

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**GIANT 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg comprimé pelliculé**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

GIANT 20 mg/5 mg

|                                           |          |
|-------------------------------------------|----------|
| Olmésartan médoxomil.....                 | 20,00 mg |
| Amlodipine .....                          | 5,00 mg  |
| Sous forme de bésilate d'amlodipine ..... | 6,944 mg |

GIANT 40 mg/5 mg

|                                           |          |
|-------------------------------------------|----------|
| Olmésartan médoxomil.....                 | 40,00 mg |
| Amlodipine .....                          | 5,00 mg  |
| Sous forme de bésilate d'amlodipine ..... | 6,944 mg |

GIANT 40 mg/10 mg

|                                           |           |
|-------------------------------------------|-----------|
| Olmésartan médoxomil.....                 | 40,00 mg  |
| Amlodipine .....                          | 10,00 mg  |
| Sous forme de bésilate d'amlodipine ..... | 13,888 mg |

Pour un comprimé pelliculé.

Excipients à effet notoire :

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

GIANT 20 mg/5 mg : Comprimé pelliculé de 6 mm, blanc, rond, marqué d'un « C73 » sur l'une des faces.

GIANT 40 mg/5 mg : Comprimé pelliculé de 6 mm, blanc, rond, marqué d'un « C75 » sur l'une des faces.

GIANT 40 mg/10 mg : Comprimé pelliculé de 6 mm, blanc, rond, marqué d'un « C77 » sur l'une des faces.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

GIANT 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'GIANT est d'un comprimé par jour.

GIANT peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 20 mg d'olmésartan médoxomil ou 5 mg d'amlodipine seuls.

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'amlopidine séparément sous forme de comprimés peuvent prendre à la place le dosage d'GIANT comprimé correspondant aux mêmes doses de ces deux composants.

GIANT peut être pris au cours ou en dehors des repas.

#### Sujets âgés (65 ans et plus)

Dans la plupart des cas, aucune adaptation posologique de la dose recommandée n'est nécessaire chez les sujets âgés mais toute 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 une 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'GIANT est déconseillée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, il est conseillé de surveiller les taux de potassium et de créatinine.

### Insuffisance hépatique

GIANT 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'olmésartan 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'olmésartan 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, GIANT doit être administré avec précaution chez ces patients. Les propriétés pharmacocinétiques de l'amlodipine n'ont pas été étudiées en cas d'insuffisance hépatique sévère. L'amlodipine doit être débutée à la dose la plus faible et augmentée lentement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. L'utilisation d'GIANT chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'GIANT 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 dihydropyridines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- 2ème et 3ème 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 d'GIANT 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 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- En raison de la présence d'amlodipine, GIANT est également contre-indiqué chez les patients présentant:
  - Une hypotension sévère.
  - Un choc (y compris un choc cardiogénique).
  - Une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple une sténose aortique de haut grade).
  - Une insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus du myocarde en phase aiguë.

## **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### **Patients présentant une hypovolémie ou une déplétion sodée**

Une hypotension symptomatique peut survenir chez les patients présentant une hypovolémie et/ou une déplétion sodée secondaire à un traitement diurétique intensif, un régime hyposodé, une diarrhée ou des vomissements, en particulier après la première prise. Il est recommandé de corriger cette situation avant l'administration d'GIANT 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 lorsque les patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère sur un rein fonctionnel unique sont traités par des médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone.

### **Insuffisance rénale et transplantation rénale**

Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale traités par GIANT, un contrôle périodique de la kaliémie et de la créatininémie est recommandé. L'utilisation d'GIANT est déconseillée 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'GIANT 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 (ARAI) 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, ARAI 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 ARAI 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 d'GIANT 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 posologie la plus faible et doit être utilisée avec précaution, aussi bien durant l'initiation du traitement que lors d'une augmentation de dose. L'utilisation d'GIANT 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 d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.5). Une étroite surveillance de la kaliémie est recommandée chez ces patients à risque.

La prise concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, de substituts du sel 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 est déconseillée (voir rubrique 4.5).

### **Sténose des valves aortique 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. L'utilisation d'GIANT est donc déconseillée 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 à 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, dont l'amlodipine, doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, car ils peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires futurs et la mortalité.

### **Entéropathie**

De très rares cas de diarrhées chroniques sévères avec perte de poids substantielle ont été rapportés chez les patients traités par olméstartan quelques mois à quelques années après le début du traitement, possiblement causées par une réaction localisée d'hypersensibilité retardée. Les biopsies intestinales des patients ont souvent montré une atrophie villositaire. Si un patient traité par olméstartan médoxomil développe ces symptômes, et en l'absence d'autres étiologies apparentes, le traitement par olméstartan doit être immédiatement arrêté et ne doit pas être repris. Si la diarrhée ne s'améliore pas durant la semaine suivant l'arrêt, le conseil d'un spécialiste (notamment un gastro-entérologue) doit être envisagé.

### **Différences ethniques**

Comme avec tous les autres antagonistes de l'angiotensine II, la diminution de la pression artérielle sous GIANT peut être légèrement plus faible chez les sujets noirs, probablement en raison de la prévalence plus élevée d'un taux de rénine bas dans cette population.

### **Sujets âgés**

Chez les sujets âgés, 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. A moins que le traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

### **Autres précautions**

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

## **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### **Interactions potentielles liées à GIANT**

#### **Associations à prendre en compte**

##### **+ Autres agents antihypertenseurs**

L'effet antihypertenseur d'GIANT peut être majoré par l'utilisation concomitante d'autres antihypertenseurs (par exemple alpha-bloquants, diurétiques).

### **Interactions potentielles liées à l'olméstartan médoxomil composant d'GIANT**

#### **Associations déconseillées**

##### **+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et aliskiren**

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une

fréquence plus élevée d'évènements 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 (par exemple l'héparine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) peut entraîner une augmentation de la kaliémie (voir rubrique 4.4). Si ces médicaments modifiant les taux de potassium doivent être prescrits avec GIANT, une surveillance de la kaliémie est recommandée.

+ **Lithium**

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

**Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

+ **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 correcte du patient sont recommandées.

+ **Colesevelam, agent chélateur des acides biliaires**

L'administration concomitante de chlorhydrate de colesevelam, agent chélateur des acides biliaires, réduit l'exposition systémique et la concentration plasmatique maximale d'olmésartan et réduit la demi-vie d'élimination. L'administration d'olmésartan médoxomil au moins 4 heures avant l'administration de chlorhydrate de colesevelam diminue le risque d'interaction médicamenteuse. L'administration d'olmésartan médoxomil au moins 4 heures avant la dose de chlorhydrate de colesevelam doit être envisagée (voir rubrique 5.2).

**Informations supplémentaires**

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 les propriétés pharmacocinétiques de chacune des substances chez les sujets sains.

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

**Interactions potentielles liées à l'amlodipine composant d'GIANT**

**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 le sujet âgé. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourront être nécessaires.

+ **Inducteurs du CYP3A4**

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (c'est-à-dire la rifampicine, l'extrait de millepertuis) peut entraîner une baisse de la concentration plasmatique d'amlodipine. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution avec les inducteurs du CYP3A4.

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 cardio-vasculaire létaux 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 chez les patients recevant 20 mg d'amlodipine par jour.

#### + **Tacrolimus:**

Il existe un risque d'augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus en cas d'administration concomitante avec l'amlodipine, mais le mécanisme pharmacocinétique de cette interaction n'est pas entièrement compris. Afin d'éviter une toxicité de tacrolimus, l'administration d'amlodipine à un patient traité par tacrolimus impose la surveillance des concentrations sanguines de tacrolimus et un ajustement posologique de tacrolimus le cas échéant.

#### + **Ciclosporine:**

Dans une étude prospective chez des patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale, il a été observé une augmentation moyenne de 40% du taux de ciclosporine en cas d'administration concomitante avec l'amlodipine. L'administration concomitante d'amlodipine avec la ciclosporine peut augmenter l'exposition à la ciclosporine. Une surveillance du taux de ciclosporine lors d'une utilisation concomitante et des réductions de la posologie de la ciclosporine doivent être réalisées si besoin.

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

(voir rubrique 4.3)

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

#### Olmésartan médoxomil (principe actif d'amlodipine)

L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est déconseillée au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est contre-indiquée aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques contrôlées disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant

un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel en raison du risque d'hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### Amlodipine (principe actif d'GIANT)

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, GIANT est déconseillé au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse et contre-indiqué aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### **Allaitement**

L'olmésartan est excrété dans le lait des rates allaitantes. Cependant, l'excrétion de l'olmésartan dans le lait maternel n'est pas connue. Il n'y a pas de données concernant l'excrétion de l'amlodipine dans le lait maternel. Des antagonistes des canaux calciques similaires de type dihydropyridines sont excrétés dans le lait maternel. En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de l'olmésartan et de l'amlodipine au cours de l'allaitement, GIANT est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

#### **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**

GIANT peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La possibilité de survenue occasionnelle de sensations vertigineuses, de céphalées, de nausées ou de fatigue lors du traitement antihypertenseur, pouvant diminuer l'aptitude à réagir, doit être prise en compte. La prudence est recommandée en particulier au début du traitement.

### **4.8. Effets indésirables**

#### **GIANT :**

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

Les effets indésirables observés sous GIANT dans les essais cliniques, les études de tolérance après l'autorisation de mise sur le marché et les notifications spontanées sont résumées 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 classer par ordre de fréquence les 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 indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)



| Classes de systèmes d'organes MedDRA                | Effets indésirables                              | Fréquence                                     |                      |                                                  |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------|
|                                                     |                                                  | Association olméstartan médoxomil/ amlodipine | Olmésartan médoxomil | 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                                     |

|                                                               |                                                                                               |              |              |                                                              |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Affections oculaires</b>                                   | Troubles visuels (y compris diplopie)                                                         |              |              | Fréquent                                                     |
| <b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>               | Acouphènes                                                                                    |              |              | Peu fréquent                                                 |
|                                                               | Vertiges                                                                                      | Peu fréquent | Peu fréquent |                                                              |
| <b>Affections cardiaques</b>                                  | Angine de poitrine                                                                            |              | Peu fréquent | Peu fréquent (y compris aggravation de l'angine de poitrine) |
|                                                               | Arythmies (y compris bradycardies, tachycardies ventriculaires et fibrillations auriculaires) |              |              | Peu fréquent                                                 |
|                                                               | Infarctus du myocarde                                                                         |              |              | Très rare                                                    |
|                                                               | Palpitations                                                                                  | Peu fréquent |              | Fréquent                                                     |
|                                                               | Tachycardie                                                                                   | Peu fréquent |              |                                                              |
| <b>Affections vasculaires</b>                                 | Hypotension                                                                                   | Peu fréquent | Rare         | Peu fréquent                                                 |
|                                                               | Hypotension orthostatique                                                                     | Peu fréquent |              |                                                              |
|                                                               | Bouffées congestives                                                                          | Rare         |              | Fréquent                                                     |
|                                                               | Vascularite                                                                                   |              |              | Très rare                                                    |
| <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> | Bronchite                                                                                     |              | Fréquent     |                                                              |
|                                                               | Toux                                                                                          | Peu fréquent | Fréquent     | Peu fréquent                                                 |
|                                                               | Dyspnée                                                                                       | Peu fréquent |              | Fréquent                                                     |
|                                                               | Pharyngite                                                                                    |              | Fréquent     |                                                              |
|                                                               | Rhinite                                                                                       |              | Fréquent     | Peu fréquent                                                 |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                         | 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                                                 |
|                                                               | Entéropathie (voir rubrique 4.4)                                                              |              | Très rare    |                                                              |

|                                                        |                                     |              |              |                                                           |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------|--------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Affections hépatobiliaires</b>                      | Augmentation des enzymes hépatiques |              | Fréquent     | Très rare (associée la plupart du temps à une cholestase) |
|                                                        | Hépatite                            |              |              | Très rare                                                 |
|                                                        | Jaunisse                            |              |              | Très rare                                                 |
| <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>   | Alopécie                            |              |              | Peu fréquent                                              |
|                                                        | Œdème angioneurotique               |              | Rare         | Très rare                                                 |
|                                                        | Dermatite allergique                |              | Peu fréquent |                                                           |
|                                                        | 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                                              |
| <b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b> | 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     |                                                           |
| <b>Affections du rein et des voies urinaires</b>       | 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     |               |
| <b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>       | Dysfonctionnement érectile/impuissance             | Peu fréquent |              | Peu fréquent  |
|                                                                | Gynécomastie                                       |              |              | Peu fréquent  |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> | 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     |               |
|                                                                | Léthargie                                          |              | Rare         |               |
|                                                                | Malaise                                            |              | Peu fréquent | Peu fréquent  |
|                                                                | Œdème                                              | Fréquent     |              | Très fréquent |
|                                                                | Douleurs                                           |              | Fréquent     | Peu fréquent  |
|                                                                | Œdème périphérique                                 | Fréquent     | Fréquent     |               |
|                                                                | Œdème prenant le godet                             | Fréquent     |              |               |
| <b>Investigations</b>                                          | 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 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 nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

## **4.9. Surdosage**

### **Symptômes**

Il n'y a pas de données concernant le surdosage avec GIANT. Les effets les plus probables liés au surdosage en olméstartan médoxomil sont une hypotension et une tachycardie; une bradycardie peut survenir en cas de stimulation parasympathique (vagale). Un surdosage en amlodipine pourrait entraîner une importante vasodilatation périphérique avec une hypotension prononcée et, peut-être, une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique prononcée et éventuellement prolongée pouvant aller jusqu'à un choc fatal a été rapportée.

## **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 qui ont suivi, a diminué de manière significative l'absorption de l'amlodipine.

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

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 : antagonistes de l'angiotensine II et inhibiteurs calciques, code ATC: C09DB02.**

#### **Mécanisme d'action**

GIANT associe un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, l'olmésartan médoxomil, à 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**

##### **GIANT**

Dans un essai factoriel en double aveugle, randomisé, 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 d'GIANT 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). GIANT 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 GIANT 20 mg/5 mg. De même, GIANT 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 GIANT 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 GIANT 20 mg/5 mg, pour GIANT 40 mg/5 mg et pour GIANT 40 mg/10 mg. La majeure partie de l'effet antihypertenseur d'GIANT a généralement été obtenue dans les 2 premières semaines du traitement.

Un deuxième essai en double aveugle, randomisé, 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 par olmésartan médoxomil 20 mg en monothérapie pendant 8 semaines. Chez les patients qui ont continué à recevoir 20 mg 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 par amlodipine 5 mg en monothérapie pendant 8 semaines.

Chez les patients qui ont continué à recevoir 5 mg d'amlodipine seule, 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 5 mg seule, 53,5 % avec GIANT 20 mg/5 mg et 50,5 % avec GIANT 40 mg/5 mg.

Aucune étude randomisée comparant, chez les patients hypertendus non contrôlés, l'utilisation de doses moyennes d'GIANT *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 GIANT administré une fois par jour est maintenue sur 24h, avec des rapports vallée-pic de 71 % à 82 % pour les réponses systolique et diastolique et l'efficacité sur 24h a été confirmée par mesure ambulatoire de la pression artérielle.

L'effet antihypertenseur d'GIANT est identique quels que soient 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'GIANT 40 mg/5 mg a été démontré à un an chez 49 à 67 % des patients.

### **Olmésartan médoxomil (principe actif d'GIANT)**

L'olmésartan médoxomil, composant d'GIANT, est un antagoniste sélectif des récepteurs de type 1 de l'angiotensine II ( $AT_1$ ). 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 sont la vasoconstriction, la stimulation de la synthèse et de la libération de l'aldostérone, la stimulation cardiaque et la réabsorption rénale du sodium. L'olmésartan bloque les effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II et ceux liés à la sécrétion de l'aldostérone en bloquant sa fixation sur les récepteurs  $AT_1$  présents au niveau des tissus tels que les muscles lisses vasculaires et les glandes surrénales. L'effet de l'olmésartan est indépendant de l'origine ou de la voie de synthèse de l'angiotensine II. L'antagonisme sélectif des récepteurs de l'angiotensine II ( $AT_1$ ) par l'olmésartan entraîne une augmentation des taux plasmatiques de rénine et des concentrations d'angiotensine I et II, ainsi qu'une diminution des concentrations plasmatiques de l'aldostérone.

Chez les patients hypertendus, l'olmésartan médoxomil provoque une diminution dose-dépendante et durable de la pression artérielle. Aucune hypotension liée à la première dose, aucun cas de tachyphylaxie lors de l'administration prolongée, ni aucun effet rebond lors de l'arrêt brutal du traitement n'ont été observés.

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. A dose journalière totale équivalente, l'administration en 1 ou 2 prises entraîne la même diminution de la pression artérielle.

Lors d'un traitement continu, la diminution maximale de la pression artérielle est obtenue 8 semaines après le début du traitement, bien qu'une baisse significative de la pression artérielle soit déjà observée après 2 semaines de traitement.

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

L'étude ROADMAP (*Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention study*, Etude d'évaluation de l'olmésartan médoxomil dans la prévention de la microalbuminurie chez les patients diabétiques de type II) réalisée chez 4447 patients diabétiques de type 2, normoalbuminuriques et ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire additionnel, a évalué si un traitement par olmésartan médoxomil pouvait retarder l'apparition d'une microalbuminurie. Pendant une période de suivi médiane de 3,2 ans, les patients ont reçu de l'olmésartan médoxomil ou un placebo en complément d'autres antihypertenseurs, à l'exception des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Pour le critère d'évaluation principal, l'étude a démontré une réduction significative du délai d'apparition d'une microalbuminurie, en faveur de l'olmésartan médoxomil. Après ajustement sur le niveau de pression artérielle, cette réduction du risque n'était plus statistiquement significative. 8,2%

(178 sur 2160) des patients du groupe traité par l'olmésartan médoxomil et 9,8% (210 sur 2139) des patients du groupe placebo ont développé une microalbuminurie.

Pour les critères secondaires, des événements cardiovasculaires sont survenus chez 96 patients (4,3%) sous olmésartan médoxomil et chez 94 patients (4,2%) sous placebo. L'incidence de la mortalité cardiovasculaire était supérieure avec l'olmésartan médoxomil par rapport au placebo (15 patients (0,7%) *versus* 3 patients (0,1%)), malgré des taux similaires d'accidents vasculaires cérébraux non-fatals (14 patients (0,6%) *versus* 8 patients (0,4%)), d'infarctus du myocarde non-fatals (17 patients (0,8%) *versus* 26 patients (1,2%)) et de mortalité non-cardiovasculaire (11 patients (0,5%) *versus* 12 patients (0,5%)). La mortalité globale sous olmésartan médoxomil était augmentée en nombre de cas (26 patients (1,2%) *versus* 15 patients (0,7%)), du fait principalement d'un nombre plus élevé d'événements cardiovasculaires fatals.

L'étude ORIENT (*Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal disease in Diabetic Nephropathy Trial*, Etude d'évaluation de l'olmésartan médoxomil en prévention secondaire chez les patients diabétiques atteints de néphropathie) a évalué les effets de l'olmésartan médoxomil sur les événements rénaux et cardiovasculaires chez 577 patients, randomisés, japonais et chinois, atteints de diabète de type 2 avec une néphropathie avérée. Pendant une période de suivi médiane de 3,1 ans, les patients ont reçu de l'olmésartan médoxomil ou un placebo en complément d'autres antihypertenseurs, y compris des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II.

Le critère d'évaluation principal composite (délai d'apparition du premier événement de doublement de la créatininémie, d'insuffisance rénale terminale et de décès toutes causes confondues) est survenu chez 116 patients du groupe olmésartan médoxomil (41,1%) et chez 129 patients du groupe placebo (45,4%) (HR 0,97 (IC à 95% [0,75 à 1,24]) ; p=0,791). Le critère cardiovasculaire secondaire composite est survenu chez 40 patients traités par olmésartan médoxomil (14,2%) et 53 patients traités par placebo (18,7%). Ce critère cardiovasculaire composite incluait les décès cardiovasculaires chez 10 (3,5%) patients recevant de l'olmésartan médoxomil *versus* 3 (1,1%) patients recevant le placebo, la mortalité globale chez 19 (6,7%) patients *versus* 20 (7,0%), les accidents vasculaires cérébraux non-fatals chez 8 (2,8%) patients *versus* 11 (3,9%) et les infarctus du myocarde non-fatals chez 3(1,1%) patients *versus* 7 (2,5%), respectivement.

### **Amlodipine (principe actif d'GIANT)**

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

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

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

Dans les études hémodynamiques chez des patients ayant une insuffisance cardiaque et dans les essais cliniques basés sur des tests d'effort chez des patients ayant une insuffisance cardiaque de stade III à IV selon la classification de la NYHA, l'amlodipine n'a pas entraîné de détérioration clinique objectivée par les exercices de résistance à l'effort, la fraction d'éjection du ventricule gauche, et par des signes cliniques et des symptômes.

Une étude contrôlée *versus* placebo (PRAISE) conçue pour évaluer des patients atteints d'insuffisance cardiaque de stade 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 du risque combiné de mortalité et de morbidité chez ces patients insuffisants cardiaques.

Dans une étude de suivi, à long terme, contrôlée *versus* placebo (PRAISE-2) évaluant l'amlodipine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de stade III à IV selon la classification de la NYHA sans symptômes cliniques ni 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 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 le traitement préventif de l'insuffisance cardiaque (Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT)

L'étude ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*, Etude sur le traitement antihypertenseur et hypolipémiant préventif des crises cardiaques), randomisée, en double aveugle, portant sur la morbidité et la mortalité a été réalisée pour comparer des traitements récents : amlodipine 2,5 à 10 mg/jour (inhibiteur calcique) ou lisinopril 10 à 40 mg/jour (inhibiteur de l'ECA) comme traitement de première ligne par rapport à un diurétique thiazidique, la chlortalidone à la dose de 12,5 à 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 moyenne de 4,9 ans. Les patients présentaient au moins un facteur de risque de coronaropathie supplémentaire, notamment : antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (plus de six mois avant l'inclusion) ou documentation d'autres maladies cardio-vasculaires athéroscléreuses (au total 51,5 %), diabète de type 2 (36,1%), cholestérol HDL <35 mg/dl (11,6%), hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiographie ou échocardiographie (20,9%), tabagisme actuel (21,9%).

Le critère d'évaluation principal composite a regroupé les coronaropathies fatales ou l'infarctus du myocarde non fatal. Il n'a été observé aucune différence significative au niveau du critère principal entre le traitement à base d'amlodipine et le traitement à base de chlortalidone : RR : 0,98 ; IC à 95% [0,90 à 1,07] ; p=0,65. Parmi les critères secondaires, l'incidence de l'insuffisance cardiaque (élément d'un critère cardio-vasculaire composite) a été significativement supérieure dans le groupe de l'amlodipine par rapport au groupe de la chlortalidone (10,2% *versus* 7,7% ; RR : 1,38 ; IC à 95% [1,25 à 1,52] ; p<0,001). Cependant, il n'a été observé aucune différence significative dans la mortalité de toute cause entre le traitement à base d'amlodipine et le traitement à base de chlortalidone : RR : 0,96 ; IC à 95% [0,89 à 1,02] ; p=0,20.

#### **Autres informations**

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) 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 ARAII, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARAII 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 ARAII chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.



## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### **GIANT**

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

### **Olmésartan médoxomil (principe actif d'GIANT)**

#### **Absorption et distribution**

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

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

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

Le sexe des patients ne modifie pas de manière cliniquement significative les propriétés pharmacocinétiques de l'olmésartan.

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

#### **Biotransformation et élimination**

La clairance plasmatique totale de 1,3 l/h ( $C_v$  19 %) est relativement lente par rapport au flux sanguin hépatique (90 l/h). Après administration orale unique d'olmésartan médoxomil radiomarqué  $^{14}C$ , 10 à 16 % de la radioactivité sont excrétés dans les urines (en majorité dans les 24 heures suivant l'administration), le reste étant excrété dans les selles. Sur la base d'une disponibilité systémique de 25,6 %, il peut être calculé que l'olmésartan absorbé est éliminé à la fois par voie rénale (40 %) et par voie hépato-biliaire (60 %). La totalité de la radioactivité mesurée peut être attribuée à l'olmésartan. Aucun autre métabolite n'a été détecté. Le cycle entéro-hépatique de l'olmésartan est minime. La majeure partie de l'olmésartan étant éliminée par les voies biliaires, son utilisation chez les patients présentant une obstruction des voies biliaires est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Après administration orale répétée, la demi-vie terminale d'élimination de l'olmésartan est de 10 à 15 heures.

L'état d'équilibre est atteint dès les premières doses et aucune accumulation n'a été observée après 14 jours de prises répétées. La clairance rénale est d'environ 0,5-0,7 l/h et est indépendante de la dose.

#### **Interactions médicamenteuses**

##### ***Colesevelam, agent chélateur des acides biliaires***

L'administration concomitante de 40 mg d'olmésartan médoxomil et de 3750 mg de chlorhydrate de colesevelam chez des sujets sains a entraîné une diminution de 28 % de la  $C_{max}$  et une diminution de 39 % de l'AUC de l'olmésartan. Des réductions moindres, de 4% et 15% de la  $C_{max}$  et de l'AUC respectivement, ont été observées lorsque l'olmésartan médoxomil était administré 4 heures avant le chlorhydrate de colesevelam. La demi-vie d'élimination de l'olmésartan était réduite de 50 – 52 %, indépendamment du fait que son administration ait été concomitante ou antérieure de 4 heures à l'administration de chlorhydrate de colesevelam (voir rubrique 4.5).

## **Amlodipine (principe actif d'GIANT)**

### **Absorption et distribution**

Après administration orale de doses thérapeutiques, l'amlodipine est bien absorbée avec des concentrations plasmatiques maximales intervenant 6 à 12 heures après l'administration. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 80%. Le volume de distribution est approximativement de 21l/kg. Des études *in vitro* ont montré qu'environ 97,5% de l'amlodipine circulante est liée 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 35-50 heures et est compatible avec une administration en une seule prise quotidienne. L'amlodipine est presque entièrement métabolisée par le foie en métabolites inactifs, 10% de la molécule mère et 60 % des métabolites étant excrétés dans les urines.

## **Olmésartan médoxomil et amlodipine (principes actifs d'GIANT) Populations**

### **particulières**

#### **Population pédiatrique (moins de 18 ans)**

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

#### **Sujets âgés (65 ans et plus)**

Chez les patients hypertendus, à l'état d'équilibre, l'aire sous la courbe (AUC) de l'olmésartan est augmentée de 35 % chez les sujets âgés (65 à 75 ans) et de 44 % chez les sujets très âgés ( $\geq 75$  ans) par rapport aux sujets plus jeunes (voir rubrique 4.2). Cette augmentation pourrait en partie être corrélée à la diminution moyenne de la fonction rénale chez cette catégorie de patients. La posologie recommandée chez les sujets âgés 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 sujets âgés et chez les sujets 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 sujets âgés. 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 sujets âgés de cette étude (voir rubrique 4.4).

#### **Insuffisance rénale**

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

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

#### **Insuffisance hépatique**

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

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 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 chronique de 3 mois chez des rats recevant l'association olmésartan médoxomil/amlodipine, les modifications suivantes ont été observées: diminution du nombre de cellules de la lignée rouge et modifications rénales, les deux pouvant être induits par l'olmésartan médoxomil; des 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 induites par l'amlodipine. Ces modifications n'étaient ni augmentées par rapport à la toxicité individuelle précédemment rapportée et existante de chaque composé, ni induites par une nouvelle toxicité, et aucun effet toxicologiquement synergique n'a été observé.

#### **Olmésartan médoxomil (principe actif d'GIANT)**

Les études de toxicité chronique chez le rat et le chien ont montré que les effets de l'olmésartan médoxomil sont identiques à ceux observés avec les autres antagonistes des récepteurs AT<sub>1</sub> et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion: augmentation du taux d'urée sanguine et de la créatinine; diminution de la masse cardiaque; diminution des cellules de la lignée rouge sanguine (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite); signes histologiques d'atteinte rénale (altérations régénératrices de l'épithélium rénal, épaississement de la membrane basale, dilatation des tubules). Ces effets indésirables provoqués par l'effet pharmacologique de l'olmésartan médoxomil sont également survenus au cours des essais précliniques avec d'autres antagonistes des récepteurs AT<sub>1</sub> et avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et peuvent être atténués par l'administration orale simultanée de chlorure de sodium. Dans ces deux espèces, une augmentation de l'activité rénine plasmatique et une hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires rénales ont été observées. Ces modifications, caractéristiques d'un effet de classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des autres antagonistes des récepteurs AT<sub>1</sub>, ne semblent pas avoir d'incidence clinique.

Comme pour les autres antagonistes des récepteurs AT<sub>1</sub>, des cultures cellulaires réalisées *in vitro* montrent que l'olmésartan 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'olmésartan. Les données de génotoxicité suggèrent que l'olmésartan n'a pas de potentiel génotoxique dans les conditions d'utilisation thérapeutique.

Aucun potentiel cancérogène 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 de la cavité pyélique 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 fœtotoxicité n'a été observé.

#### **Amlodipine (principe actif d'GIANT)**

##### 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/m<sup>2</sup>). 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 cancérogène et mutagène :

Des rats et des souris traités par l'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0.5 ; 1.25 et 2.5 mg/kg/jour n'ont montré aucun signe de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris similaire et pour les rats deux fois\* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m<sup>2</sup>) a été proche de la dose maximale tolérée pour la souris mais non pour le rat.

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

\*Sur la base d'un patient pesant 50 kg.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

#### **Comprimé nu:**

Amidon de maïs prégélatinisé

Cellulose microcristalline silicifiée (cellulose microcristalline avec silice colloïdale anhydre)

Croscarmellose sodique

Stéarate de magnésium

#### **Pelliculage:**

Alcool polyvinylique

Macrogol 3350

Talc

Dioxyde de titane (E171)

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

5 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

14, 28, 30, 56, 90, 98, 10 × 28 et 10 × 30 comprimés pelliculés sous plaquettes (Polyamide / Aluminium / PVC / Aluminium)

10, 50 et 500 comprimés pelliculés sous plaquettes individuelles (Polyamide / Aluminium / PVC / Aluminium)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

**MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG SA**

1 AVENUE DE LA GARE

1611 LUXEMBOURG

LUXEMBOURG

## **8. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE**

## **L'AUTORISATION**

### **9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Octobre 2016

### **10. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.