		
	Sialadénite				Rare
Néoplasmes bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	Cancer de la peau non-mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)				Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie			Très rare	Rare
	Thrombocytopénie		Peu fréquent	Très rare	Rare
	Myélosuppression				Rare
	Neutropénie/Agranulocytose				Rare
	Anémie hémolytique				Rare
	Anémie aplasique				Rare
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique		Peu fréquent		
	Hypersensibilité médicamenteuse			Très rare	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperkaliémie	Peu fréquent	Rare		
	Hypokaliémie	Peu fréquent			Fréquent
	Anorexie				Peu fréquent

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence			
		Olmésartan/amlodipine/HCT	Olmésartan	Amlodipine	HCT
	Glycosurie				Fréquent
	Hypercalcémie				Fréquent
	Hyperglycémie			Très rare	Fréquent
	Hypomagnésémie				Fréquent
	Hyponatrémie				Fréquent
	Hypochlorémie				Fréquent
	Hypertriglycémie		Fréquent		Très fréquent
	Hypercholestérolémie				Très fréquent
	Hyperuricémie		Fréquent		Très fréquent
	Alcalose hypochlorémique				Très rare
	Hyperamylasémie				Fréquent
Affections psychiatriques	État de confusion			Rare	Fréquent
	Dépression			Peu fréquent	Rare
	Apathie				Rare
	Irritabilité			Peu fréquent	
	Agitation				Rare
	Fluctuations de l'humeur (y compris anxiété)			Peu fréquent	
	Troubles du sommeil (insomnie)			Peu fréquent	Rare
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Céphalée	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Rare
	Vertiges orthostatiques	Peu fréquent			
	Pré-syncope	Peu fréquent			
	Dysgueusie			Peu fréquent	
	Hypertonie			Très rare	
	Hypoesthésie			Peu fréquent	
	Paresthésies			Peu fréquent	Rare
	Neuropathie périphérique			Très rare	
	Somnolence			Fréquent	
	Syncope			Peu fréquent	
	Convulsions				Rare
	Perte d'appétit				Peu fréquent
	Tremblements			Peu fréquent	
Trouble extrapyramidal			Fréquence indéterminée		
Affections oculaires	Troubles visuels (y compris diplopie, vision floue)			Fréquent	Rare
	Diminution du larmoiement				Rare
	Aggravation de la myopie				Peu fréquent

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence			
		Olmésartan/amlodipine/HCT	Olmésartan	Amlodipine	HCT
	Xanthopsie				Rare
	Epanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé (voir rubrique 4.4)				Fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige	Peu fréquent	Peu fréquent		Rare
	Acouphènes			Peu fréquent	
Affections cardiaques	Palpitations	Fréquent		Fréquent	
	Tachycardie	Peu fréquent			
	Infarctus du myocarde			Très rare	
	Arythmies (notamment bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)			Peu fréquent	Rare
	Angine de poitrine		Peu fréquent	Peu fréquent (y compris aggravation de l'angine de poitrine)	
Affections vasculaires	Hypotension	Fréquent	Rare	Peu fréquent	
	Bouffée congestive	Peu fréquent		Fréquent	
	Hypotension orthostatique				Peu fréquent
	Vascularite (y compris angéite nécrosante)			Très rare	Rare
	Thrombose				Rare
	Embolie				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
	Détresse respiratoire				Peu fréquent
	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)				Très rare
Œdème pulmonaire				Rare	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquent	Fréquent		Fréquent
	Nausées	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Constipation	Fréquent			Fréquent
	Sécheresse buccale	Peu fréquent		Peu fréquent	
	Douleurs abdominales		Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Modifications du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation)			Fréquent	
	Ballonnements				Fréquent

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence			
		Olmésartan/amlodipine/HCT	Olmésartan	Amlodipine	HCT
	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	Fréquent
	Entéropathie apparentée à la sprue (voir rubrique 4.4)		Très rare		
	Angioedème intestinal		Rare		
Affections hépatobiliaires	Hépatite			Très rare	
	Hépatite auto-immune*		Fréquence indéterminé		
	Ictère (ictère cholestatique intrahépatique)			Très rare	Rare
	Cholécystite aiguë				Rare
Affections de la peau et du tissu cutané / des tissus sous-cutanés	Alopécie			Peu fréquent	
	Angio-œdème		Rare	Très rare	
	Dermatite allergique		Peu fréquent		
	Erythème polymorphe			Très rare	
	Erythème				Peu fréquent
	Réactions cutanées de type lupus érythémateux				Rare
	Exanthème		Peu fréquent	Peu 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
	Œdème de Quincke			Très rare	
	Rash		Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
	Réactivation d'un lupus érythémateux cutané				Rare
	Nécrolyse épidermique toxique			Fréquence indéterminée	Rare
	Modification de la couleur de la peau			Peu fréquent	
	Syndrome de Stevens-Johnson			Très rare	
Urticaire		Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Spasmes musculaires	Fréquent	Rare	Fréquent	
	Gonflement des articulations	Fréquent			
	Faiblesse musculaire	Peu fréquent			Rare

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence			
		Olmésartan/amlodipine/HCT	Olmésartan	Amlodipine	HCT
	Œdème des chevilles			Fréquent	
	Arthralgies			Peu fréquent	
	Arthrite		Fréquent		
	Dorsalgie		Fréquent	Peu fréquent	
	Parésie				Rare
	Myalgie		Peu fréquent	Peu fréquent	
	Douleur squelettique		Fréquent		
Affections du rein et des voies urinaires	Pollakiurie	Fréquent			
	Fréquence mictionnelle accrue			Peu fréquent	
	Insuffisance rénale aiguë		Rare		
	Hématurie		Fréquent		
	Trouble de la miction			Peu fréquent	
	Nycturie			Peu fréquent	
	Néphrite interstitielle				Rare
	Insuffisance rénale		Rare		Rare
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonction érectile	Peu fréquent		Peu fréquent	Peu fréquent
	Gynécomastie			Peu fréquent	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Fréquent	Peu fréquent	Fréquent	
	Œdème périphérique	Fréquent	Fréquent		
	Fatigue	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
	Douleur thoracique		Fréquent	Peu fréquent	
	Fièvre				Rare
	Symptômes pseudo-grippaux		Fréquent		
	Léthargie		Rare		
	Malaise		Peu fréquent	Peu fréquent	
	Œdème			Très fréquent	
	Douleur		Fréquent	Peu fréquent	
	Œdème de la face		Peu fréquent		
Investigations	Hypercréatininémie	Fréquent	Rare		Fréquent
	Augmentation de l'urée sanguine	Fréquent	Fréquent		Fréquent
	Augmentation de l'acide urique sanguin	Fréquent			
	Diminution du potassium sanguin	Peu fréquent			
	Élévation de la gamma-glutamyltransférase	Peu fréquent			
	Élévation de l'alanine-aminotransférase	Peu fréquent			
	Élévation de l'aspartate-aminotransférase	Peu fréquent			
	Élévation des enzymes		Fréquent	Très rare	

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence			
		Olmésartan/amlodipine/HCT	Olmésartan	Amlodipine	HCT
	hépatiques			(généralement associée à une cholestase)	
	Augmentation de la créatine kinase sanguine		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.

Des cas isolés de rhabdomyolyse associés dans le temps avec la prise d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ont été signalés. Des cas isolés de syndrome extrapyramidal ont été rapportés chez les patients traités par l'amlodipine.

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

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

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité médicamenteuse
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Douleur abdominale haute
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Baisse de la libido
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Œdème prenant le godet
	Peu fréquent	Léthargie
Affections musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	Peu fréquent	Douleurs dans les extrémités

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

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	Rare	Troubles de la conscience (tels que perte de connaissance)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Peu fréquent	Eczéma
Affections musculo-squelettiques	Peu fréquent	Douleurs dans les extrémités

Tableau 3 : Association d'olmésartan médoxomil et d'hydrochlorothiazide		
Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
et des tissus conjonctifs		
Investigations	Rare	Faibles diminutions des taux moyens d'hémoglobine et d'hématocrite

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Symptômes

La dose maximale d'olmésartan/amlodipine/HCT est de 40 mg/10 mg/25 mg une fois par jour. Il n'y a pas d'information sur le surdosage d'olmésartan/amlodipine/HCT chez l'être humain. L'effet le plus probable lié au surdosage avec olmésartan/amlodipine/HCT est l'hypotension.

Les effets les plus probables du surdosage d'olmésartan médoxomil sont une hypotension et une tachycardie ; une bradycardie peut survenir en cas de stimulation parasymphatique (vagale).

Un surdosage d'amlodipine pourrait entraîner une vasodilatation périphérique excessive associée à une hypotension prononcée et, éventuellement, à une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique prononcée et potentiellement prolongée, pouvant aller jusqu'à un choc à issue fatale, a été rapportée.

Des cas d'oedème 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 d'hydrochlorothiazide est associé à une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie) et à une déshydratation liée à une diurèse excessive.

Les signes et symptômes les plus fréquents du surdosage sont des nausées et une somnolence. Une hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou accentuer les arythmies cardiaques associées à l'utilisation concomitante de glycosides digitaliques ou de certains médicaments antiarythmiques.

Traitement

En cas de surdosage d'olmésartan/amlodipine/HCT, un traitement symptomatique et de soutien sera administré. La prise en charge dépend à la fois du délai 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 suivant l'ingestion d'amlodipine a réduit de manière significative l'absorption de l'amlodipine.

En cas d'hypotension cliniquement significative due à un surdosage d'olmésartan/amlodipine/HCT, il faut instaurer un traitement de soutien cardiovasculaire actif avec 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. L'administration intraveineuse de gluconate de calcium peut être utile pour inverser les effets du blocage des canaux calciques.

Les taux sériques d'électrolytes et la créatininémie seront régulièrement surveillés. Si une hypotension survient, le patient doit être installé sur le dos, et des solutions de sels et de remplissage vasculaire doivent lui être administrées rapidement.

Étant donné que l'amlodipine est fortement liée aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'une dialyse se révèle bénéfique. Aucune donnée n'est disponible quant à l'élimination de l'olmésartan ou de l'hydrochlorothiazide par dialyse.

Le degré d'élimination de l'olmésartan et de l'hydrochlorothiazide par hémodialyse n'a pas été établi.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes de l'angiotensine II, antagonistes du calcium et diurétiques.

Code ATC : C09DX03.

Olmésartan/amlodipine/HCT est une association composée d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, l'olmésartan médoxomil, d'un antagoniste du calcium, le bésilate d'amlodipine, et d'un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide. L'association de ces substances exerce un antihypertenseur additif : la baisse de la tension artérielle obtenue est plus importante que lorsque chacun des composants est administré seul.

L'olmésartan médoxomil est un antagoniste sélectif puissant, actif par voie orale, des récepteurs de l'angiotensine II (de type AT₁). L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone ; elle joue un rôle important dans la physiopathologie de l'hypertension. Les effets de l'angiotensine II incluent une vasoconstriction, une stimulation de la synthèse et une libération d'aldostérone, une stimulation cardiaque et une réabsorption rénale du sodium. L'olmésartan bloque les effets vasoconstricteurs et la sécrétion de l'aldostérone de l'angiotensine II en bloquant sa fixation sur les récepteurs de type AT₁ dans certains tissus, notamment au niveau des muscles lisses vasculaires et des glandes surrénales. L'action de l'olmésartan est indépendante de la source ou de la voie de synthèse de l'angiotensine II. L'antagonisme sélectif des récepteurs de l'angiotensine II (AT₁) provoque une élévation des taux plasmatiques de rénine et des concentrations plasmatiques d'angiotensine I et II, ainsi qu'une certaine diminution de la concentration plasmatique d'aldostérone.

Chez les patients hypertendus, l'olmésartan médoxomil entraîne une réduction de la tension artérielle qui est durable et dépend la dose. Aucun cas d'hypotension due à la première prise ou de tachyphylaxie lors de traitement prolongé n'a été constaté, et aucun cas de rebond hypertensif n'a été observé après l'arrêt brutal du traitement.

La prise d'olmésartan médoxomil une fois par jour induit une réduction efficace et régulière de la pression artérielle pendant l'intervalle de 24 heures entre les prises. A une dose quotidienne totale identique, l'administration uni- ou biquotidienne induit une baisse similaire de la tension 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 connu à ce jour.

L'étude ROADMAP (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention), qui portait sur 4 447 patients présentant un diabète de type 2, une albuminurie normale et au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, a évalué si le traitement par olmésartan permettait de retarder l'apparition d'une microalbuminurie. Durant une période de suivi médian de 3,2 ans, les patients ont reçu soit l'olmésartan, soit un placebo, en association avec d'autres agents antihypertenseurs, hors IECA et ARA.

En ce qui concerne le critère d'évaluation principal, l'étude a mis en évidence une réduction significative du risque en faveur de l'olmésartan en termes de délai d'apparition d'une microalbuminurie. Toutefois, après ajustement pour les différences de PA, cette réduction du risque n'était plus statistiquement significative. Dans le groupe traité par olmésartan, 8,2 % des patients (178 sur 2 160) ont présenté une microalbuminurie, contre 9,8 % (210 sur 2 139) dans le groupe sous placebo.

En ce qui concerne les critères d'évaluation secondaires, 96 patients (4,3 %) traités par olmésartan et 94 patients (4,2 %) sous placebo ont présenté un événement cardiovasculaire. L'incidence de la mortalité d'origine cardiovasculaire était plus élevée sous olmésartan que sous placebo (respectivement 15 patients (0,7 %) contre 3 (0,1 %)), malgré des taux comparables d'accidents vasculaires cérébraux non fatals (14 patients (0,6 %) contre 8 (0,4 %)), d'infarctus du myocarde non fatals (17 patients (0,8 %) contre 26 (1,2 %)) et de mortalité d'origine non cardiovasculaire (11 patients (0,5 %) contre 12 (0,5 %)). La mortalité globale sous olmésartan était numériquement plus élevée (26 patients (1,2 %) contre 15 (0,7 %)), ce qui s'expliquait principalement par un nombre plus important d'événements cardiovasculaires fatals.

L'essai Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) a évalué les effets de l'olmésartan sur les événements rénaux et cardiovasculaires chez 577 patients japonais et chinois atteints de diabète de type 2 et présentant une néphropathie manifeste. Pendant un suivi médian de 3,1 ans, les patients ont reçu soit de l'olmésartan, soit un placebo en association avec d'autres agents antihypertenseurs, dont des IECA.

Le critère d'évaluation principal composite (délai de doublement de la concentration sérique de créatinine (premier événement), néphropathie terminale, décès toutes causes confondues) concernait 116 patients dans le groupe olmésartan (41,1 %) et 129 dans le groupe placebo (45,4 %) (HR 0,97 (IC à 95 % 0,75-1,24); p=0,791). Sur le plan cardiovasculaire, le critère d'évaluation secondaire composite a été observé chez 40 patients traités par olmésartan (14,2 %) et chez 53 patients sous placebo (18,7 %). Parmi les événements rapportés, on a recensé un décès d'origine cardiovasculaire chez 10 patients (3,5 %) sous olmésartan contre 3 (1,1 %) sous placebo, un décès toutes causes confondues chez 19 patients (6,7 %) contre 20 (7,0 %), un accident vasculaire cérébral non fatal chez 8 patients (2,8 %) contre 11 (3,9 %) et un infarctus du myocarde non fatal chez 3 patients (1,1 %) contre 7 (2,5 %), respectivement.

L'amlodipine, composant d'olmésartan/amlodipine/HCT, est un antagoniste du calcium qui inhibe l'influx 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 tant aux sites de fixation des dihydropyridines qu'aux sites de fixation 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 cas d'hypotension due à la première prise ou de tachyphylaxie lors de traitement prolongé n'a été constaté, et aucun cas de rebond hypertensif n'a été observé après l'arrêt brutal du traitement.

Après l'administration de doses thérapeutiques à des patients hypertendus, l'amlodipine entraîne une réduction efficace de la pression artérielle en position couchée, assise ou debout. Une utilisation au long cours de l'amlodipine ne s'accompagne pas de modification significative de la fréquence cardiaque ou des taux plasmatiques de catécholamines. Chez les patients hypertendus ayant une fonction rénale normale, l'administration de doses thérapeutiques d'amlodipine diminue la résistance vasculaire rénale et augmente le débit de filtration glomérulaire et le flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration ou de la protéinurie.

Dans les études hémodynamiques menées 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 type 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, par la fraction d'éjection du ventricule gauche et par des signes cliniques et des symptômes.

Une étude contrôlée contre placebo (PRAISE) destinée à évaluer les patients atteints d'insuffisance cardiaque de type III-IV selon la classification NYHA et traités par digitaliques, diurétiques et IECA, a montré que l'amlodipine n'entraînait pas d'augmentation du risque de mortalité ou du risque de mortalité et de morbidité combinées chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

Dans le cadre d'une étude de suivi à long terme contrôlée par placebo (PRAISE -2), évaluant l'amlodipine chez des patients prenant des doses stables d'IECA, de digitaliques et de diurétiques, présentant une insuffisance cardiaque de classe III et IV selon la classification de la NYHA, sans symptômes cliniques ni signes objectifs suggérant une affection ischémique sous-jacente, l'amlodipine n'a pas eu d'effet sur la mortalité totale ou cardiovasculaire. Au sein de cette même population, l'amlodipine a été associée à une augmentation des œdèmes pulmonaires, même si l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque n'a pas différé de manière significative par rapport au placebo.

L'étude Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), une étude de morbi-mortalité randomisée et réalisée en double aveugle, a été menée en vue de comparer des traitements récents : amlodipine 2,5-10 mg/jour (antagoniste du calcium) ou lisinopril 10-40 mg/jour (IECA) en traitements de première intention, par rapport à un diurétique thiazidique, la chlorthalidone, à raison de 12,5-25 mg/jour, dans l'hypertension légère à modérée.

Au total, 33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une durée moyenne de 4,9 ans. Les patients présentaient au moins un autre facteur de risque de maladie coronarienne, incluant : antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (> 6 mois avant l'inclusion) ou autre maladie cardiovasculaire athéroscléreuse confirmée (total 51,5 %), diabète de type 2 (36,1 %), HDL-cholestérol < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée à l'électrocardiogramme ou à l'échocardiographie (20,9 %), tabagisme en cours (21,9 %).

Le critère d'évaluation principal était un critère composite consistant en une maladie

coronarienne fatale ou un infarctus du myocarde non fatal. Aucune différence significative n'a été observée au niveau du critère d'évaluation principal entre les traitements par amlodipine et par chlorthalidone: rapport de risque (RR) 0,98, IC à 95 % (0,90-1,07), $p = 0,65$. Parmi les critères secondaires, l'incidence de l'insuffisance cardiaque (élément d'un critère cardiovasculaire composite) a été significativement supérieure dans le groupe de l'amlodipine par rapport au groupe sous chlorthalidone (10,2 % contre 7,7 % ; RR: 1,38 ; IC à 95 % [1,25 à 1,52]; $p < 0,001$). Cependant, aucune différence significative n'a été relevée, en termes de mortalité toutes causes confondues, entre les traitements par amlodipine et par chlorthalidone : RR 0,96, IC à 95 % [0,89-1,02], $p = 0,20$.

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques n'est pas entièrement connu. Les thiazides agissent sur les mécanismes de réabsorption des électrolytes par les tubules rénaux, augmentant ainsi directement et en quantités plus ou moins équivalentes l'excrétion du sodium et des chlorures. L'action diurétique de l'hydrochlorothiazide réduit le volume plasmatique et augmente l'activité rénine plasmatique ainsi que la sécrétion d'aldostérone, avec pour conséquence une élévation des pertes urinaires de potassium et de bicarbonate, ainsi qu'une baisse du potassium sérique. La relation entre la rénine et l'aldostérone est médiée par l'angiotensine II ; par conséquent, la co-administration d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II tend à corriger la perte de potassium associée aux diurétiques thiazidiques. Avec l'hydrochlorothiazide, le début de la diurèse survient environ 2 heures après la prise et l'effet maximal est observé environ 4 heures après la prise ; l'action persiste pendant environ 6 à 12 heures.

Des études épidémiologiques ont montré qu'une monothérapie prolongée par l'hydrochlorothiazide réduit le risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaires.

Résultats des 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 olmé sartan/amlodipine/HCT 40 mg/10 mg/25 mg a entraîné des réductions significativement plus élevées de la pression artérielle diastolique et systolique par rapport aux traitements correspondants à chacune des associations doubles, à savoir olmé sartan médoxomil 40 mg et amlodipine 10 mg, olmé sartan médoxomil 40 mg et hydrochlorothiazide 25 mg et amlodipine 10 mg et hydrochlorothiazide 25 mg, respectivement.

La baisse supplémentaire de pression artérielle induite par olmé sartan/amlodipine/HCT 40 mg/10 mg/25 mg, en comparaison avec les associations doubles ci-dessus, se situait entre -3,8 mmHg et -6,7 mmHg pour la pression artérielle diastolique en position assise et entre -7,1 mmHg et -9,6 mmHg pour la pression artérielle systolique en position assise, et a été observée au cours des 2 premières semaines.

Les proportions de patients atteignant les valeurs artérielles cibles ($< 140/90$ mmHg pour les patients non diabétiques et $< 130/80$ mmHg pour les patients diabétiques) à la semaine 12 variaient de 34,9 % à 46,6 % pour les groupes de traitements correspondants aux associations doubles, contre 64,3 % pour olmé sartan/amlodipine/HCT 40 mg/10 mg/25 mg.

Dans une deuxième étude en double aveugle, randomisée, contrôlée en groupes parallèles, incluant 2 690 patients (99,9 % d'origine caucasienne), le traitement par olmé sartan/amlodipine/HCT (20 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/25 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg) a induit des réductions significativement plus importantes des pressions artérielles diastoliques et systoliques, par rapport aux associations doubles olmé sartan médoxomil 20 mg plus amlodipine 5 mg, olmé sartan médoxomil 40 mg plus amlodipine 5 mg et olmé sartan médoxomil 40 mg plus 10 mg amlodipine, respectivement après 10 semaines de traitement.

L'effet hypotenseur supplémentaire d'olmé sartan/amlodipine/HCT, par rapport aux associations doubles correspondantes, était entre -1,3 et -1,9 mmHg pour la pression artérielle diastolique en position assise et entre -2,7 et -4,9 mmHg pour la pression artérielle systolique en position assise.

Les proportions de patients atteignant les valeurs artérielles cibles (< 140/90 mmHg pour les patients non-diabétiques et < 130/80 mmHg pour les patients diabétiques) à la semaine 10 oscillaient entre 42,7 % et 49,6% pour les groupes de traitement en double combinaison, contre 52,4% à 58,8% pour olméstartan/amlodipine/HCT.

Dans une étude « Add-On » randomisée en double aveugle menée auprès de 808 patients (99,9 % d'origine caucasienne) non adéquatement contrôlés après 8 semaines de traitement par une association double composée d'olméstartan médoxomil 40 mg et d'amlodipine 10 mg, le traitement par olméstartan/amlodipine/HCT a induit une diminution additionnelle sur le plan numérique de la pression sanguine en position assise de -1,8/-1,0 mmHg lors de l'utilisation d'olméstartan/amlodipine/HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg, et a induit une réduction supplémentaire statistiquement significative de la pression sanguine en position assise de -3,6/-2,8 mmHg lors de l'utilisation d'olméstartan/amlodipine/HCT 40 mg/10 mg/25 mg, par rapport à l'association double composée d'olméstartan médoxomil 40 mg et d'amlodipine 10 mg.

Le traitement par l'association triple olméstartan/amlodipine/HCT 40 mg/10 mg/25 mg a induit un pourcentage significativement plus élevé de sujets atteignant leur pression artérielle cible, par rapport à l'association double composée d'olméstartan médoxomil 40 mg et d'amlodipine 10 mg (41,3 % vs 24,2 %). Par ailleurs, le traitement par olméstartan/amlodipine/HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg a induit un pourcentage numériquement supérieur de sujets atteignant leur objectif tensionnel en comparaison avec l'association double composée d'olméstartan médoxomil 40 mg et d'amlodipine 10 mg (29,5 % vs 24,2 %) chez des sujets non adéquatement contrôlés par l'association double.

L'effet antihypertenseur d'olméstartan/amlodipine/HCT est identique quel que soit l'âge et le sexe, et était similaire chez les patients diabétiques et non diabétiques.

Autres informations :

Deux grandes études randomisées et contrôlées, l'étude ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et l'étude VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes), ont examiné l'utilisation de l'association composée d'un IECA et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.

ONTARGET était une étude réalisée chez des patients ayant un antécédent de maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, ou présentant un diabète de type 2 s'accompagnant de signes d'une atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 atteints de néphropathie diabétique.

Ces études n'ont pas mis en évidence de bénéfice significatif sur les événements ni sur la mortalité d'origine rénale et/ou cardiovasculaire, mais ont permis d'observer un risque accru d'hyperkaliémie, d'atteinte rénale aiguë et/ou d'hypotension par rapport à la monothérapie. En raison de la similitude des propriétés pharmacodynamiques, ces résultats s'appliquent également aux autres IECA et aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Dès lors, l'utilisation concomitante des IECA et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est contre-indiquée chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) visait à évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskirène au traitement de référence par un IECA ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II chez les patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une néphropathie chronique, avec ou sans affection cardiovasculaire. Cette étude a pris fin précocement en raison d'un risque accru d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été numériquement plus fréquents dans le groupe traité par aliskirène que dans celui sous placebo ; par ailleurs, les événements indésirables et événements indésirables graves pertinents ici (hyperkaliémie, hypotension et altération de la fonction rénale) ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe traité par aliskirène que dans celui sous placebo.

Cancer de la peau de type non-mélanome (CPNM)

D'après les données disponibles émanant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCT et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de carcinome basocellulaire (CB) et de 8 629 cas de carcinome épidermoïde (CE) appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'HCT (dose cumulative $\geq 50\,000$ mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance à 95 % : 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance à 95 % : 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire en termes de dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a mis en évidence une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCT : 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population sur la base 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 à 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 d'olmésartan/amlodipine/HCT chez des adultes volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales d'olmésartan, d'amlodipine et d'hydrochlorothiazide sont atteintes environ en 1,5 à 3 heures, 6 à 8 heures et 1,5 à 2 heures, respectivement. La vitesse et le degré de l'absorption de l'olmésartan médoxomil, de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide contenus dans l'association olmésartan/amlodipine/HCT sont les mêmes que lorsque les composants sont administrés sous la forme d'une association double fixe composée d'olmésartan médoxomil et d'amlodipine combinée à un comprimé contenant de l'hydrochlorothiazide seul, ou sous la forme d'une association double fixe composée d'olmésartan médoxomil et d'hydrochlorothiazide combinée à un comprimé contenant de l'amlodipine seule aux mêmes doses. La prise d'aliments n'affecte pas la biodisponibilité de l'association olmésartan/amlodipine/HCT.

Olmésartan médoxomil

Absorption et distribution

L'olmésartan médoxomil est un promédicament. Lors de son absorption à partir du tractus gastro-intestinal, il est rapidement converti par les estérases de la muqueuse intestinale et de la veine porte en métabolite pharmacologiquement actif, l'olmésartan. Aucune trace d'olmésartan médoxomil ni de sa chaîne latérale n'a été retrouvée sous forme inchangée dans le plasma ou les selles. La biodisponibilité moyenne absolue de l'olmésartan dans sa présentation en comprimé était de 25,6 %.

La concentration plasmatique maximale moyenne (C_{\max}) de l'olmésartan est atteinte dans les 2 heures suivant la prise d'olmésartan médoxomil par voie orale. Après administration orale d'une dose unique allant jusqu'à environ 80 mg, la concentration plasmatique d'olmésartan augmente de manière quasi linéaire en fonction de la dose.

L'alimentation modifiant peu la biodisponibilité de l'olmésartan, celui-ci peut être administré avec ou sans nourriture.

Aucune différence cliniquement significative liée au sexe n'a été observée dans la pharmacocinétique de l'olmésartan.

L'olmésartan se lie fortement aux protéines plasmatiques (à 99,7 %), mais le risque

d'interactions cliniquement significatives, impliquant un déplacement des sites de liaison de ces protéines, entre l'olmésartan et d'autres substances actives administrées en concomitance et présentant également un fort taux de liaison, est faible (comme le confirme l'absence d'interaction cliniquement significative entre l'olmésartan médoxomil et la warfarine). La liaison de l'olmésartan aux cellules sanguines est négligeable. Le volume de distribution moyen après administration intraveineuse est faible (16-29 l).

Biotransformation et élimination

La clairance plasmatique totale de l'olmésartan était habituellement de 1,3 l/h (coefficient de variation : 19%) et relativement plus faible que le débit sanguin hépatique (environ 90 l/h). Après l'administration d'une dose orale unique d'olmésartan médoxomil radiomarqué au ^{14}C , 10 à -16 % de la radioactivité administrée sont excrétés dans les urines (l'immense majorité dans les 24 heures suivant l'administration), le reste de la radioactivité récupérée étant excrété dans les selles. Compte tenu de la disponibilité systémique de 25,6 %, on peut calculer que l'olmésartan absorbé est éliminé à la fois par excrétion rénale (env. 40 %) et par excrétion hépatobiliaire (env. 60 %). La totalité de la radioactivité mesurée peut être attribuée à l'olmésartan. Aucun autre métabolite notable n'a été décelé. Le recyclage entérohépatique de l'olmésartan est minime. Une large proportion de l'olmésartan étant excrétée par voie biliaire, son utilisation chez les patients présentant une obstruction des voies biliaires est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

La demi-vie d'élimination terminale de l'olmésartan varie de 10 à 15 heures après une administration orale répétée. L'état d'équilibre est atteint après 2 à 5 jours de prise et aucune accumulation supplémentaire n'apparaît après 14 jours d'administration répétée. La clairance rénale est de l'ordre de 0,5 à -0,7 l/h et ne dépend pas de la dose.

Interactions médicamenteuses

Colésévélam, agent séquestrant des acides biliaires

L'administration concomitante de 40 mg d'olmésartan médoxomil et de 3 750 mg de chlorhydrate de colésévélam chez des sujets sains a entraîné une réduction de 28 % de la C_{max} et de 39 % de l'ASC de l'olmésartan. Des effets moins importants, à savoir une réduction de 4 % de la C_{max} et de 15 % de l'ASC, ont été observés lorsque l'olmésartan médoxomil était administré 4 heures avant le chlorhydrate de colésévélam. La demi-vie d'élimination de l'olmésartan a été réduite de 50 à 52 %, qu'il ait été administré en concomitance ou 4 heures avant le chlorhydrate de colésévélam (voir rubrique 4.5).

Amlodipine

Absorption et distribution

Après une administration orale de doses thérapeutiques, l'amlodipine est bien absorbée, les concentrations plasmatiques maximales étant observées 6 à 12 heures après la prise. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 80 %. Le volume de distribution est d'environ 21 l/kg. Des études *in vitro* ont montré que l'amlodipine circulante est liée à environ 97,5 % aux protéines plasmatiques.

L'absorption d'amlodipine n'est pas influencée par la prise concomitante de nourriture.

Biotransformation et élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique terminale est comprise entre environ 35 et 50 heures, ce qui permet une prise quotidienne unique.

L'amlodipine est presque entièrement métabolisée par le foie en métabolites inactifs, 10 % de la molécule mère et 60 % de métabolites étant excrétés dans l'urine.

Hydrochlorothiazide

Absorption et distribution

Le délai moyen pour atteindre les pics de concentration d'hydrochlorothiazide était de 1,5 à 2 heures après administration orale de l'association olméstartan médoxomil/hydrochlorothiazide. L'hydrochlorothiazide est lié à 68 % aux protéines plasmatiques, et son volume de distribution apparent est de 0,83-1,14 l/kg.

Biotransformation et élimination

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé chez l'homme et est excrété dans l'urine, quasi entièrement sous forme active inchangée. Environ 60 % de la dose orale sont éliminés sous forme active inchangée dans les 48 heures. La clairance rénale s'élève à environ 250 à 300 ml/min. La demi-vie d'élimination terminale de l'hydrochlorothiazide est comprise entre 10 et 15 heures.

Pharmacocinétique dans certaines populations particulières

Population pédiatrique

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec olméstartan/amlodipine/HCT dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hypertension essentielle.

Patients âgés (65 ans et plus)

Chez les patients hypertendus, les valeurs de l'ASC de l'olméstartan à l'état d'équilibre sont augmentées d'environ 35 % chez les patients âgés (65 à 75 ans) et d'environ 44 % chez les patients très âgés (≥ 75 ans), par rapport aux catégories d'âge inférieures (voir rubrique 4.2).

Ceci peut partiellement être lié à une diminution moyenne de la fonction rénale chez ce groupe de patients. Le schéma thérapeutique recommandé chez les patients âgés est toutefois identique, bien que les augmentations posologiques doivent s'effectuer avec prudence chez ces patients.

Chez les patients âgés, le délai nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine est le même que chez les patients plus jeunes. La clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, ce qui se traduit par une augmentation de l'ASC et un allongement de la demi-vie d'élimination chez les patients âgés. L'augmentation de l'ASC et l'allongement de la demi-vie d'élimination chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive étaient conformes aux attentes dans le groupe de patients âgées de cette étude (voir rubrique 4.4).

Des données limitées semblent indiquer que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est réduite aussi bien chez les personnes âgées saines que chez les personnes âgées hypertendues, par rapport aux volontaires sains jeunes.

Insuffisance rénale

Chez les patients insuffisants rénaux, les valeurs de l'ASC de l'olméstartan à l'état d'équilibre étaient augmentées de 62 %, 82 % et 179 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, respectivement, par rapport aux sujets témoins en bonne santé (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les propriétés pharmacocinétiques de l'olméstartan médoxomil chez les patients subissant une hémodialyse n'ont pas été étudiées.

L'amlodipine est métabolisée dans une large mesure en métabolites inactifs. Dix pour cent de la substance sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine. Les modifications des concentrations plasmatiques d'amlodipine ne sont pas corrélées au degré d'insuffisance rénale. Chez ces patients, l'amlodipine peut être administrée à la posologie habituelle. L'amlodipine n'est pas dialysable.

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

Insuffisance hépatique

Après une administration orale unique, les valeurs de l'ASC de l'olmésartan sont augmentées de 6 % et 65 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et sévère, respectivement, par rapport aux sujets témoins sains appariés. Chez des sujets sains, des patients atteints d'insuffisance hépatique légère et d'autres atteints d'insuffisance hépatique modérée, la fraction libre d'olmésartan 2 heures après l'administration est de 0,26 %, 0,34 % et 0,41 %, respectivement.

Après une administration répétée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, les valeurs de l'ASC moyenne de l'olmésartan sont à nouveau augmentées d'environ 65 % par rapport aux valeurs observées chez les sujets témoins sains appariés. Les valeurs moyennes de la C_{max} de l'olmésartan sont comparables chez les insuffisants hépatiques et les sujets sains. L'utilisation d'olmésartan médoxomil chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère n'a pas été évaluée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l'administration d'amlodipine chez les patients présentant 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'ASC d'environ 40 à 60 % (voir rubriques 4.2 et 4.4).

L'insuffisance hépatique n'influence pas de façon significative les paramètres pharmacocinétiques de l'hydrochlorothiazide.

5.3 Données de sécurité préclinique

Olmésartan médoxomil/amlodipine/hydrochlorothiazide

Une étude de toxicité chronique menée chez le rat a démontré que l'association composée d'olmésartan médoxomil, d'amlodipine et d'hydrochlorothiazide n'avait ni augmenté la toxicité individuelle précédemment rapportée et existante de chaque composant, ni induit de nouvelle toxicité, et aucun effet toxicologiquement synergique n'a été observé.

En raison du profil de sécurité bien connu de chaque substance active individuelle, aucune étude complémentaire de mutagénicité, de carcinogénicité et de reproduction n'a été conduite avec olmésartan/amlodipine/HCT.

Olmésartan médoxomil

Dans des études de toxicité chronique menées chez le rat et le chien, les effets de l'olmésartan médoxomil se sont révélés similaires à ceux des autres antagonistes des récepteurs AT₁ et des IECA : élévation des taux plasmatiques d'urée (BUN) et de créatinine ; diminution du poids du cœur ; réduction des paramètres des cellules de lignée rouge (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) ; signes histologiques d'atteinte rénale (lésions 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 dans des essais précliniques menés avec d'autres antagonistes des récepteurs AT₁ et IECA ; ils 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 *in vitro*, mais pas *in vivo*. Globalement, les résultats du programme complet des tests de génotoxicité suggèrent qu'il est très peu probable que l'olmésartan exerce des effets génotoxiques dans les conditions d'utilisation clinique.

L'olmésartan médoxomil ne s'est pas révélé cancérogène chez le rat ou la souris transgénique.

Dans des études de reproduction menées chez le rat, l'olmésartan médoxomil n'a pas eu d'effet sur la fertilité et aucun signe d'effet tératogène n'a été observé. Comme avec d'autres antagonistes de l'angiotensine II, une réduction de la durée de survie de la descendance et

une dilatation pelvienne du rein ont été observées après exposition chez les femelles en fin de gestation et pendant la lactation. Chez la lapine, aucun signe de foetotoxicité n'a été observé.

Amlodipine

Toxicologie de la reproduction

Les études de toxicité sur la reproduction réalisées 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 posologie maximale recommandée chez l'homme, exprimée en mg/kg.

Altération de la fertilité

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez des rats traités par amlodipine (pour les mâles, pendant les 64 jours et pour les femelles, pendant les 14 jours précédant l'accouplement) à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (soit 8 fois* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg, exprimée en mg/m²). Dans une autre étude menée chez le rat, des rats mâles ont été traités par bésylate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme, exprimée en mg/kg. Cette étude a révélé une diminution des taux plasmatiques de FSH (hormone folliculo-stimulante) et de testostérone, ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatozoïdes matures et de cellules de Sertoli.

Carcinogénèse, mutagenèse

Des rats et des souris traités par 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 présenté aucun signe de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris, dose similaire à la dose clinique maximale recommandée de 10 mg exprimée en mg/m² ; pour le rat, une dose correspondant à deux fois* cette dose) était proche de la dose maximale tolérée pour la souris, mais pas pour le rat.

Des études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié au médicament, ni sur le plan génique ni sur le plan chromosomique.

* Sur la base d'un patient pesant 50 kg

Hydrochlorothiazide

Les études portant sur l'hydrochlorothiazide ont montré des signes équivoques d'effet génotoxique ou carcinogène dans certains modèles expérimentaux. Toutefois, les nombreuses données disponibles chez l'homme concernant l'hydrochlorothiazide n'ont pas mis en évidence d'association entre son utilisation et une augmentation des néoplasmes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:

- Lactose monohydraté
- Cellulose microcristalline (E 460)
- Crospovidone (E 1202)
- Silice colloïdale anhydre (E 551)
- Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 20/5/12,5 mg comprimés:
Hypromellose, lactose monohydraté, macrogol (E 1521), dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), oxyde de fer noir (E 172)

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/5/12,5 mg comprimés :
Hypromellose, lactose monohydraté, macrogol (E 1521), dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172)

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/12,5 mg comprimés
Hypromellose, lactose monohydraté, macrogol (E 1521), dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), oxyde de fer noir (E 172)

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/5/25 mg comprimés :
Hypromellose, lactose monohydraté, macrogol (E 1521), dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172)

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/25 mg comprimés :
Hypromellose, lactose monohydraté, macrogol (E 1521), dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), oxyde de fer noir (E 172)

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 unidose perforée en oPA-Alu-PVC//Alu

Présentation pour Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 20/5/12,5 mg: 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 98x1, 100x1 comprimés pelliculés

Présentation pour Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/5/12,5 mg: 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 98x1, 100x1 comprimés pelliculés

Présentation pour Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/12,5 mg: 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 98x1, 100x1 comprimés pelliculés

Présentation pour Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/5/25 mg: 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 98x1, 100x1 comprimés pelliculés

Présentation pour Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/25 mg: 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 98x1, 100x1 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles
Belgique

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

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 20/5/12,5 mg comprimés pelliculés: BE561600
Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/5/12,5 mg comprimés pelliculés: BE561617
Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/12,5 mg comprimés pelliculés: BE561626
Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/5/25 mg comprimés pelliculés : BE561635
Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/25 mg comprimés pelliculés : BE561644

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

Date de première autorisation : 18/05/2020
Date de dernier renouvellement : 30/08/2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 12/2024
Date d'approbation du texte: 01/2025