

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Olmesartan/Amlodipine EG 20 mg/5 mg comprimés pelliculés:
Chaque comprimé pelliculé d'Olmesartan/Amlodipine EG contient 20 mg d'olmésartan médoxomil et 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine).
Olmesartan/Amlodipine EG 40 mg/5 mg comprimés pelliculés:
Chaque comprimé pelliculé d'Olmesartan/Amlodipine EG contient 40 mg d'olmésartan médoxomil et 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine).
Olmesartan/Amlodipine EG 40 mg/10 mg comprimés pelliculés:
Chaque comprimé pelliculé d'Olmesartan/Amlodipine EG contient 40 mg d'olmésartan médoxomil et 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine).

Excipient(s) à effet notoire:

Un comprimé pelliculé d'Olmesartan/Amlodipine EG 20 mg/5 mg contient 31,22 mg de lactose monohydraté.
Un comprimé pelliculé d'Olmesartan/Amlodipine EG 40 mg/5 mg contient 69,37 mg de lactose monohydraté.
Un comprimé pelliculé d'Olmesartan/Amlodipine EG 40 mg/10 mg contient 62,43 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Olmesartan/Amlodipine EG 20 mg/5 mg comprimés pelliculés:
Comprimés pelliculés blancs, ronds et biconvexes.
Olmesartan/Amlodipine EG 40 mg/5 mg comprimés pelliculés:
Comprimés pelliculés de couleur blanche jaunâtre, ronds et biconvexes.
Olmesartan/Amlodipine EG 40 mg/10 mg comprimés pelliculés:
Comprimés pelliculés de couleur rouge brunâtre, ronds et biconvexes.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

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

Olmesartan/Amlodipine EG 20 mg/5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas contrôlée de manière adéquate par olmésartan médoxomil 20 mg ou par amlodipine 5 mg en monothérapie.

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

Olmesartan/Amlodipine EG 40 mg/10 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas contrôlée de manière adéquate par Olmesartan/Amlodipine EG 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. S'il est cliniquement justifié, le passage direct de la monothérapie à l'association à dose fixe peut être envisagé.

Pour des raisons de commodité, les patients qui prennent l'olmésartan médoxomil et l'amlodipine sous la forme de comprimés séparés peuvent prendre à la place l'association Olmesartan/Amlodipine EG comprimés contenant les mêmes doses de ces deux composants.

Olmesartan/Amlodipine EG peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Patients âgés (65 ans ou plus)

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

Si une augmentation 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 atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 20 et 60 ml/min.), la dose maximale d'olmésartan médoxomil est de 20 mg d'olmésartan médoxomil une fois par jour, en raison de l'expérience limitée des posologies plus élevées dans ce groupe de patients. L'utilisation d'Olmesartan/Amlodipine EG n'est pas recommandée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Il est conseillé de surveiller les taux de potassium et de créatinine chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée.

Insuffisance hépatique

Olmesartan/Amlodipine EG doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, on recommande une dose initiale de 10 mg d'olmésartan médoxomil une fois par jour, sans dépasser la dose maximale de 20 mg une fois par jour. Une surveillance étroite de la tension artérielle et de la fonction rénale est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique qui reçoivent déjà des diurétiques et/ou d'autres antihypertenseurs. On ne dispose d'aucune expérience avec l'olmésartan médoxomil chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Comme pour tout antagoniste du calcium, la demi-vie de l'amlopidine 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 EG doit être administré avec précaution chez ces patients. La pharmacocinétique de l'amlopidine n'a pas été étudiée en cas d'insuffisance hépatique sévère. L'amlopidine 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 EG chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'association olmesartan/amlopidine chez les enfants et les adolescents en dessous 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 (p. ex. un verre d'eau). Le comprimé ne doit pas être mâché et doit être pris à la même heure chaque jour.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives, aux dérivés de la dihydropyridine ou à l'un des excipients mentionnés 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'utilisation concomitante d'olmesartan/amlopidine 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'amlopidine, Olmesartan/Amlodipine EG est également contre-indiqué chez les patients présentant:

- Une hypotension sévère.
- Un choc (y compris choc cardiogénique).
- Une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (p. ex.: sténose aortique de haut grade).
- 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 suite à un traitement diurétique intensif, une alimentation hyposodée, une diarrhée ou des vomissements; ce trouble survient plus particulièrement après la première dose. Il est recommandé de corriger cette hypotension avant l'administration d'olmesartan/amlopidine 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 (p. ex. 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 d'autres médicaments qui affectent ce système, comme des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, a été associé à des cas d'hypotension aiguë, d'hyperazotémie, d'oligurie ou, plus rarement, à des cas d'insuffisance rénale aiguë.

Hypertension rénovasculaire

Il existe un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale lorsque 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

Lorsque l'association olméstartan/amlodipine est utilisée chez des patients présentant une altération de la fonction rénale, il est recommandé de contrôler régulièrement les taux sériques de potassium et de créatinine. L'utilisation de l'association olméstartan/amlodipine n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min) (voir rubriques 4.2 et 5.2). On ne dispose d'aucune donnée concernant l'administration d'olméstartan/amlodipine à des patients ayant subi une transplantation rénale récente ou atteints d'insuffisance rénale terminale (p. ex. patients dont la clairance de la créatinine est < 12 ml/min.).

Double inhibition 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). Par conséquent, le double blocage du SRAA par l'association d'IECA, d'ARA II ou d'aliskirène n'est 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 pression 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'olméstartan médoxomil est augmentée chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). Des précautions doivent être prises lors de l'administration d'olméstartan/amlodipine chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, la dose d'olméstartan 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 et utilisée avec précaution, à la fois lors du traitement initial et en cas d'une augmentation de dose. L'utilisation d'olméstartan/amlodipine 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 IECA, une hyperkaliémie peut survenir au cours du traitement, en particulier en cas 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.

L'utilisation concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques d'épargne potassique, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux sériques de potassium (héparine, etc.) s'effectuera avec précaution et s'accompagnera d'un contrôle fréquent de la kaliémie.

Lithium

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

Sténose des valves aortique ou mitrale; cardiomyopathie hypertrophique obstructive

En raison de la présence d'amlodipine dans Olmesartan/Amlodipine EG, comme avec tous 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'olméstartan/amlodipine est donc déconseillée chez ces patients.

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 (ECA) 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 souffrant d'insuffisance cardiaque doivent être traités avec prudence. Lors d'une étude à long terme contrôlée contre placebo, menée avec l'amlodipine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (type III et IV selon la classification NYHA), l'incidence des cas rapportés d'œdème pulmonaire était plus élevée dans le groupe amlodipine que dans le groupe placebo (voir rubrique 5.1). Les antagonistes du calcium, dont l'amlodipine, doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, car ils peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires et la mortalité.

Entéropathie ressemblant 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).

Angioedème intestinal

Des angioedèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II y compris l'olmesartan (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angioedème intestinal est diagnostiqué, l'olmesartan 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'effet hypotenseur de l'association l'olméstartan/amlodipine est légèrement moins élevé chez les patients noirs que dans d'autres groupes de la population, peut-être en raison d'une prévalence plus élevée de faibles taux de rénine chez la population noire hypertendue.

Patients âgés

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

Grossesse

Aucun traitement par antagonistes de l'angiotensine II ne doit être instauré durant la grossesse. À moins que la poursuite du traitement par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ne soit considérée indispensable, les patientes envisageant une grossesse doivent recevoir d'autres traitements antihypertenseurs dont le profil de sécurité pendant la grossesse est établi. Si une grossesse est diagnostiquée, le traitement par antagonistes de l'angiotensine II sera interrompu immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Autres

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.

Ce médicament contient du lactose

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

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

Interactions potentielles liées à l'association olméstartan/amlodipine

A prendre en compte en cas d'utilisation concomitante

Autres agents antihypertenseurs

L'effet antihypertenseur d'olméstartan/amlodipine peut être renforcé par l'utilisation concomitante d'autres médicaments antihypertenseurs (p. ex. alpha-bloquants, diurétiques).

Interactions potentielles liées au composant olméstartan médoxomil d'Olmésartan/Amlodipine EG:

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 les taux de potassium

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 olméstartan/amlodipine, il est conseillé de surveiller les taux sériques de potassium.

Lithium

Des élévations réversibles des concentrations sériques de lithium et une 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. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'olméstartan/amlodipine et de lithium est déconseillée (voir rubrique 4.4). Si cette association s'avère nécessaire, il est recommandé de surveiller attentivement les taux sériques de lithium.

Utilisation concomitante exigeant la prudence

Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), incluant les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et les AINS non sélectifs:

Lorsqu'on administre simultanément des antagonistes de l'angiotensine II et des AINS, une atténuation de l'effet antihypertenseur peut survenir. De plus, l'utilisation concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS peut augmenter le risque de détérioration de la fonction rénale et induire une augmentation des taux sériques de potassium. Il est donc recommandé de surveiller la fonction rénale au début d'un tel traitement combiné et d'assurer une hydratation adéquate du patient.

Colésévélam, agent chélateur des acides biliaires

L'administration concomitante de chlorhydrate de colésévélam, un chélateur des acides biliaires, réduit l'exposition systémique et la concentration plasmatique maximale de l'olméstartan, et réduit également sa demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$). L'administration d'olméstartan 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).

Informations supplémentaires

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 au composant amlodipine d'Olmésartan/Amlodipine EG

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 manifestations cliniques de ces variations pharmacocinétiques peuvent être plus prononcées chez les patients âgés. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourraient s'avérer nécessaires.

La clarithromycine est un inhibiteur du cytochrome CYP3A4. Il existe un risque accru d'hypotension chez les patients qui reçoivent un traitement combiné par clarithromycine et amlodipine. Une observation étroite des patients est recommandée lorsque l'amlodipine est co-administrée avec la clarithromycine.

Inducteurs du CYP3A4

Lors de la co-administration d'inducteurs connus du CYP3A4, la concentration plasmatique d'amlodipine peut varier. Par conséquent, la pression artérielle doit être surveillée et une adaptation posologique doit être envisagée pendant et après la prise concomitante d'un médicament, en particulier avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, millepertuis [*hypericum perforatum*]).

L'administration 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 avec l'amlodipine, mais le mécanisme pharmacocinétique de cette interaction n'est pas entièrement élucidé. 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 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.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse (voir rubrique 4.3)

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'association olmésartan/amlodipine chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été effectuée chez l'animal avec olmésartan/amlodipine.

Olmésartan médoxomil (substance active d'Olmésartan/Amlodipine EG)

L'utilisation d'antagonistes 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 données épidémiologiques se rapportant au risque de tératogénicité lié 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. Il n'existe aucune donnée épidémiologique contrôlée sur le risque lié aux antagonistes de l'angiotensine II, mais il est possible que cette classe de médicaments entraîne des risques similaires. A moins que la poursuite du traitement par un antagoniste de l'angiotensine II ne soit jugée indispensable, les patientes qui prévoient une grossesse doivent changer de traitement et opter pour d'autres antihypertenseurs présentant un profil de sécurité établi chez la femme enceinte. Si une grossesse est diagnostiquée, le traitement par antagonistes de l'angiotensine II sera interrompu immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera instauré.

Il est établi que l'exposition aux antagonistes de l'angiotensine II au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse induit une fœtotoxicité chez l'être humain (réduction de la fonction rénale, oligoamnios, retard de l'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). (Voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition aux antagonistes de l'angiotensine II à partir du deuxième trimestre, il est conseillé de contrôler la fonction rénale et l'état du crâne par échographie. Les nourrissons dont la mère a pris des antagonistes de l'angiotensine II doivent être suivis de près afin de détecter tout signe d'hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Amlodipine (substance active d'Olmésartan/Amlodipine EG)

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.

Par conséquent, olmesartan/amlodipine n'est pas recommandé au cours du premier trimestre de la grossesse et contre-indiqué durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

Olmésartan médoxomil (substance active d'Olmésartan/Amlodipine EG)

L'olmésartan est excrété dans le lait des rates allaitantes. Toutefois, on ne sait pas si l'olmésartan est excrété dans le lait maternel.

Vu l'absence de données sur l'utilisation de l'olmésartan en période d'allaitement, l'utilisation d'olmésartan est déconseillée et il convient de privilégier 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.

Amlodipine (substance active d'Olmésartan/Amlodipine EG)

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

La décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement ou de poursuivre ou d'interrompre le traitement par l'amlodipine doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par l'amlodipine pour la mère.

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 concernant 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

L'association olmesartan/amlodipine peut avoir un effet négligeable ou modéré sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les patients sous traitement antihypertenseur peuvent présenter occasionnellement des sensations vertigineuses, des céphalées, des nausées ou de la fatigue, qui peuvent affecter leurs capacités de réaction. La prudence est recommandée, en particulier au début du traitement.

4.8 Effets indésirables

Olmésartan/amlodipine

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant un traitement par olmesartan/amlodipine étaient les suivants: œdèmes périphériques (11,3 %), céphalées (5,3 %) et sensations vertigineuses (4,5 %).

Le tableau ci-dessous répertorie les effets indésirables observés avec olmesartan/amlodipine dans le cadre des études cliniques, des études de sécurité conduites après la mise sur le marché et des notifications spontanées, 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 terminologies suivantes ont été utilisées pour classifier la fréquence des effets indésirables:

Très fréquent	(≥ 1/10)
Fréquent	(≥ 1/100, < 1/10)
Peu fréquent	(≥ 1/1 000, < 1/100)
Rare	(≥ 1/10 000, < 1/1 000)

Très rare (< 1/10 000)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence		
		Association olméstartan/amlodipine	Olmésartan	Amlodipine
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Leucocytopénie			Très rare
	Thrombocytopénie		Peu fréquent	Très rare
<i>Affections du système immunitaire</i>	Réaction allergique/hypersensibilité au médicament	Rare		Très rare
	Réaction anaphylactique		Peu fréquent	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Hyperglycémie			Très rare
	Hyperkaliémie	Peu fréquent	Rare	
	Hypertriglycéridémie		Fréquent	
	Hyperuricémie		Fréquent	
<i>Affections psychiatriques</i>	Confusion			Rare
	Dépression			Peu fréquent
	Insomnie			Peu fréquent
	Irritabilité			Peu fréquent
	Baisse de la libido	Peu fréquent		
	Fluctuations de l'humeur (y compris anxiété)			Peu fréquent
<i>Affections du système nerveux</i>	Sensation vertigineuse	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Dysgueusie			Peu fréquent
	Trouble extrapyramidal			Fréquence indéterminée
	Céphalée	Fréquent	Fréquent	Fréquent (surtout au début du traitement)
	Hypertonie			Très rare
	Hypoesthésie	Peu fréquent		Peu fréquent
	Léthargie	Peu fréquent		
	Paresthésies	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
<i>Affections oculaires</i>	Troubles visuels (y compris diplopie)			Fréquent
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	Acouphènes			Peu fréquent
	Vertige	Peu fréquent	Peu fréquent	
<i>Affections cardiaques</i>	Angor		Peu fréquent	Peu fréquent (y compris aggravation de l'angine de poitrine)

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence		
		Association olméstartan/amlodipine	Olmésartan	Amlodipine
	Arythmies (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)			Peu fréquent
	Infarctus du myocarde			Très rare
	Palpitations	Peu fréquent		Fréquent
	Tachycardie	Peu fréquent		
<i>Affections vasculaires</i>	Hypotension	Peu fréquent	Rare	Peu fréquent
	Hypotension orthostatique	Peu fréquent		
	Bouffées congestives	Rare		Fréquent
	Vascularite			Très rare
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Bronchite		Fréquent	
	Toux	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
	Dyspnée	Peu fréquent		Fréquent
	Pharyngite		Fréquent	
	Rhinite		Fréquent	Peu fréquent
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Douleurs abdominales		Fréquent	Fréquent
	Modifications du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation)			Fréquent
	Constipation	Peu fréquent		
	Diarrhée	Peu fréquent	Fréquent	
	Sécheresse buccale	Peu fréquent		Peu fréquent
	Dyspepsie	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
	Gastrite			Très rare
	Gastro-entérite		Fréquent	
	Hyperplasie gingivale			Très rare
	Nausées	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
	Pancréatite			Très rare
	Douleur abdominale haute	Peu fréquent		
	Vomissements	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
	Entéropathie ressemblant à la sprue (voir rubrique 4.4)		Très rare	
		Angioedème intestinal		Rare
<i>Affections hépatobiliaires</i>	Élévation des enzymes hépatiques		Fréquent	Très rare (généralement associée à une cholestase)
	Hépatite			Très rare
	Ictère			Très rare
	Hépatite auto-immune*		Fréquence indéterminée	
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Alopécie			Peu fréquent
	Œdème angioneurotique		Rare	Très rare
	Dermatite allergique		Peu fréquent	
	Érythème polymorphe			Très rare
	Exanthème		Peu fréquent	Peu fréquent
	Dermatite exfoliative			Très rare
	Hyperhidrose			Peu fréquent

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence		
		Association olméstartan/amlodipine	Olmésartan	Amlodipine
	Photosensibilité			Très rare
	Prurit		Peu fréquent	Peu fréquent
	Purpura			Peu fréquent
	Œdème de Quincke			Très rare
	Eruption cutanée	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
	Modification de la couleur de la peau			Peu fréquent
	Syndrome de Stevens-Johnson			Très rare
	Urticaire	Rare	Peu fréquent	Peu fréquent
	Nécrolyse épidermique toxique			Fréquence indéterminée
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Œdème des chevilles			Fréquent
	Arthralgies			Peu fréquent
	Arthrite		Fréquent	
	Dorsalgies	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
	Spasmes musculaires	Peu fréquent	Rare	Fréquent
	Myalgies		Peu fréquent	Peu fréquent
	Douleurs dans les extrémités	Peu fréquent		
Douleur osseuse		Fréquent		
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Insuffisance rénale aiguë		Rare	
	Hématurie		Fréquent	
	Augmentation de la fréquence de miction			Peu fréquent
	Trouble de la miction			Peu fréquent
	Nycturie			Peu fréquent
	Pollakiurie	Peu fréquent		
	Insuffisance rénale		Rare	
Infection des voies urinaires		Fréquent		
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	Dysfonction érectile/impuissance	Peu fréquent		Peu fréquent
	Gynécomastie			Peu fréquent
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Asthénie	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
	Douleur thoracique		Fréquent	Peu fréquent
	Œdème de la face	Rare	Peu fréquent	
	Fatigue	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Symptômes pseudo-grippaux		Fréquent	
	Léthargie		Rare	
	Malaise		Peu fréquent	Peu fréquent
	Œdème	Fréquent		Très fréquent
	Douleur		Fréquent	Peu fréquent
	Œdème périphérique	Fréquent	Fréquent	
Œdème prenant le godet	Fréquent			
<i>Investigations</i>	Augmentation de la créatinine sanguine	Peu fréquent	Rare	
	Augmentation de la créatine kinase sanguine		Fréquent	

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence		
		Association olmésartan/amlodipine	Olmésartan	Amlodipine
	Diminution du potassium sanguin	Peu fréquent		
	Augmentation de l'urée sanguine		Fréquent	
	Augmentation de l'acide urique sanguin	Peu fréquent		
	Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	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 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.

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 (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

Symptômes

On ne dispose d'aucune expérience en matière de surdosage d'olmésartan/amlodipine. Les effets les plus probables du surdosage d'olmésartan médoxomil sont une hypotension et une tachycardie; une bradycardie pourrait survenir en cas de stimulation parasympathique (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'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 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, 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.

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 par dialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antagonistes de l'angiotensine II et antagonistes du calcium, code ATC: C09DB02.

Mécanisme d'action

Olmésartan/Amlodipine EG associe un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, l'olmésartan médoxomil, et un antagoniste du calcium, 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 cliniques

Olmésartan/amlodipine

Dans un essai factoriel en double aveugle, randomisé, contrôlé par placebo, d'une durée de 8 semaines et incluant 1 940 patients (71 % d'origine caucasienne et 29 % d'origine non caucasienne), le traitement par les différentes posologies combinées d'olmésartan/amlodipine a induit des réductions significativement plus élevées de la pression artérielle diastolique et systolique que les monothérapies respectives de ces 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).

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

réduction supplémentaire de 4,7/3,5 mmHg de la pression artérielle systolique/diastolique en position assise par rapport à olméstartan/amlodipine 40 mg/5 mg.

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

Dans la majorité des cas, l'effet antihypertenseur d'olméstartan/amlodipine a généralement été obtenu dans les 2 premières semaines du traitement.

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

Chez les patients qui ont continué à recevoir 20 mg d'olméstartan médoxomil seul, la pression artérielle systolique/diastolique a été réduite de -10,6/-7,8 mmHg après 8 semaines supplémentaires de traitement. L'addition d'amlodipine 5 mg pendant 8 semaines a induit 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 pour les patients non diabétiques et < 130/80 mmHg pour les patients diabétiques) était de 44,5 % avec l'association 20 mg/5 mg contre 28,5 % avec l'olméstartan médoxomil 20 mg seul.

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

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

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

On ne dispose d'aucune donnée randomisée comparant, chez les patients hypertendus non contrôlés, l'utilisation de doses moyennes d'olméstartan/amlodipine par rapport à l'administration de doses croissantes, jusqu'à la dose maximale, d'amlodipine ou d'olméstartan en monothérapie.

Ces trois études ont confirmé que l'effet hypotenseur induit par olméstartan/amlodipine administré une fois par jour s'est maintenu pendant 24 h, avec des rapports vallée/pic de 71 % à 82 % pour les réponses systoliques et diastoliques; par ailleurs, l'efficacité sur 24 h a été confirmée par une surveillance de la pression artérielle ambulatoire.

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

Dans deux études d'extension en ouvert et non randomisées, le maintien de l'efficacité d'olméstartan/amlodipine 40 mg/5 mg a été démontré à un an chez 49 à 67 % des patients.

Olméstartan médoxomil (substance active d'Olméstartan/Amlodipine EG)

L'olmésartan médoxomil, composant d'Olmesartan/Amlodipine EG, 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 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) par l'olmésartan 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 d'un traitement prolongé n'a été constaté, et aucun cas de rebond hypertensif n'a été observé après l'arrêt brutal du traitement.

Chez des patients hypertendus, l'administration d'une dose quotidienne d'olmésartan médoxomil entraîne une diminution progressive et efficace de la pression artérielle sur 24 heures. Pour une même dose quotidienne totale, la prise quotidienne unique a induit une diminution de la pression artérielle similaire à celle obtenue avec deux prises par jour.

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 olmesartan 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 olmesartan, 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 olmesartan et 94 patients (4,2 %) sous placebo ont présenté un événement cardiovasculaire. L'incidence de la mortalité d'origine cardiovasculaire était plus élevée sous olmesartan 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 olmesartan 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 ORIENT (Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial) 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 évènement), 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 %). Ce critère d'évaluation cardiovasculaire composite a inclus: 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.

Amlodipine (substance active d'Olmésartan/Amlodipine EG)

L'amlodipine, composant d'Olmésartan/Amlodipine EG, 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 artériel, 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 II 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 digoxine, 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.

Étude sur le traitement préventif de l'insuffisance cardiaque (ALLHAT)

L'étude ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), 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 d'évaluation secondaires, l'incidence de l'insuffisance cardiaque (élément d'un critère d'évaluation 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, 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 à 95 % [0,89-1,02]; $p = 0,20$).

Autres informations

Deux vastes 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)) ont évalué l'association 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 l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité mais ont permis d'observer un risque accru d'hyperkaliémie, d'insuffisance 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.

Par ailleurs, 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 associé soit à une néphropathie chronique, soit à une maladie cardiovasculaire, soit ou à ces deux maladies. L'étude a été arrêtée prématurément en raison d'un risque accru d'effets indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux étaient numériquement plus fréquents dans le groupe aliskirène que dans le groupe placebo; de même, les événements indésirables et certains événements indésirables graves (hyperkaliémie, hypotension et altération de la fonction rénale) ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe aliskirène que dans le groupe placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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 h - 2 h 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 prise de nourriture n'affecte ni la biodisponibilité de l'olmésartan ni celle de l'amlodipine contenus dans olmésartan/amlodipine.

Olmésartan médoxomil (substance active d'Olmésartan/Amlodipine EG)

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 (C_{max}) moyenne de l'olmésartan est atteinte dans un délai de 2 heures environ après l'administration orale d'olmésartan médoxomil; les concentrations plasmatiques d'olmésartan augmentent de manière quasi-linéaire suivant la prise de doses orales uniques croissantes jusqu'à 80 mg environ.

L'influence de la prise d'aliments sur la biodisponibilité de l'olmésartan était minime; dès lors, l'olmésartan médoxomil 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 lente par rapport au débit sanguin hépatique (environ 90 l/h). Après l'administration d'une dose orale unique d'olmésartan médoxomil marqué au carbone 14, 10 à 16 % de la radioactivité s'éliminait dans l'urine (dont une grande majorité dans les 24 heures suivant l'administration), le reste 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 détecté. 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 entre 10 et 15 heures après une administration orale répétée. L'état d'équilibre est atteint dès les premières doses 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 chélateur des acides biliaires

L'administration concomitante de 40 mg d'olmésartan médoxomil et de 3 750 mg de chlorhydrate de colésévélam à 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 % et l'ASC, ont été observés lorsque l'olmésartan médoxomil a été administré 4 heures avant le chlorhydrate de colésévélam. La demi-vie d'élimination de l'olmésartan a été réduite de 50 à 52 %, qu'il ait été administré en concomitance ou 4 heures avant le chlorhydrate de colésévélam (voir rubrique 4.5).

Amlodipine (substance active d'Olmésartan/Amlodipine EG)

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 d'environ 35 à 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.

Olmésartan médoxomil et amlodipine (substances actives d'Olmésartan/Amlodipine EG)

Populations particulières

Population pédiatrique (patients âgés de moins de 18 ans)

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients pédiatriques.

Patients âgés (65 ans et plus)

Chez les patients hypertendus, les valeurs de l'ASC de l'olmésartan 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 temps 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 par groupes d'âge de patients dans cette étude par (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Chez les patients insuffisants rénaux, les valeurs de l'ASC de l'olmésartan 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).

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.

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).

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'olmésartan médoxomil et le cœur pour l'amlodipine.

Au cours d'une étude de toxicité en administration répétée de 3 mois chez des rats recevant l'association olmésartan médoxomil/amlodipine par voie orale, les modifications suivantes ont été observées: diminution du nombre de cellules de la lignée rouge et modifications rénales, pouvant toutes deux être induites par l'olmésartan médoxomil: altérations au niveau des intestins (dilatation luminale et amincissement diffus de la muqueuse de l'iléon et du côlon), des surrénales (hypertrophie des cellules glomérulaires corticales et vacuolisation des cellules fasciculaires corticales) et hypertrophie des canaux des glandes mammaires pouvant être induite 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; aucun effet toxicologiquement synergique n'a été observé.

Olmésartan médoxomil (substance active d'Olmésartan/Amlodipine EG)

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, hémocrite); 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. Dans ces deux espèces animales, une augmentation de l'activité plasmatique de la rénine et une hypertrophie/hyperplasie des cellules juxta-glomérulaires du rein ont été observées. Ces modifications, qui sont un effet caractéristique de la classe des IECA et des autres antagonistes des récepteurs AT₁, ne sembleraient pas significatives sur le plan clinique.

Comme avec les autres antagonistes des récepteurs AT₁, l'olmésartan médoxomil s'est avéré induire une augmentation de l'incidence des cassures chromosomiques sur des cultures cellulaires, *in vitro*. Aucun effet significatif n'a été observé lors des différentes études *in vivo* utilisant des doses orales très élevées d'olmésartan médoxomil (jusqu'à 2 000 mg/kg). 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 avéré carcinogène, ni dans une étude de 2 ans menée chez le rat, ni dans deux études de carcinogénicité de 6 mois menées chez la souris transgénique.

Dans des études de reproduction 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, l'exposition à l'olmésartan médoxomil a réduit la durée de survie de la descendance et une dilatation pelvienne du rein a été observée chez les femelles en fin de gestation et pendant la lactation. Comme avec d'autres antihypertenseurs, l'olmésartan médoxomil s'est révélé plus toxique pendant la gestation chez la lapine que chez la rate; toutefois, aucun signe de toxicité pour le fœtus n'a été observé.

Amlodipine (substance active d'Olmésartan/Amlodipine EG)

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 dose 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 bésilate 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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Crospovidone de type A
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium
Lactose monohydraté

Pelliculage du comprimé

20 mg/5 mg comprimés pelliculés:

Opadry® II 32F280008 white (hydroxypropylmethylcellulose, lactose monohydraté, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane)

40 mg/5 mg comprimés pelliculés:

Opadry® II 32F220004 yellow (hydroxypropylmethylcellulose, lactose monohydraté, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune)

40 mg/10 mg comprimés pelliculés:

Opadry® II 32F250011 red (hydroxypropylmethylcellulose, lactose monohydraté, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en oPA-Alu-PVC/Alu.

Présentation: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 112 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 MARCHE

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22

1020 Bruxelles

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

Olmesartan/Amlodipine EG 20 mg/5 mg comprimés pelliculés: BE515004
Olmesartan/Amlodipine EG 40 mg/5 mg comprimés pelliculés: BE515013
Olmesartan/Amlodipine EG 40 mg/10 mg comprimés pelliculés: BE515022

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

Date de première autorisation: 24 août 2017

10. DATE D'APPROBATION / DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 02/2025.

Date de mise à jour du texte: 12/2024.