

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

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Olmesartan/Amlodipine Krka 20 mg/5 mg comprimés pelliculés
 Olmesartan/Amlodipine Krka 40 mg/5 mg comprimés pelliculés
 Olmesartan/Amlodipine Krka 40 mg/10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Olmesartan/Amlodipine Krka 20 mg/5 mg comprimés pelliculés:

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de olméstartan médoxomil et 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine).

Olmesartan/Amlodipine Krka 40 mg/5 mg comprimés pelliculés:

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de olméstartan médoxomil et 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine).

Olmesartan/Amlodipine Krka 40 mg/10 mg comprimés pelliculés:

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de olméstartan médoxomil et 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine).

Excipient à effet notoire:

Olmesartan/Amlodipine Krka 20 mg/5 mg comprimés pelliculés:

Chaque comprimé pelliculé contient 4,20 mg de lactose monohydraté.

Olmesartan/Amlodipine Krka 40 mg/5 mg comprimés pelliculés:

Chaque comprimé pelliculé contient 8,40 mg de lactose monohydraté.

Olmesartan/Amlodipine Krka 40 mg/10 mg comprimés pelliculés:

Chaque comprimé pelliculé contient 8,40 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (Comprimé)

Olmesartan/Amlodipine Krka 20 mg/5 mg comprimés pelliculés:

Blanc ou presque blanc, rond, biconvexe, comprimés pelliculés avec des bords biseautés. Dimension de la comprimé: diamètre: 7 mm, épaisseur 2,5 mm à 4,2 mm.

Olmesartan/Amlodipine Krka 40 mg/5 mg comprimés pelliculés:

Brun clair-jaune, rond, biconvexe, comprimés pelliculés avec des bords biseautés, gravé avec 5 d'un côté de la comprimé. Dimension de la comprimé: diamètre: 9 mm, épaisseur: 3,6 mm à 5,3 mm.

Olmesartan/Amlodipine Krka 40 mg/10 mg comprimés pelliculés:

Brun-rouge, biconvexes ronds, comprimés pelliculés avec des bords biseautés, d'un côté de la tablette avec une barre de cassure. Dimension de la comprimé: diamètre: 9 mm, épaisseur: 3,6 mm à 5,3 mm. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

PI_Text085288 4	- Updated:	Page 2 of 26
--------------------	------------	--------------

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Olmesartan/Amlodipine Krka est indiqué chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil ou l'amlodipine en monothérapie (voir rubriques 4.2 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie:

Adultes

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

Olmesartan/Amlodipine Krka 20 mg/5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec 20 mg d'olmésartan médoxomil ou 5 mg d'amlodipine seuls.

Olmesartan/Amlodipine Krka 40 mg/5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par Olmesartan/Amlodipine Krka 20 mg/5 mg.

Olmesartan/Amlodipine Krka 40 mg/10 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec Olmesartan/Amlodipine Krka 40 mg/5 mg.

Une adaptation progressive de la dose de chacun des composants est recommandée avant de passer à l'association à dose fixe. Le passage direct de la monothérapie à l'association à dose fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié.

Pour des raisons de commodité, les patients qui prennent de l'olmésartan médoxomil et de l'amlodipine séparément sous forme de comprimés peuvent prendre à la place le dosage d'Olmesartan/Amlodipine Krka comprimés correspondant aux mêmes doses de ces deux composants.

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

Personnes âgées (65 ans et plus)

Dans la plupart des cas, aucune adaptation posologique de la dose recommandée n'est nécessaire chez les personnes âgées mais une augmentation de la posologie doit être effectuée avec précaution (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Si une augmentation jusqu'à la posologie maximale de 40 mg d'olmésartan médoxomil par jour s'avère nécessaire, la pression artérielle doit être étroitement surveillée.

Insuffisance rénale

Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 20 et 60 ml/min), la posologie maximale d'olmésartan médoxomil est de 20 mg par jour en 1 prise, compte tenu de l'expérience limitée des plus forts dosages dans ce groupe de patients.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min), l'utilisation d'Olmesartan/Amlodipine Krka n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, il est conseillé de surveiller les taux de

PI_Text085288 4	- Updated:	Page 3 of 26
--------------------	------------	--------------

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

potassium et de créatinine.

Insuffisance hépatique

Olmesartan/Amlodipine Krka doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, la posologie initiale recommandée d'olmesartan médoxomil est de 10 mg par jour en une prise et la posologie maximale est de 20 mg par jour en une prise. Une surveillance étroite de la pression artérielle et de la fonction rénale est recommandée chez les patients insuffisants hépatiques déjà traités par des diurétiques et/ou par d'autres antihypertenseurs. Il n'y a pas d'expérience de l'utilisation d'olmesartan médoxomil chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

Comme pour tout antagoniste calcique, la demi-vie de l'amlodipine est prolongée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique et les recommandations posologiques n'ont pas été établies. Par conséquent, Olmesartan/Amlodipine Krka doit être administré avec précaution chez ces patients. La pharmacocinétique de l'amlodipine n'a pas été étudiée en cas d'insuffisance hépatique sévère. L'amlodipine doit être initiée à la dose la plus faible et augmentée progressivement chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique. L'utilisation d'Olmesartan/Amlodipine Krka chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Olmesartan/Amlodipine Krka chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

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

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives, aux dérivates de dihydropyridines ou à l'un des excipients à la rubrique 6.1.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Insuffisance hépatique sévère et obstruction des voies biliaires (voir rubrique 5.2).
- L'association du Olmesartan/Amlodipine Krka à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- En raison de la présence d'amlodipine, Olmesartan/Amlodipine Krka est également contre-indiqué chez les patients présentant:
 - Une hypotension sévère,
 - Un choc (y compris un choc cardiogénique),
 - Une obstruction de la voie afférente du ventricule gauche (par exemple une sténose aortique de haut grade),
 - Une insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus du myocarde en phase aiguë.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients présentant une hypovolémie ou une déplétion sodée:

Une hypotension symptomatique peut survenir chez les patients présentant une déplétion volémique

PI_Text085288 4	- Updated:	Page 4 of 26
--------------------	------------	--------------

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

et/ou sodée suite à un traitement diurétique puissant, un régime hyposodé, une diarrhée ou des vomissements, en particulier après la première dose. Il est recommandé de corriger cette hypotension avant l'administration d'Olmesartan/Amlodipine Krka ou d'instaurer une surveillance médicale étroite au début du traitement.

Autres affections liées à la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone:

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

Hypertension rénovasculaire:

Il existe un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale en cas d'administration de médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone à des patients atteints de sténose bilatérale de l'artère rénale ou de sténose artérielle rénale sur rein unique.

Insuffisance rénale et transplantation rénale:

Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale et traités par Olmesartan/Amlodipine Krka, un contrôle périodique de la kaliémie et de la créatininémie est recommandé. L'utilisation d'Olmesartan/Amlodipine Krka n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min), (voir rubriques 4.2 et 5.2). Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation d'Olmesartan/Amlodipine Krka chez les patients ayant eu une transplantation rénale récente ou chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 12 ml/min).

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

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Insuffisance hépatique:

L'exposition à l'amlodipine et à l'olmésartan médoxomil est augmentée chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). Des précautions doivent être prises lors de l'administration de Olmesartan/Amlodipine Krka chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, la dose d'olmésartan médoxomil ne doit pas dépasser 20 mg (voir rubrique 4.2). Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique, l'amlodipine doit être initiée à la dose la plus faible et doit être utilisée avec précaution, à la fois lors du traitement initial et lors d'une augmentation de dose. L'utilisation de Olmesartan/Amlodipine Krka chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Hyperkaliémie:

Comme avec les autres antagonistes de l'angiotensine II ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, une hyperkaliémie peut survenir au cours du traitement, en particulier en cas

PI_Text085288 4	- Updated:	Page 5 of 26
--------------------	------------	--------------

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

d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.5). Une étroite surveillance de la kaliémie est recommandée chez les patients à risque.

La prise concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, de substituts du sels contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux sériques de potassium (héparine, etc.) doit être faite avec précaution et s'accompagner d'un contrôle fréquent de la kaliémie.

Lithium:

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

Sténose des valves aortiques ou mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive:

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

Hyperaldostéronisme primaire:

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. L'utilisation d'Olmesartan/Amlodipine Krka n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Insuffisance cardiaque:

Du fait de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, des modifications de la fonction rénale sont à prévoir chez les individus à risque. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le traitement par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine a été associé à une oligurie et/ou une augmentation progressive de l'urée sanguine et (dans de rares cas) à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Les patients présentant une insuffisance cardiaque doivent être traités avec précaution.

Dans une étude à long terme de l'amlodipine, contrôlée versus placebo, réalisée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (de stade III ou IV de la classe NYHA), l'incidence rapportée des œdèmes pulmonaires était supérieure dans le groupe de patients traités par l'amlodipine par rapport au groupe placebo (voir rubrique 5.1). Les inhibiteurs calciques, comme l'amlodipine, doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, car ils peuvent augmenter le risque d'évènement cardiovasculaire futur et la mortalité.

Entéropathie ressemblant à sprue:

Dans des cas très rares, des diarrhées chroniques sévères avec une perte de poids substantielle ont été signalées chez des patients prenant olméstartan quelques mois voire des années après le commencement de la thérapie, probablement causées par une réaction locale d'hypersensibilité retardée. Les biopsies intestinales de patients ont souvent mis en évidence une atrophie villositaire. Si un patient développe ces symptômes durant le traitement avec olméstartan et en l'absence d'autres étiologies apparentes, le traitement avec olméstartan devrait être immédiatement interrompu et ne devrait pas être recommencé. Si les diarrhées ne s'améliorent pas durant la semaine après l'interruption, d'autre avis de spécialiste (p.ex. gastro-entérologue) devrait être considéré.

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

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

diagnostiqué, olmésartan doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

Différences ethniques:

Comme avec tous les autres antagonistes de l'angiotensine II, l'efficacité antihypertensive d'Olmesartan/Amlodipine Krka peut être apparemment moins importante chez les patients de race noire, que chez les autres. Cette différence pourrait être liée à une prévalence plus élevée d'un taux de rénine bas dans cette population d'hypertendus de race noire.

Personnes âgées

Chez les personnes âgées, la dose doit être augmentée avec précaution (voir rubrique 5.2).

Grossesse:

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. Les patientes qui envisagent une grossesse doivent passer à des traitements antihypertenseurs alternatifs ayant un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse, à moins que la poursuite du traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ne soit considérée comme essentielle. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Autres précautions:

Comme avec tout antihypertenseur, chez les patients atteints d'une maladie cardiaque ischémique ou d'une pathologie ischémique cérébrovasculaire, une diminution trop importante de la pression artérielle peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Olmesartan/Amlodipine Krka contient du lactose monohydraté. 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.

Sodium

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

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

Interactions potentielles liées à Olmesartan/Amlodipine Krka:

Association à prendre en compte

Autres antihypertenseurs :

L'effet antihypertenseur de Olmesartan/Amlodipine Krka peut être augmenté lors de l'utilisation concomitante d'autres antihypertenseurs (par exemple alpha-bloquants, diurétiques).

Interactions potentielles liées au composant olmésartan médoxomil d' Olmesartan/Amlodipine Krka.

Associations déconseillées

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

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de

PI_Text085288 4	- Updated:	Page 7 of 26
--------------------	------------	--------------

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

conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Médicaments modifiant la kaliémie :

L'administration concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium sérique (tels que l'héparine, IEC) peut entraîner une élévation de la kaliémie (voir rubrique 4.4). Si ces médicaments modifiant les taux de potassium doivent être prescrits avec Olmesartan/Amlodipine Krka, une surveillance de la kaliémie est recommandée.

Lithium :

Des augmentations réversibles de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques ont été rapportées en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et rarement avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Par conséquent, l'utilisation concomitante de Olmesartan/Amlodipine Krka et du lithium est déconseillée (voir rubrique 4.4). Si cette association s'avère nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée.

Association nécessitant des précautions d'emploi

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de la COX-2, acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et AINS non sélectifs :

Une diminution de l'effet antihypertenseur est possible en cas d'administration concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS. De plus, l'utilisation concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS peut conduire à un risque accru d'aggravation de la fonction rénale et à une augmentation de la kaliémie. Par conséquent, une surveillance de la fonction rénale en début de traitement et une hydratation du patient sont recommandées.

Colesevelam, agent séquestrant de l'acide biliaire:

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

Informations complémentaires

Une légère diminution de la biodisponibilité de l'olmésartan a été observée après traitement par antiacides (hydroxyde d'aluminium et de magnésium).

L'olmésartan médoxomil n'a pas eu d'effet significatif sur les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de la warfarine ou sur les propriétés pharmacocinétiques de la digoxine. L'association d'olmésartan médoxomil et de pravastatine n'a pas eu d'incidence clinique significative sur la pharmacocinétique de chacune des substances chez les sujets sains.

In vitro, l'olmésartan n'a pas montré d'effets inhibiteurs cliniquement significatifs sur les enzymes du cytochrome P450 humain 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4, et n'a peu ou pas d'effet inducteur sur l'activité du cytochrome P450 chez le rat. Aucune interaction clinique significative entre l'olmésartan et les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450, citées ci-dessus, n'est attendue.

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

Interactions potentielles liées au composant amlodipine d'Olmesartan/Amlodipine Krka

Effets d'autres médicaments sur l'amlodipine

Inhibiteurs du CYP3A4

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

Inducteurs du CYP3A4

Lors d'une co-administration d'inducteurs connus du CYP3A4, la concentration plasmatique d'amlodipine peut varier. Par conséquent, la pression artérielle doit être surveillée et la régulation de la dose doit être considérée à la fois pendant et après l'administration concomitante, en particulier avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple la rifampicine, l'hypericum perforatum). L'administration d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée, car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

Dantrolène (perfusion):

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

Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments

Les effets antihypertenseurs de l'amlodipine s'ajoutent aux effets antihypertenseurs d'autres antihypertenseurs.

Dans des études cliniques d'interaction, l'amlodipine n'a pas eu d'effet sur les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine, la digoxine ou la warfarine.

Simvastatine:

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

Tacrolimus:

Il existe un risque d'augmentation du taux sanguin de tacrolimus lorsqu'il est co-administré avec de l'amlodipine. Afin d'éviter la toxicité du tacrolimus, l'administration d'amlodipine chez un patient traité avec tacrolimus nécessite une surveillance des taux sanguins de tacrolimus et un ajustement posologique du tacrolimus, le cas échéant.

Cible Mécanistique des Inhibiteurs de la Rapamycine (mTOR)

Les inhibiteurs de mTOR tels que le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus sont des substrats du CYP3A. L'amlodipine est un inhibiteur faible du CYP3A. En cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs de mTOR, l'amlodipine peut augmenter l'exposition de ces inhibiteurs mTOR.

PI_Text085288 4	- Updated:	Page 9 of 26
--------------------	------------	--------------

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

Ciclosporine:

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse (voir rubrique 4.3)

Il n'y a pas de données concernant l'utilisation d'Olmesartan/Amlodipine Krka chez la femme enceinte. Les études de toxicité sur la reproduction chez l'animal n'ont pas été réalisées avec Olmesartan/Amlodipine Krka.

Olmésartan médoxomil (principe actif d'Olmesartan/Amlodipine Krka)

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'antagonistes de l'angiotensine II est contre-indiquée pendant les 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de tératogénicité après exposition aux IEC au 1er trimestre de grossesse ne permettent pas de conclure; cependant une petite augmentation du risque ne peut être exclue.

Bien qu'il n'existe aucune donnée épidémiologique contrôlée sur le risque avec les antagonistes de l'angiotensine II, des risques similaires peuvent exister dans cette classe de médicaments. Les patientes qui envisagent une grossesse doivent passer à des traitements antihypertenseurs alternatifs ayant un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse, à moins que la poursuite du traitement par un antagoniste de l'angiotensine II soit considérée comme essentielle. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par un antagoniste de l'angiotensine II doit être arrêté immédiatement, et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être démarré.

Chez l'homme, une exposition aux antagonistes de l'angiotensine II au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie (voir rubrique 5.3)).

En cas d'exposition aux antagonistes de l'angiotensine II à partir du 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nourrissons de mères traitées par antagoniste de l'angiotensine II doivent être étroitement surveillés en raison de risque d'hypotension(voir rubrique 4.3 et 4.4).

Amlodipine (principe actif d'Olmesartan/Amlodipine Krka)

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

Par conséquent, Olmesartan/Amlodipine Krka n'est pas recommandé au le premier trimestre de la grossesse et contre-indiqué au deuxième et troisième trimestre de la grossesse (Voir rubrique 4.3 et

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

4.4).

Allaitement

L'olmésartan est excrété dans le lait des rates qui allaitent. Cependant, on ne sait pas si l'olmésartan est excrété dans le lait maternel humain. L'amlodipine est excrétée dans le lait maternel. La proportion de la dose maternelle reçue par le nourrisson a été estimée avec une fourchette interquartile de 3 à 7%, avec un maximum de 15%. L'effet de l'amlodipine sur les nourrissons est inconnu.

Etant donné qu'aucune information n'est disponible concernant l'usage d'olmésartan et amlodipine pendant l'allaitement, Olmesartan/Amlodipine Krka n'est pas recommandé et il est préférable de donner des traitements alternatifs avec des profils de sécurité mieux établis durant l'allaitement, et certainement lors de l'allaitement d'un nouveau-né ou prématuré.

Fertilité

Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fécondité. 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

Olmésartan/Amlodipine Krka peut avoir une influence mineure ou modérée sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines.

Lors de la conduite des véhicules ou des machines d'exploitation, il faut tenir compte du fait que des étourdissements, des maux de tête, de la fatigue ou des nausées peuvent occasionnellement se produire lors d'un traitement antihypertenseur, ce qui peut nuire à la capacité de réagir. La prudence est recommandée surtout au début du traitement.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement par olmésartan/amlodipine sont des œdèmes périphériques (11,3%), des céphalées (5,3%) et des sensations vertigineuses (4,5%).

Les effets indésirables observés sous olmésartan/amlodipine dans les essais cliniques, les études de tolérance après l'autorisation de mise sur le marché et les notifications spontanées sont résumés dans le tableau ci-dessous, de même que les effets indésirables rapportés avec l'un des composants, l'olmésartan médoxomil et l'amlodipine, compte tenu des profils de sécurité connus de ces substances.

Les définitions suivantes ont été utilisées dans le but de classifier la fréquence des effets indésirables:

Très fréquents ($\geq 1/10$)

Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

Rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)

Très rares ($< 1/10\ 000$)

Fréquence inconnue (ne peut pas être estimée avec les données disponibles)

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence		
		Association olmésartan médoxomil/	Olmésartan médoxomil	Amlodipine

PI_Text085288 4	- Updated:	Page 11 of 26
--------------------	------------	---------------

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

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

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

				poitrine)
	Arythmies (y compris bradycardies, tachycardies ventriculaires et fibrillations auriculaires)			Peu fréquent
	Infarctus du myocarde			Très rare
	Palpitations	Peu fréquent		Fréquent
	Tachycardie	Peu fréquent		
Affections vasculaires	Hypotension	Peu fréquent	Rare	Peu fréquent
	Hypotension orthostatique	Peu fréquent		
	Bouffées congestives	Rare		Fréquent
	Vascularite			Très rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchite		Fréquent	
	Toux	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
	Dyspnée	Peu fréquent		Fréquent
	Pharyngite		Fréquent	
	Rhinite		Fréquent	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales		Fréquent	Fréquent
	Modification du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation)			Fréquent
	Constipation	Peu fréquent		
	Diarrhée	Peu fréquent	Fréquent	
	Sécheresse de la bouche	Peu fréquent		Peu fréquent
	Dyspepsie	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
	Gastrite			Très rare
	Gastroentérite		Fréquent	
	Hyperplasie gingivale			Très rare
	Nausées	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
	Pancréatite			Très rare
	Douleurs épigastriques	Peu fréquent		
	Vomissements	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
	Angioedème intestinal		Rare	
	Entéropathie ressemblant à sprue (voir rubrique 4.4)		Très rare	
Affections hépatobiliaires	Augmentation des enzymes hépatiques		Fréquent	Très rare (associée la plupart du temps à une cholestase)
	Hépatite			Très rare
	Jaunisse			Très rare
	Hépatite auto-immune*		Fréquence inconnue	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie			Peu fréquent
	Œdème angioneurotique		Rare	Très rare
	Dermatite allergique		Peu fréquent	

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

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

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

	Léthargie		Rare	
	Malaise		Peu fréquent	Peu fréquent
	Cedème	Fréquent		Très fréquents
	Douleurs		Fréquent	Peu fréquent
	Cedème périphérique	Fréquent	Fréquent	
	Cedème prenant le godet	Fréquent		
Investigations	Hypercréatininémie	Peu fréquent	Rare	
	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine		Fréquent	
	Hypokaliémie	Peu fréquent		
	Augmentation de l'urée sanguine		Fréquent	
	Hyperuricémie	Peu fréquent		
	Augmentation des gamma-GT	Peu fréquent		
	Perte de poids			Peu fréquent
	Prise de poids			Peu fréquent

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Il n'y a pas de données concernant le surdosage avec olmésartan/amlodipine.

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

Un surdosage avec l'amlodipine pourrait entraîner une importante vasodilatation périphérique avec une hypotension prononcée et, peut-être, une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique prononcée et probablement prolongée pouvant aller jusqu'à un choc fatal, a été rapportée.

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

Traitement

En cas d'ingestion récente, un lavage gastrique peut être considéré. L'administration de charbon activé

PI_Text085288 4	- Updated:	Page 15 of 26
--------------------	------------	---------------

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

à des sujets sains immédiatement après l'ingestion d'amlodipine ou dans les 2 heures qui ont suivi, a diminué de manière significative l'absorption de l'amlodipine.

En cas d'hypotension cliniquement significative due à un surdosage avec olmésartan/amlodipine, il faut instituer un traitement de soutien cardiovasculaire actif, avec une surveillance étroite de la fonction cardiaque et pulmonaire, surélever les extrémités et contrôler la volémie et la diurèse. Un vasoconstricteur peut être utilisé pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à condition qu'il n'y ait pas de contre-indication à son utilisation. Le gluconate de calcium administré par voie intraveineuse peut être utile pour inverser les effets du blocage des canaux calciques.

Puisque l'amlodipine se fixe fortement aux protéines plasmatiques, il est peu probable que l'amlodipine puisse être éliminée par hémodialyse. Aucune donnée n'est disponible quant à l'élimination de l'olmésartan par dialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: agents agissant sur le système rénine-angiotensine, bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) et bloqueurs des canaux calciques, code ATC: C09DB02

Mécanisme d'action

Olmésartan/amlodipine associe un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, l'olmésartan médoxomil, et d'un inhibiteur calcique, le bésilate d'amlodipine. L'association de ces substances actives a un effet antihypertenseur synergique, diminuant la pression artérielle de manière plus importante que chacun des composants administré seul.

Efficacité et sécurité clinique

Combinaison à dose fixe olmésartan/amlodipine

Dans un essai factoriel en double aveugle, randomisée, contrôlé versus placebo, incluant 1940 patients (71% d'origine caucasienne et 29% d'origine non caucasienne) pendant 8 semaines, le traitement par les différents dosages de Olmésartan/amlodipine a entraîné des réductions significativement plus élevées de la pression artérielle diastolique et systolique par rapport aux monothérapies respectives des composants. La réduction moyenne de la pression artérielle systolique/diastolique a été dose-dépendante: -24/-14 mmHg (association à 20 mg/5 mg), -25/-16 mmHg (association à 40 mg/5 mg) et -30/-19 mmHg (association à 40 mg/10 mg).

Olmésartan/amlodipine 40 mg/5 mg a entraîné une réduction supplémentaire de la pression artérielle systolique/diastolique en position assise de 2,5/1,7 mmHg par rapport à Olmésartan/amlodipine 20 mg/5 mg. De même, Olmésartan/amlodipine 40 mg/10 mg a entraîné une réduction supplémentaire de la pression artérielle systolique/diastolique en position assise de 4,7/3,5 mmHg par rapport à Olmésartan/amlodipine 40 mg/5 mg.

La proportion de patients atteignant les valeurs cibles de pressions artérielles systolique et diastolique (< 140/90 mmHg chez les patients non diabétiques et < 130/80 mmHg chez les patients diabétiques) a été respectivement de 42,5%, 51,0% et 49,1% pour Olmésartan/amlodipine 20 mg/5 mg, pour Olmésartan/amlodipine 40 mg/5 mg et pour Olmésartan/amlodipine 40 mg/10 mg.

PI_Text085288 4	- Updated:	Page 16 of 26
--------------------	------------	---------------

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

L'effet antihypertenseur d'Olmésartan/amlodipine a généralement été obtenu dans la majorité des cas dans les 2 premières semaines du traitement.

Un deuxième essai en double aveugle, randomisée, contrôlé versus placebo, a évalué l'efficacité de l'ajout d'amlodipine chez des patients d'origine caucasienne dont la pression artérielle était insuffisamment contrôlée sous olmésartan médoxomil 20mg en monothérapie pendant 8 semaines.

Chez les patients qui ont continué à recevoir 20mg d'olmésartan médoxomil seul, la pression artérielle systolique/diastolique a été réduite de -10,6/-7,8 mmHg après 8 semaines supplémentaires de traitement. L'addition d'amlodipine 5 mg pendant 8 semaines a entraîné une réduction de la pression artérielle systolique/diastolique de -16,2/-10,6 mmHg (p=0,0006).

La proportion de patients atteignant les valeurs cibles de pression artérielle (< 140/90 mmHg chez les patients non diabétiques et < 130/80 mmHg chez les patients diabétiques) était de 44,5% avec l'association 20 mg/5 mg versus 28,5% avec l'olmésartan médoxomil 20 mg seul.

Un essai supplémentaire a évalué l'addition de différentes doses d'olmésartan médoxomil chez des patients d'origine caucasienne dont la pression artérielle était insuffisamment contrôlée sous amlodipine 5mg en monothérapie pendant 8 semaines.

Chez les patients qui ont continué à recevoir 5mg d'amlodipine seul, la pression artérielle systolique/diastolique a été réduite de -9,9/-5,7 mmHg après 8 semaines supplémentaires. L'addition d'olmésartan médoxomil 20 mg a entraîné une réduction de la pression artérielle systolique/diastolique de -15,3/-9,3 mmHg et l'addition d'olmésartan médoxomil 40 mg a entraîné une réduction de la pression artérielle systolique/diastolique de -16,7/-9,5 mmHg (p < 0,0001).

Les proportions de patients atteignant les valeurs cibles de pression artérielle (< 140/90 mmHg chez les patients non diabétiques et < 130/80 mmHg chez les patients diabétiques) ont été de 29,9% dans le groupe qui a continué à recevoir l'amlodipine 5mg seule, 53,5% avec Olmésartan/amlodipine 20 mg/5 mg et 50,5% avec Olmésartan/amlodipine 40 mg/5 mg.

Aucune donnée randomisée comparant, chez les patients hypertendus non contrôlés, l'utilisation de doses moyennes de Olmésartan/amlodipine versus des doses croissantes jusqu'à la dose maximale d'amlodipine ou d'olmésartan en monothérapie n'est disponible.

Ces 3 essais ont confirmé que la baisse de la pression artérielle induite par Olmésartan/amlodipine administré une fois par jour s'est maintenue sur 24h, avec des ratios vallée-pic de 71% à 82% pour les réponses systoliques et diastoliques et l'efficacité sur 24h a été confirmée par une surveillance de la pression artérielle ambulatoire.

L'effet antihypertenseur d'Olmésartan/amlodipine est identique quel que soit l'âge et le sexe, et que les patients soient ou non diabétiques.

Dans 2 extensions d'essais en ouvert et non randomisés, le maintien de l'efficacité d'Olmésartan/amlodipine 40 mg/5 mg a été démontré à un an chez 49 à 67% des patients.

Olmésartan médoxomil (principe actif d'Olmésartan/Amlodipine Krka)

L'olmésartan médoxomil, composant d'Olmésartan/Amlodipine Krka, est un antagoniste sélectif des récepteurs de type 1 (AT1) de l'angiotensine II. L'olmésartan médoxomil est rapidement transformé en métabolite pharmacologiquement actif, l'olmésartan. L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone. Elle joue un rôle important dans la

PI_Text085288 4	- Updated:	Page 17 of 26
--------------------	------------	---------------

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

physiopathologie de l'hypertension. Les effets de l'angiotensine II sont la vasoconstriction, la stimulation de la synthèse et de la libération de l'aldostérone, la stimulation cardiaque et la réabsorption rénale du sodium. L'olmesartan bloque les effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II et ceux liés à la sécrétion de l'aldostérone en bloquant sa fixation sur les récepteurs AT1 présents au niveau des tissus tels que les muscles lisses vasculaires et des glandes surrénales. Cet effet est indépendant de l'origine ou de la voie de synthèse de l'angiotensine II. L'antagonisme sélectif des récepteurs de l'angiotensine II (AT1) par l'olmesartan entraîne une augmentation des taux plasmatiques de rénine et des concentrations d'angiotensine I et II, ainsi qu'une diminution des concentrations plasmatiques de l'aldostérone.

Chez les patients hypertendus, l'olmesartan médoxomil provoque une diminution dose-dépendante et durable de la pression artérielle. Aucun effet hypotenseur lié à la première dose, ni de tachyphylaxie en cas d'administration prolongée n'a été décrit. Aucun effet rebond lors de l'arrêt brutal de traitement n'a été observé.

Chez des patients hypertendus, l'administration d'une dose quotidienne d'olmesartan médoxomil entraîne une diminution progressive et efficace de la pression artérielle sur 24 heures. A dose journalière totale équivalente, l'administration en 1 ou 2 prises entraîne la même diminution de la pression artérielle. Lors d'un traitement continu, la diminution maximale de la pression artérielle est obtenue 8 semaines après le début du traitement, bien qu'une baisse significative de la pression artérielle soit déjà observée après 2 semaines de traitement.

L'effet de l'olmesartan médoxomil sur la mortalité et la morbidité n'est pas encore connu.

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

Pour l'objectif principal, l'étude a démontré une diminution significative du risque durant le début de la microalbuminurie, en faveur d'olmesartan. Après l'adaptation des différences de la PA, cette diminution du risque n'était plus statistiquement significative. 8,2% (178 sur 2.160) de patients dans le groupe olmesartan et 9,8% (210 sur 2.139) dans le groupe placebo ont développé une microalbuminurie.

Pour les critères secondaires, les incidents cardiovasculaires apparaissaient chez 96 patients (4,3%) avec olmesartan et chez 94 patients (4,2%) avec placebo. Le taux de mortalité cardiovasculaire était plus élevée avec olmesartan comparé au traitement placebo (15 patients (0,7%) vs. 3 patients (0,1%)), malgré les taux similaires pour les AVC non mortel (14 patients (0,6%) vs. 8 patients (0,4%)), infarctus du myocarde non mortel (17 patients (0,8%) vs. 26 patients (1,2%)) et la mortalité non-cardiovasculaire (11 patients (0,5%) vs. 12 patients (0,5%)). La mortalité globale avec olmesartan avait augmenté numériquement (26 patients (1,2%) vs. 15 patients (0,7%)), qui s'explique principalement par un nombre élevé d'accidents cardiovasculaires mortels.

L'Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial" (ORIENT) a examiné les effets d'olmesartan sur les résultats rénaux et cardiovasculaires chez 577 patients randomisés Japonnais et Chinois diabétique de type 2 avec une néphropathie avérée. Durant un suivi médian de 3,1 années, les patients ont reçu soit olmesartan soit placebo en plus des autres antihypertenseurs incluant les inhibiteurs de l'ECA.

Le critère principal d'évaluation combiné (à temps avant le premier événement du doublement de la

PI_Text085288 4	- Updated:	Page 18 of 26
--------------------	------------	---------------

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

créatinine sérique, maladie rénale en phase terminale, décès de toutes causes confondues) est survenu chez 116 patients dans le groupe d'olmésartan (41,1%) et 129 patients dans le groupe placebo (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75 à 1,24); p=0,791).

Le paramètre secondaire d'évaluation cardiovasculaire composite est survenu chez 40 patients traités avec olmésartan (14,2%) et 53 patients traités par placebo (18,7%). Ce paramètre d'évaluation cardiovasculaire composite inclue les décès cardiovasculaires chez 10 patients (3,5%) recevant olmésartan versus 3 patients (1,1%) recevant du placebo, toutes mortalités confondues 19 patients (6,7%) versus 20 patients (7,0%), AVC non-mortel 8 patients (2,8%) versus 11 patients (3,9%) et infarctus du myocarde non-mortel 3 patients (1,1%) versus 7 patients (2,5%), respectivement.

Amlodipine (principe actif de Olmesartan/Amlodipine Krka)

L'amlodipine, composant d'Olmesartan/Amlodipine Krka, est un inhibiteur calcique qui inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium empruntant les canaux potentiel-dépendants de type L dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Les données expérimentales indiquent que l'amlodipine se lie à la fois aux sites de fixation des dihydropyridines et des non dihydropyridines. L'amlodipine a un effet relativement sélectif au niveau des vaisseaux, avec un effet plus important sur les cellules musculaires lisses vasculaires que sur les cellules musculaires cardiaques. L'effet antihypertenseur de l'amlodipine résulte d'un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire, ce qui entraîne une diminution des résistances périphériques et, donc, de la pression artérielle.

Chez les patients hypertendus, l'amlodipine provoque une diminution dose-dépendante et durable de la pression artérielle. Aucun effet hypotenseur lié à la première dose, ni de tachyphylaxie en cas d'administration prolongée n'a été décrit. Aucun effet rebond lors de l'arrêt brutal du traitement n'a été observé.

Après l'administration de doses thérapeutiques à des patients hypertendus, l'amlodipine entraîne une réduction efficace de la pression artérielle en position couchée, assis ou debout. Une utilisation au long cours de l'amlodipine ne s'accompagne pas de modification significative de la fréquence cardiaque ou des taux plasmatiques de catécholamines. Chez les patients hypertendus avec une fonction rénale normale, des doses thérapeutiques d'amlodipine ont diminué les résistances vasculaires rénales et augmentent le taux de filtration glomérulaire ainsi que le flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration ou de la protéinurie.

Dans les études hémodynamiques chez des patients ayant une insuffisance cardiaque et dans les essais cliniques basés sur des tests d'effort chez des patients ayant une insuffisance cardiaque de 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, de fraction d'éjection du ventricule gauche, et par des signes cliniques et des symptômes.

Une étude contrôlée versus placebo (PRAISE) conçue pour évaluer les patients atteints d'insuffisance cardiaque de type III à IV selon la classification de la NYHA, recevant de la digoxine, des diurétiques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, a montré que l'amlodipine n'a pas entraîné d'augmentation du risque de mortalité ou des risques combinés de mortalité et de morbidité chez les patients insuffisants cardiaques.

Dans une étude de suivi, à long terme, contrôlée versus placebo (PRAISE-2) évaluant l'amlodipine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de stade III à IV selon la classification de la NYHA sans symptômes cliniques ni observations objectives évocatrices d'une atteinte ischémique sous-jacente, traités par des doses stables d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de digitaliques et de diurétiques, l'amlodipine n'a pas eu d'effet sur la mortalité totale ou cardiovasculaire. Dans cette même population, l'amlodipine a été associée à une augmentation des cas

PI_Text085288 4	- Updated:	Page 19 of 26
--------------------	------------	---------------

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

rapportés d'œdème pulmonaire, bien que la différence de l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ne soit pas significative comparée au placebo.

Etude sur les traitements dans la prévention des crises cardiaques (ALLHAT)

Une étude de morbi-mortalité, randomisée, en double aveugle sur la prévention des crises cardiaques par les traitements antihypertenseurs et antidyslipidémiques (ALLHAT) a été réalisée afin de comparer les traitements médicamenteux les plus récents: l'amlodipine (inhibiteur calcique) 2,5 à 10 mg/jour ou le lisinopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) 10 à 40 mg/jour comme traitements de première intention en comparaison au diurétique thiazidique, la chlorthalidone 12,5 à 25 mg/jour dans l'hypertension légère à modérée.

Un total de 33357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis en moyenne pendant 4,9 années. Les patients avaient au moins un autre facteur de risque de maladie coronarienne, notamment: antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (> 6 mois précédent l'inclusion) ou documentation d'autre maladie cardiovasculaire athérosclerotique (globalement 51,5%), diabète de type 2 (36,1%), HDL-cholestérol <35 mg/dL (11,6%), hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiogramme ou échocardiographie (20,9%), tabagisme en cours (21,9%).

Le critère principal d'évaluation était un critère composite regroupant les maladies coronariennes fatales ou les infarctus du myocarde non-fatals. Il n'y a pas eu de différence significative sur le critère principal entre le traitement à base d'amlodipine et le traitement à base de chlorthalidone: RR 0,98 IC 95% [0,90-1,07] p=0,65. Parmi les critères secondaires, l'incidence d'une insuffisance cardiaque (élément d'un critère cardiovasculaire combiné) a été significativement supérieure dans le groupe sous amlodipine par rapport au groupe sous chlorthalidone (10,2% versus 7,7%, RR 1,38, IC 95% [1,25-1,52] p<0,001). Cependant, il n'y a pas eu de différence significative de la mortalité toutes causes confondues entre le traitement à base d'amlodipine et le traitement à base de chlorthalidone (RR 0,96 IC 95% [0,89-1,02] p=0,20).

Information additionnelle:

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance

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

rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Combinaison à dose fixe olmésartan/amlodipine

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

Olmésartan médoxomil (principe actif d'Olmesartan/Amlodipine Krka)

Absorption et distribution:

L'olmésartan médoxomil est une prodrogue. Au cours de l'absorption par le tractus gastro-intestinal, l'olmésartan médoxomil est rapidement transformé par les estérases de la muqueuse intestinale et de la veine porte en métabolite pharmacologiquement actif, l'olmésartan. Aucune trace d'olmésartan médoxomil sous forme inchangée ou de son résidu médoxomil latéral n'a été décelée dans le plasma ou les selles. La biodisponibilité moyenne absolue d'un comprimé d'olmésartan est de 25,6%.

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

L'alimentation modifiant peu la biodisponibilité de l'olmésartan, celui-ci peut être administré aussi bien au cours qu'en dehors des repas.

Le sexe des patients ne modifie pas de manière cliniquement significative la pharmacocinétique de l'olmésartan.

L'olmésartan se fixe fortement aux protéines plasmatiques (99,7%). Cependant, la significativité clinique des interactions compétitives entre l'olmésartan et les autres médicaments à forte liaison aux protéines plasmatiques administrés simultanément est faible, comme le confirme l'absence d'interaction cliniquement significative entre l'olmésartan et la warfarine. La fixation d'olmésartan aux cellules sanguines est négligeable. Après administration par voie intraveineuse, le volume de distribution moyen est faible (16 -29 l).

Biotransformation et élimination:

La clairance plasmatique totale de 1,3 l/h (CV 19 %) est relativement lente par rapport au flux sanguin hépatique (90 l/h). Après administration orale unique d'olmésartan médoxomil radiomarqué ^{14}C , 10 à 16% de la radioactivité sont excrétés dans les urines (en majorité dans les 24 heures suivant l'administration), le reste étant excrété dans les selles. Sur la base d'une disponibilité systémique de 25,6%, il peut être calculé que l'olmésartan absorbé est éliminé à la fois par voie rénale (40%) et par voie hépato-biliaire (60%). La totalité de la radioactivité mesurée peut être attribuée à l'olmésartan.

PI_Text085288 4	- Updated:	Page 21 of 26
--------------------	------------	---------------

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

Aucun autre métabolite n'a été détecté. Le cycle entéro-hépatique de l'olmésartan est minime. La majeure partie de l'olmésartan étant éliminée par les voies biliaires, son utilisation chez les patients présentant une obstruction des voies biliaires est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Après administration orale répétée, la demi-vie d'élimination de l'olmésartan est de 10 à 15 heures. L'état d'équilibre est atteint dès les premières doses et aucune accumulation n'a été observée après 14 jours de prises répétées. La clairance rénale est d'environ 0,5-0,7l/h; elle est indépendante de la dose.

Interactions médicamenteuses

Colesevelam, agent séquestrant de l'acide biliaire:

L'administration concomitante de 40 mg d'olmésartan médoxomil et de 3750 mg de colesevelam hydrochloride chez des sujets sains a démontré une diminution de 28% de la C_{max} et une diminution de 39% de l'ASC d'olmésartan.

Une diminution des effets, 4% et 15% de réduction de la C_{max} et de l'ASC respectivement, ont été observés lorsqu'olmésartan médoxomil a été administré 4 heures avant colesevelam hydrochloride. La demi-vie d'élimination d'olmésartan a été réduite de 50 – 52% indépendamment de l'administration concomitante ou préalable de 4heures à celle du colesevelam hydrochloride (voir rubrique 4.5).

Amlodipine (principe actif d'Olmesartan/Amlodipine Krka):

Absorption et distribution:

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

La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas affectée par la prise d'aliments.

Biotransformation et élimination:

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

Olmesartan médoxomil et amlodipine (principes actifs d'Olmesartan/Amlodipine Krka):

Populations particulières

Population pédiatrique (moins de 18 ans):

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez l'enfant et l'adolescent.

Personnes âgées (65 ans et plus):

Chez les patients hypertendus, à l'état d'équilibre, l'aire sous la courbe (AUC) est augmentée de 35% chez les personnes âgées (65 à 75 ans) et de 44% chez les personnes très âgées (≥ 75 ans) par rapport aux sujets plus jeunes (voir rubrique 4.2). Cette augmentation pourrait en partie être corrélée à la diminution moyenne de la fonction rénale chez cette catégorie de patients. La posologie recommandée chez les personnes âgées est, cependant, la même, bien qu'il convienne d'être prudent en cas d'augmentation de dose.

Le temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale d'amlodipine est similaire chez les

PI_Text085288 4	- Updated:	Page 22 of 26
--------------------	------------	---------------

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

personnes âgées et chez les patients plus jeunes. La clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, avec en conséquence des augmentations de l'AUC et de la demi-vie d'élimination chez les personnes âgées. Des augmentations de l'AUC et de la demi-vie d'élimination chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive étaient observées comme attendues dans le groupe de personnes âgées de cette étude (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale:

Chez les patients insuffisants rénaux, l'AUC de l'olmesartan à l'état d'équilibre est augmentée respectivement de 62%, 82% et 179% chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, par rapport aux volontaires sains (voir rubriques 4.2 et 4.4).

L'amlodipine est fortement métabolisée en métabolites inactifs. Dix pour cent de la substance active sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine. Les variations de la concentration plasmatique en amlodipine ne sont pas corrélées au degré d'insuffisance rénale. Chez ces patients, l'amlodipine peut être administrée à des doses normales. L'amlodipine n'est pas dialysable.

Insuffisance hépatique

Après administration orale unique, les valeurs de l'AUC d'olmesartan sont augmentées respectivement de 6% et 65% chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère et modérée par rapport aux volontaires sains. Deux heures après l'administration, la fraction libre d'olmesartan est respectivement de 0,26%, 0,34% et 0,41% chez les volontaires sains, les patients ayant une insuffisance hépatique légère et ceux ayant une insuffisance hépatique modérée. Après administration répétée chez des patients ayant une insuffisance hépatique modérée, l'AUC moyenne de l'olmesartan est encore augmentée de 65% par rapport aux volontaires sains. Les valeurs moyennes de C_{max} de l'olmesartan sont similaires chez les insuffisants hépatiques et chez les volontaires sains. L'olmesartan médoxomil n'a pas été évalué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Très peu de données cliniques sont disponibles concernant l'administration de l'amlodipine chez les patients ayant une insuffisance hépatique. La clairance de l'amlodipine est diminuée et la demi-vie est prolongée chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique, ce qui augmente l'AUC d'environ 40 à 60% (voir rubriques 4.2, 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Compte tenu du profil de toxicité non-clinique de chaque composé, aucune exacerbation de la toxicité de leur association n'est attendue; en effet, chacune des substances a des organes cibles différents, à savoir le rein pour l'olmesartan médoxomil et le cœur pour l'amlodipine.

Au cours d'une étude de toxicité chronique de 3 mois chez des rats recevant l'association olmesartan médoxomil/amlodipine, les modifications suivantes ont été observées: diminution du nombre de cellules de la lignée rouge et modifications rénales, les 2 pouvant être induits par l'olmesartan médoxomil: altérations au niveau des intestins (dilatation luminale et amincissement diffus de la muqueuse de l'iléon et du colon), des surrénales (hypertrophie des cellules glomérulaires corticales et vacuolisation des cellules fasciculaires corticales) et hypertrophie des canaux des glandes mammaires pouvant être induites par l'amlodipine. Ces modifications n'étaient ni augmentées par rapport à la toxicité individuelle précédemment rapportée et existante de chaque composant ni induites par une nouvelle toxicité et aucun effet toxicologiquement synergique n'a été observé.

Olmesartan médoxomil (principe actif d'Olmesartan/Amlodipine Krka):

Les études de toxicité chronique chez le rat et le chien ont montré que les effets de l'olmesartan médoxomil sont identiques à ceux observés avec les autres antagonistes des récepteurs AT1 et les IEC:

PI_Text085288 4	- Updated:	Page 23 of 26
--------------------	------------	---------------

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

augmentation du taux d'urée sanguine et de la créatinine; diminution de la masse cardiaque; diminution des cellules de la lignée rouge sanguine (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite); signes histologiques d'atteinte rénale (altérations régénératrices de l'épithélium rénal, épaissement de la membrane basale, dilatation des tubules). Ces effets indésirables provoqués par l'effet pharmacologique de l'olmesartan médoxomil, sont également survenus au cours des essais précliniques avec d'autres antagonistes des récepteurs AT1 et avec les IEC et peuvent être atténués par l'administration orale simultanée de chlorure de sodium. Dans ces deux espèces, une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique et une hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires rénales ont été observées. Ces modifications, caractéristiques d'un effet de classe des IEC et des autres antagonistes des récepteurs AT1, ne semblent pas avoir d'incidence clinique.

Comme pour les autres antagonistes des récepteurs AT1 des cultures cellulaires réalisées in vitro montrent que l'olmesartan augmente l'incidence des cassures chromosomiques. Aucun effet significatif n'a été observé in vivo à des doses orales très élevées allant jusqu'à 2000 mg/kg d'olmesartan. Les données de génotoxicité suggèrent que l'olmesartan n'a pas de potentiel génotoxique dans les conditions d'utilisation thérapeutique.

Aucun potentiel cancérigène n'a été mis en évidence chez le rat (étude de 2 ans) ni chez la souris (étude de 6 mois chez des souris transgéniques).

Les études de reproduction chez le rat n'ont pas montré d'effet sur la fertilité ni de signe de tératogénicité. Comme les autres antagonistes de l'angiotensine II, une diminution de la survie de la descendance ainsi qu'une dilatation pelvienne du rein ont été observées en fin de grossesse et pendant l'allaitement. Comme les autres antihypertenseurs, la toxicité est plus élevée chez la lapine que chez la rate gestante; cependant, aucun signe de foetotoxicité n'a été observé.

Amlodipine (principe actif d'Olmesartan/Amlodipine Krka):

Reprotoxicité:

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

Altération de la fécondité:

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

Pouvoirs cancérigène et mutagène:

Des rats et des souris traités par l'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0,5; 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, n'ont montré aucun signe de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris similaire et pour les rats deux fois* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m²) a été proche de la dose maximale tolérée pour la souris mais non pour le rat.

Des études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié au médicament que ce soit au niveau génique ou chromosomique.

PI_Text085288 4	- Updated:	Page 24 of 26
--------------------	------------	---------------

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

*Sur la base d'un patient pesant 50 kg

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu:

Cellulose microcristalline silicifiée
Amidon de maïs, pré-gélatinisé
Lactose monohydraté
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage pour 20 mg/5 mg comprimés pelliculés:

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc

Pelliculage pour 40 mg/5 mg comprimés pelliculés:

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc
Oxyde de fer, jaune (E172)

Pelliculage pour 40 mg/10 mg comprimés pelliculés:

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc
Oxyde de fer, jaune (E172)
Oxyde de fer, rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et l'humidité.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

PI_Text085288 4	- Updated:	Page 25 of 26
--------------------	------------	---------------

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

Plaquette (OPA/alu/PVC//alu): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimés pelliculés dans une boîte.
 Plaquette (OPA/alu/PVC//alu), packs de calendrier: 14, 28, 56 et 98 comprimés pelliculés dans une boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

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

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

Olmesartan/Amlodipine Krka 20 mg/5 mg comprimés pelliculés	BE515075
Olmesartan/Amlodipine Krka 40 mg/5 mg comprimés pelliculés	BE515084
Olmesartan/Amlodipine Krka 40 mg/10 mg comprimés pelliculés	BE515093

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

Date de première autorisation: 24/08/2017
 Date de la dernière autorisation: 11/01/2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 12/2025