

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**COOLMETEC 40 mg/25 mg, comprimé pelliculé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Olmésartan médoxomil.....	40,00
mg	
Hydrochlorothiazide.....	25,00
mg	

Pour un comprimé pelliculé

Excipient(s) à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 221,40 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculé de 15 x 7 mm, roses, ovales, marqués d'un « C25 » sur l'une des faces.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

COOLMETEC est une association fixe indiquée chez des patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 40 mg d'olmésartan médoxomil seul.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

##### Adultes

La posologie recommandée de COOLMETEC est d'un comprimé par jour.

COOLMETEC 40 mg/12,5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 40 mg d'olmésartan médoxomil seul.

COOLMETEC 40 mg/25 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'association fixe COOLMETEC 40 mg/12,5 mg.

Pour des raisons de commodité, les patients qui prennent de l'olmésartan médoxomil et de l'hydrochlorothiazide séparément sous forme de comprimés peuvent prendre à la place le dosage de COOLMETEC comprimé correspondant aux mêmes doses de ces deux composants.

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

### Sujets âgés (65 ans et plus)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés. La pression artérielle doit être étroitement surveillée.

### Insuffisance rénale

COOLMETEC est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 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, et une surveillance périodique est recommandée. Par conséquent, COOLMETEC est contre-indiqué à tous les stades de l'insuffisance rénale (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

### Insuffisance hépatique

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère, COOLMETEC 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg doivent être utilisés avec prudence (voir rubriques 4.4 et 5.2). Une surveillance étroite de la pression artérielle et de la fonction rénale est recommandée chez les patients insuffisants hépatiques traités par des diurétiques et/ou par d'autres antihypertenseurs. 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 ne doit pas dépasser 20 mg en une prise par jour. Il n'y a pas d'expérience de l'utilisation de l'olmésartan médoxomil chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, COOLMETEC 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg ne doivent pas être utilisés chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2), de même que chez ceux ayant une cholestase ou une obstruction biliaire (voir rubrique 4.3).

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de COOLMETEC 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg 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 à l'une des substances actives, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à d'autres substances dérivées des sulfamides (l'hydrochlorothiazide étant une substance dérivée des sulfamides).
- Insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2).
- Hypokaliémie réfractaire, hypercalcémie, hyponatrémie et hyperuricémie symptomatique.
- Insuffisance hépatique modérée à sévère, cholestase et obstruction des voies biliaires (voir rubrique 5.2).

- 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).

- L'association de COOLMETEC 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).

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

##### **Hypovolémie**

Une hypotension symptomatique, en particulier après la première prise, 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. Ces anomalies devront être corrigées avant toute administration de COOLMETEC.

##### **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 des médicaments agissant sur ce système 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**

COOLMETEC ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min), la posologie maximale d'olmésartan médoxomil est de 20 mg par jour en une prise.

Cependant, chez ces patients, COOLMETEC 20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg doivent être administrés avec prudence et un contrôle périodique de la kaliémie, de la créatininémie et de l'uricémie est recommandé. Une hyperazotémie, associée à un traitement par un diurétique thiazidique, peut survenir chez les patients ayant une insuffisance rénale. Si une insuffisance rénale progressive s'installe, il est nécessaire de réévaluer avec attention le traitement et de considérer l'arrêt du diurétique. Par conséquent, COOLMETEC 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg sont contre-indiqués à tous les stades de l'insuffisance rénale (voir rubrique 4.3). Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de COOLMETEC chez les patients ayant eu une transplantation rénale récente.

##### **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 (ARAII) 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, ARAlI 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 ARAlI ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

### **Insuffisance hépatique**

Il n'y a actuellement pas d'expérience de l'utilisation de l'olmésartan médoxomil chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, la dose maximale d'olmésartan médoxomil est de 20 mg. De plus, des déséquilibres hydro-électrolytiques mineurs au cours d'un traitement par des dérivés thiazidiques, peuvent induire un coma hépatique chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou une atteinte hépatique progressive. Aussi, COOLMETEC 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg sont contre-indiqués chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère, une cholestase et une obstruction biliaire (voir rubriques 4.3 et 5.2). Une attention devra être portée aux patients ayant une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 4.2).

### **Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive**

Comme avec 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 de COOLMETEC est donc déconseillée chez ces patients.

### **Effets métaboliques ou endocriniens**

Le traitement par des dérivés thiazidiques peut altérer la tolérance au glucose. Chez les patients diabétiques, une adaptation de la posologie de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux peut être nécessaire (voir rubrique 4.5). Un traitement par dérivés thiazidiques peut révéler un diabète sucré latent.

Un traitement par diurétique thiazidique peut être associé à une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides.

Chez certains patients, le traitement par dérivé thiazidique peut entraîner une hyperuricémie ou une crise de goutte.

### **Déséquilibre hydro-électrolytique**

Comme pour tout patient traité par diurétiques, un bilan électrolytique doit être effectué à intervalles réguliers.

Les dérivés thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner un déséquilibre hydro-électrolytique (notamment une hypokaliémie, une hyponatrémie et une alcalose hypochlorémique). Les signes d'alerte de ces déséquilibres hydro-électrolytiques sont une sécheresse buccale, une sensation de soif, une faiblesse, une léthargie, une somnolence, une nervosité, des douleurs ou crampes musculaires, une fatigue musculaire, une hypotension, une oligurie, une tachycardie et des troubles gastro-intestinaux tels que nausées ou vomissements

(voir rubrique 4.8).

Le risque d'hypokaliémie est augmenté chez les patients présentant une cirrhose hépatique, une diurèse importante, chez les patients dont l'apport oral d'électrolytes est insuffisant et chez les patients traités de manière concomitante par des corticostéroïdes ou de l'ACTH (voir rubrique 4.5).

Inversement, l'activité antagoniste de l'olmésartan médoxomil sur les récepteurs de l'angiotensine II ( $AT_1$ ) peut entraîner une hyperkaliémie, en particulier en cas d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance cardiaque et de diabète sucré. Chez ces patients à risque, une surveillance appropriée de la kaliémie est recommandée. La prudence est de rigueur en cas d'association de COOLMETEC à des diurétiques épargneurs de potassium, des suppléments potassiques ou à des substituts du sel contenant du potassium ainsi qu'à d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium sérique (par exemple l'héparine) (voir rubrique 4.5).

Aucune donnée n'indique que l'olmésartan médoxomil puisse réduire ou prévenir une hyponatrémie induite par les diurétiques. L'hypochlorémie est en général légère et ne nécessite habituellement pas de traitement spécifique.

Les dérivés thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence d'anomalie connue du métabolisme du calcium. L'apparition d'une hypercalcémie peut être le signe d'une hyperparathyroïdie sous-jacente. Le traitement par des dérivés thiazidiques devra être interrompu avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter l'excrétion urinaire du magnésium et entraîner une hypomagnésémie.

Une hyponatrémie par dilution peut survenir chez les patients présentant des œdèmes en période de chaleur.

## **Lithium**

Comme avec les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, l'association du COOLMETEC au lithium est déconseillée (voir rubrique 4.5).

## **Entéropathie**

De très rares cas de diarrhées chroniques sévères avec perte de poids substantielle ont été rapportés chez les patients traités par olmésartan 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 olmésartan médoxomil développe ces symptômes, et en l'absence d'autres étiologies apparentes, le traitement par olmésartan 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.

## **Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé**

L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, peut induire une réaction idiosyncratique qui peut conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire aiguë et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition aiguë d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et surviennent typiquement dans les quelques heures à semaines après l'initiation du traitement. En l'absence de traitement, le glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte permanente de la vision. Le traitement initial consiste à interrompre l'hydrochlorothiazide aussi rapidement que possible. Des

traitements médicaux ou chirurgicaux immédiats doivent être envisagés si la pression intraoculaire reste non contrôlée. Des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline peuvent être des facteurs de risque dans le développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

### **Cancer de la peau non mélanome**

Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'HCTZ pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'HCTZ doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'HCTZ peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

#### **Toxicité respiratoire aiguë**

De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'œdème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, COOLMETEC doit être retiré et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide.

### **Différences ethniques**

Comme avec toutes les autres spécialités contenant un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, la diminution de la pression artérielle sous COOLMETEC 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.

### **Test antidopage**

Cette spécialité contient de l'hydrochlorothiazide, principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

### **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.

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir, plus particulièrement chez les patients présentant des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique, mais également chez les patients n'ayant pas ce type d'antécédents.

Une exacerbation ou une activation de lupus érythémateux disséminé a été rapportée lors de traitement par diurétiques thiazidiques.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

##### **INTERACTIONS POTENTIELLES LIÉES À COOLMETEC**

###### **Associations déconseillées**

- Lithium

Des augmentations réversibles de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques ont été rapportées en cas d'administration concomitante de lithium avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et, rarement, avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. En outre, la clairance rénale du lithium étant réduite par les dérivés thiazidiques, le risque de toxicité d'un traitement au lithium pourrait être majoré.

Par conséquent, l'utilisation concomitante de COOLMETEC 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**

- Baclofène

Majoration possible de l'effet antihypertenseur.

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS (c'est-à-dire l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour), les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS non-sélectifs) peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Chez certains patients dont la fonction rénale est altérée (par exemple les patients déshydratés ou âgés avec une fonction rénale altérée), l'association d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'inhibiteurs de la cyclo-oxygénase peut accentuer la détérioration de la fonction rénale, pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale aiguë, habituellement réversible. Aussi, l'association devra être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients devront être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale devra être envisagée après l'initiation de l'association thérapeutique, puis périodiquement.

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

- Amifostine

Majoration possible de l'effet antihypertenseur.

- Autres agents antihypertenseurs

L'effet antihypertenseur de COOLMETEC peut être majoré par l'utilisation concomitante d'autres antihypertenseurs.

- Alcool, barbituriques, narcotiques ou antidépresseurs

Majoration possible de l'hypotension orthostatique.

## **INTERACTIONS POTENTIELLES LIÉES À L'OLMÉSARTAN MÉDOXOMIL**

### **Associations déconseillées**

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II 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

Comme avec les autres médicaments modifiant le système rénine-angiotensine, 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 élévation de la kaliémie (voir rubrique 4.4). En cas d'administration concomitante de ces médicaments avec COOLMETEC, une surveillance de la kaliémie est recommandée.

- 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 la pharmacocinétique de chacune des substances chez les sujets sains.

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

P450, cités ci-dessus, n'est attendue.

## **INTERACTIONS POTENTIELLES LIÉES À L'HYDROCHLOROTHIAZIDE**

### **Associations déconseillées**

- Médicaments modifiant la kaliémie

La déplétion potassique due à l'hydrochlorothiazide (voir rubrique 4.4) peut être potentialisée par l'administration concomitante d'autres médicaments qui induisent une perte potassique et une hypokaliémie (par exemple les diurétiques hypokaliémiants, les laxatifs, les corticostéroïdes, l'ACTH, l'amphotéricine, le carbénoxolone, la pénicilline G sodique ou les dérivés de l'acide salicylique). De telles associations sont donc déconseillées.

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

- Sels de calcium

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

- Cholestyramine et autres résines de type colestipol

L'absorption de l'hydrochlorothiazide est altérée en présence de résines échangeuses d'anions.

- Digitaliques

L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie induite par les dérivés thiazidiques favorise l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques.

- Médicaments affectés par les modifications de la kaliémie

Une surveillance régulière de la kaliémie et de l'ECG est recommandée en cas d'association de COOLMETEC à des médicaments affectés par les déséquilibres de la kaliémie (par exemple digitaliques et anti-arythmiques) et les médicaments suivants (incluant certains antiarythmiques) pouvant induire des torsades de pointes (tachycardies ventriculaires), l'hypokaliémie étant un facteur prédisposant à la survenue de torsades de pointes (tachycardies ventriculaires) :

- o antiarythmiques de classe Ia (par exemple quinidine, hydroquinidine, disopyramide),
- o antiarythmiques de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide),
- o certains antipsychotiques (par exemple thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol),
- o autres médicaments (par exemple bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfénadine, vincamine IV).

- Myorelaxants non-dépolarisants (par exemple tubocurarine)

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

- Agents anticholinergiques (par exemple atropine ou bipéridène)

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

- Antidiabétiques (hypoglycémisants oraux et insuline)

Un traitement par un dérivé thiazidique peut modifier la tolérance au glucose. Un ajustement posologique du traitement antidiabétique peut être nécessaire (voir rubrique 4.4).

- Metformine

La metformine doit être utilisée avec précaution en raison du risque d'acidose lactique pouvant être induit par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

- Bêtabloquants et diazoxide

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

- Amines vasopressives (par exemple noradrénaline)

L'effet des amines vasopressives peut être diminué.

- Médicaments utilisés dans le traitement de la goutte (par exemple probénécide, sulfinpyrazone et allopurinol)

L'hydrochlorothiazide pouvant augmenter les taux sériques d'acide urique, une adaptation de la posologie des médicaments uricosuriques peut être nécessaire, en particulier une augmentation des doses de probénécide ou de sulfinpyrazone. L'administration d'un dérivé thiazidique peut accroître le risque de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

- Amantadine

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter le risque d'effets indésirables liés à l'amantadine.

- Agents cytotoxiques (par exemple cyclophosphamide ou méthotrexate)

Les dérivés thiazidiques peuvent réduire l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et potentialiser leurs effets myélosuppresseifs.

- Salicylés

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

- Méthylidopa

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

- Ciclosporine

Un traitement associant la ciclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutte.

- Tétracyclines

Un traitement associant tétracyclines et dérivés thiazidiques augmente le risque d'hyperurémie induite par les tétracyclines. Il est peu probable que cette interaction s'applique également à la doxycycline.

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

## **Grossesse**

En raison des effets sur la grossesse des composants de cette association pris individuellement, l'utilisation de COOLMETEC est déconseillée au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation de COOLMETEC est contre-indiquée aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### **Olmésartan médoxomil**

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 ARAI 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 ARAI 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 ARAI doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAI au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une f?totoxicité (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 f?tale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARAI doivent être surveillés sur le plan tensionnel en raison du risque d'hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### **Hydrochlorothiazide**

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1<sup>er</sup> trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse peut diminuer la perfusion f?to-placentaire et entraîner des effets f?taux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombocytopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'?dème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la prééclampsie en raison du risque de diminution de la volémie et de l'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes sauf dans les rares cas où aucun autre traitement n'est possible.

## **Allaitement**

### **Olmésartan médoxomil**

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de COOLMETEC au cours de l'allaitement, COOLMETEC 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.

### Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en faible quantité. Les dérivés thiazidiques à fortes doses entraînant une diurèse intense, ils peuvent inhiber la lactation. L'utilisation de COOLMETEC au cours de l'allaitement est déconseillée. Si COOLMETEC est utilisé au cours de l'allaitement, les doses doivent être aussi faibles que possible.

#### 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

COOLMETEC 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg ont 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 ou de fatigue lors du traitement antihypertenseur, pouvant diminuer l'aptitude à réagir, doit être prise en compte.

#### 4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement par COOLMETEC 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg sont des maux de tête (2,9%), des sensations vertigineuses (1,9%) et de la fatigue (1,0%).

L'hydrochlorothiazide peut induire ou exacerber une hypovolémie à l'origine de troubles électrolytiques (voir rubrique 4.4).

La tolérance de COOLMETEC 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg a été évaluée dans des essais cliniques chez 3709 patients recevant de l'olmésartan médoxomil en association avec l'hydrochlorothiazide.

Les autres effets indésirables rapportés avec l'association fixe d'olmésartan médoxomil et d'hydrochlorothiazide aux dosages plus faibles de 20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg peuvent être des effets indésirables potentiels avec COOLMETEC 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg.

Les effets indésirables observés sous COOLMETEC 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'hydrochlorothiazide, 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 fréquent (? 1/10), fréquent (?1/100 à <1/10), peu fréquent (?1/1000 à <1/100), rare (?1/10000 à <1/1000), très rare (<1/10000), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence		
		Association olmésartan médoxomil/ Hydrochlorothiazide	Olmésartan médoxomil	Hydrochlorothiazide
Infections et infestations	Sialadénite			Rare

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence		
		Association olméstartan médoxomil/ Hydrochlorothiazide	Olmésartan médoxomil	Hydrochlorothiazide
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)</b>	Cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)			Fréquence indéterminée
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Anémie aplasique			Rare
	Aplasia médullaire			Rare
	Anémie hémolytique			Rare
	Leucopénie			Rare
	Neutropénie/agranulocytose			Rare
	Thrombocytopénie		Peu fréquent	Rare
<b>Affection du système immunitaire</b>	Réactions anaphylactiques		Peu fréquent	Peu fréquent
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Anorexie			Peu fréquent
	Glycosurie			Fréquent
	Hypercalcémie			Fréquent
	Hypercholestérolémie	Peu fréquent		Très fréquent
	Hyperglycémie			Fréquent

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence		
		Association olméstartan médoxomil/ Hydrochlorothiazide	Olmésartan médoxomil	Hydrochlorothiazide
Hyperkaliémie		Rare		
Hypertriglycémie	Peu fréquent	Fréquent	Très fréquent	
Hyperuricémie	Peu fréquent	Fréquent	Très fréquent	
Hypochlorémie			Fréquent	
Alcalose hypochlorémique			Très rare	
Hypokaliémie			Fréquent	
Hypomagnésémie			Fréquent	
Hyponatrémie			Fréquent	
Hyperamylasémie			Fréquent	
<b>Affections psychiatriques</b>	Apathie			Rare
	Dépression			Rare
	Agitation			Rare
	Troubles du sommeil			Rare
<b>Affections du système nerveux</b>	Etat confusionnel			Fréquent
	Convulsions			Rare

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence		
		Association olméstartan médoxomil/ Hydrochlorothiazide	Olmésartan médoxomil	Hydrochlorothiazide
Troubles de la conscience (tel que perte de conscience)	Rare			
Sensations vertigineuses / étourdissement	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Maux de tête	Fréquent	Fréquent	Rare	
Perte de l'appétit			Peu fréquent	
Paresthésies			Rare	
Sensations vertigineuses posturales	Peu fréquent			
Somnolence	Peu fréquent			
Syncope	Peu fréquent			
<b>Affections oculaires</b>	Diminution des sécrétions lacrymales			Rare
	Altération transitoire de la vision			Rare
	Aggravation d'une myopie préexistante			Peu fréquent
	Myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé			Fréquence indéterminée
	Épanchement choroïdien			Fréquence indéterminée

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence		
		Association olméstartan médoxomil/ Hydrochlorothiazide	Olmésartan médoxomil	Hydrochlorothiazide
Xanthopsie			Rare	
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	Vertiges	Peu fréquent	Peu fréquent	Rare
<b>Affections cardiaques</b>	Angine de poitrine		Peu fréquent	
	Arythmies cardiaques			Rare
	Palpitations	Peu fréquent		
<b>Affections vasculaires</b>	Embolies			Rare
	Hypotension	Peu fréquent	Rare	
	Angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée)			Rare
	Hypotension orthostatique	Peu fréquent		Peu fréquent
	Thrombose			Rare
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Bronchite		Fréquent	
	Toux	Peu fréquent	Fréquent	
	Dyspnée			Rare
	Pneumonie interstitielle			Rare
	Pharyngite		Fréquent	

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence		
		Association olmésartan médoxomil/ Hydrochlorothiazide	Olmésartan médoxomil	Hydrochlorothiazide
?dème pulmonaire			Rare	
Détresse respiratoire			Peu fréquent	
Rhinite		Fréquent		
Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)			Très rare	
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Douleurs abdominales	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
	Constipation			Fréquent
	Diarrhées	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
	Dyspepsie	Peu fréquent	Fréquent	
	Irritation gastrique			Fréquent
	Gastroentérite		Fréquent	
	Météorisme			Fréquent
	Nausées	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
	Pancréatite			Rare
	Iléus paralytique			Très rare
	Vomissements	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence		
		Association olméstartan médoxomil/ Hydrochlorothiazide	Olmésartan médoxomil	Hydrochlorothiazide
Entéropathie (voir rubrique 4.4)		Très rare		
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Cholécystite aiguë			Rare
	Jaunisse (ictère cholestatique intrahépatique)			Rare
	Hépatite auto-immune*		Fréquence indéterminée	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Dermatites allergiques		Peu fréquent	
	Réactions anaphylactiques cutanées			Rare
	?dème angioneurotique	Rare	Rare	
	Réactions de type lupus érythémateux			Rare
	Eczéma	Peu fréquent		
	Erythème			Peu fréquent
	Exanthème		Peu fréquent	
	Réactions de photosensibilité			Peu fréquent
	Prurit		Peu fréquent	Peu fréquent
	Purpura			Peu fréquent

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence		
		Association olméstartan médoxomil/ Hydrochlorothiazide	Olmésartan médoxomil	Hydrochlorothiazide
Rash	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	
Réactivation d'un lupus érythémateux cutané			Rare	
Nécrose toxique épidermique			Rare	
Urticaire	Rare	Peu fréquent	Peu fréquent	
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Arthralgie	Peu fréquent		
	Arthrite		Fréquent	
	Douleurs dorsales	Peu fréquent	Fréquent	
	Spasmes musculaires	Peu fréquent	Rare	
	Faiblesse musculaire			Rare
	Myalgies	Peu fréquent	Peu fréquent	
	Douleurs au niveau des extrémités	Peu fréquent		
	Parésies			Rare
	Douleur osseuse		Fréquent	
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Insuffisance rénale aiguë	Rare	Rare	
	Hématurie	Peu fréquent	Fréquent	

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence		
		Association olméstartan médoxomil/ Hydrochlorothiazide	Olmésartan médoxomil	Hydrochlorothiazide
Néphrite interstitielle			Rare	
Insuffisance rénale		Rare		
Anomalies de la fonction rénale			Rare	
Infection des voies urinaires		Fréquent		
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Dysfonctionnement érectile	Peu fréquent		Peu fréquent
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Asthénie	Fréquent	Peu fréquent	
	Douleurs thoraciques	Fréquent	Fréquent	
	?dème de la face		Peu fréquent	
	Fatigue	Fréquent	Fréquent	
	Fièvre			Rare
	Syndrome grippal		Fréquent	
	Léthargie		Rare	
	Malaise	Rare	Peu fréquent	
	Douleurs		Fréquent	

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence		
		Association olméstartan médoxomil/ Hydrochlorothiazide	Olmésartan médoxomil	Hydrochlorothiazide
?dème périphérique	Fréquent	Fréquent		
Faiblesse	Peu fréquent			
<b>Investigations</b>	Augmentation de l'ALAT	Peu fréquent		
	Augmentation de l'ASAT	Peu fréquent		
	Hypercalcémie	Peu fréquent		
	Hypercréatininémie	Peu fréquent	Rare	Fréquent
	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine		Fréquent	
	Hyperglycémie	Peu fréquent		
	Diminution de l'hématocrite	Rare		
	Diminution du taux d'hémoglobine	Rare		
	Hyperlipidémie	Peu fréquent		
	Hypokaliémie	Peu fréquent		
	Hyperkaliémie	Peu fréquent		
	Augmentation du taux d'urée sanguin	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
	Augmentation du taux d'azote sanguin	Rare		

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence		
		Association olmésartan médoxomil/ Hydrochlorothiazide	Olmésartan médoxomil	Hydrochlorothiazide
Augmentation du taux d'acide urique sanguin	Rare			
Augmentation des gamma-GT	Peu fréquent			
Augmentation des enzymes hépatiques		Fréquent		

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

Des cas isolés de rhabdomyolyse ont été rapportés avec des associations comportant des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

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

### **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 :

<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

### **4.9. Surdosage**

Aucune information spécifique n'est disponible sur les effets ou le traitement d'un surdosage avec COOLMETEC. Le patient sera étroitement surveillé et un traitement symptomatique sera administré. La prise en charge dépend du temps écoulé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. Les mesures suivantes sont suggérées : induction de vomissements et/ou lavage gastrique. Le charbon activé peut être utile dans le traitement du surdosage. Les électrolytes et la créatinine sériques doivent être fréquemment contrôlés. En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position couchée, et un remplissage hydroélectrolytique doit être réalisé rapidement.

Les manifestations cliniques les plus probables liées au surdosage en olmésartan sont une hypotension et une tachycardie. Une bradycardie peut aussi survenir. Un surdosage en hydrochlorothiazide associe une perte en électrolytes (hypokaliémie et hypochlorémie) et une déshydratation par diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents de ce surdosage sont les nausées et la somnolence. L'hypokaliémie peut être à l'origine de spasmes

musculaires et/ou aggraver les arythmies cardiaques lors d'une administration concomitante de digitaliques et d'antiarythmiques.

Aucune donnée n'est disponible quant à l'élimination de l'olmésartan ou de l'hydrochlorothiazide par dialyse.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques, code ATC : C09DA08**

#### Mécanisme d'action / effets pharmacodynamiques

COOLMETEC associe un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, l'olmésartan médoxomil, à un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide. L'association de ces substances actives a un effet antihypertenseur synergique, diminuant la pression artérielle de manière plus importante que chacun des composants administré seul.

L'administration d'une dose quotidienne de COOLMETEC entraîne une diminution progressive et efficace de la pression artérielle sur 24 heures.

L'olmésartan médoxomil est un antagoniste sélectif puissant des récepteurs de l'angiotensine II (type AT<sub>1</sub>) actif par voie orale. 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub>) par l'olmésartan entraîne une augmentation des taux plasmatiques de rénine et des concentrations d'angiotensine I et II, ainsi qu'une diminution des concentrations plasmatiques de l'aldostérone.

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

L'administration d'une dose quotidienne d'olmésartan médoxomil entraîne une diminution progressive et efficace de la pression artérielle sur 24 heures. A dose journalière totale équivalente, l'administration en 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.

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme d'action de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques n'est pas complètement connu. Les dérivés thiazidiques modifient les mécanismes de réabsorption tubulaire rénale des électrolytes, avec une action directe sur l'excrétion du sodium et des chlorures dans des proportions équivalentes.

L'action diurétique de l'hydrochlorothiazide réduit le volume plasmatique, augmente l'activité de la rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone, ce qui a pour conséquences d'augmenter la perte urinaire de potassium et de bicarbonates et d'abaisser la kaliémie. Le système rénine-aldostérone est régulé par l'angiotensine II et ainsi l'association à un ARAII tend à s'opposer à la perte en potassium liée aux diurétiques thiazidiques. La diurèse apparaît 2 heures après le début du traitement par l'hydrochlorothiazide et le pic est observé environ 4 heures après la prise, l'effet persistant pendant environ 6-12 heures.

Des études épidémiologiques ont montré que des traitements au long cours avec l'hydrochlorothiazide seul réduisent le risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaires.

## Efficacité et sécurité clinique

L'association d'olmésartan médoxomil et d'hydrochlorothiazide a un effet additif sur la réduction de la pression artérielle, cette réduction augmentant en général avec les doses de chacun des composants.

Au cours d'études poolées contrôlées versus placebo, l'administration de l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide aux doses de 20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg a entraîné, à la vallée, des réductions moyennes des pressions artérielles systolique/diastolique ajustées au placebo de 12/7 mmHg et 16/9 mmHg respectivement.

L'adjonction de 12,5 mg ou 25 mg d'hydrochlorothiazide chez des patients insuffisamment contrôlés par 20 mg d'olmésartan médoxomil a apporté, respectivement, une réduction supplémentaire de la PAS/PAD en ambulatoire sur 24 heures, de 7/5 mmHg et 12/7 mmHg, comparativement à la monothérapie par olmésartan médoxomil. A la vallée, le gain moyen de baisse de la PAS/PAD par comparaison à la monothérapie était de 11/10 mmHg et 16/11 mmHg, respectivement.

L'efficacité de l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide est maintenue au long cours (un an). L'arrêt d'un traitement par l'olmésartan médoxomil, associé ou non à l'hydrochlorothiazide, n'a pas provoqué d'effet rebond.

Les associations fixes d'olmésartan médoxomil et d'hydrochlorothiazide 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg ont été évaluées dans 3 études cliniques incluant 1482 patients hypertendus.

Une étude clinique en double aveugle chez des patients atteints d'hypertension artérielle essentielle a évalué l'efficacité de l'association COOLMETEC 40 mg/12,5 mg versus 40 mg d'olmésartan médoxomil en monothérapie (OLMETEC) avec la PAD moyenne en position assise comme critère principal d'efficacité. La baisse de la PAS/PAD était de -31,9/-18,9 mmHg avec l'association et de -26,5/-15,8 mmHg avec la monothérapie ( $p < 0,0001$ ) après 8 semaines de traitement.

Lors de la deuxième phase de cette étude, en double aveugle mais non contrôlée, le passage de 40 mg d'olmésartan médoxomil (OLMETEC) à COOLMETEC 40 mg/12,5 mg et de COOLMETEC 40 mg/12,5 mg à COOLMETEC 40 mg/25 mg chez les patients non-répondeurs a entraîné une baisse supplémentaire de la PAS/PAD, confirmant ainsi que l'augmentation des doses permet d'améliorer de manière significative le contrôle de la pression artérielle.

Une deuxième étude clinique en double aveugle, randomisée et contrôlée versus placebo, a évalué l'efficacité de l'ajout d'hydrochlorothiazide chez les patients dont la pression artérielle n'était pas suffisamment contrôlée après 8 semaines de traitement par OLMETEC 40 mg. Soit les patients continuaient leur traitement par OLMETEC 40 mg, soit ils recevaient en association 12,5 mg ou 25 mg d'hydrochlorothiazide pendant 8 semaines. Un 4<sup>ème</sup> groupe de patients était randomisé pour recevoir COOLMETEC 20 mg/12,5 mg.

L'ajout de 12,5 mg ou 25 mg d'hydrochlorothiazide a entraîné une baisse supplémentaire de la PAS/PAD de -5,2/-3,4 mmHg ( $p < 0,0001$ ) et de -7,4/-5,3 mmHg ( $p < 0,0001$ ) respectivement versus OLMETEC 40 mg seul.

Une comparaison des patients recevant COOLMETEC 20 mg/12,5 mg et de ceux recevant COOLMETEC 40 mg/12,5 mg a montré une différence statistiquement significative de baisse de la PAS de -2,6 mmHg en faveur de l'association des plus forts dosages ( $p = 0,0255$ ) alors que la baisse observée de la PAD était de -0,9 mmHg. Les mesures ambulatoires de la pression artérielle (MAPA) basées sur les variations moyennes sur 24 heures, diurnes et nocturnes, de la PAD et de la PAS ont confirmé les résultats des mesures conventionnelles de la pression artérielle.

Un autre essai en double aveugle, randomisé, a comparé l'efficacité des associations COOLMETEC 20 mg/25 mg et COOLMETEC 40 mg/25 mg chez les patients dont la pression

artérielle n'était pas suffisamment contrôlée après 8 semaines de traitement par OLMETEC 40 mg.

Après 8 semaines de traitement par l'association, la PAS/PAD était significativement diminuée de -17,1/-10,5 mmHg pour COOLMETEC 20 mg/25 mg et de -17,4/-11,2 mmHg pour COOLMETEC 40 mg/25 mg comparativement à la monothérapie par olmésartan médoxomil. La différence des résultats des mesures conventionnelles de la pression artérielle n'était pas statistiquement significative entre les groupes de traitement, ce qui pourrait être expliqué par l'effet dose-réponse linéaire des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II comme l'olmésartan médoxomil.

Cependant, une différence statistiquement et cliniquement significative en faveur de COOLMETEC 40 mg/25 mg comparativement à COOLMETEC 20 mg/25 mg a été observée pour la PAS et la PAD sur 24 heures, diurnes et nocturnes en MAPA.

L'effet antihypertenseur de COOLMETEC était identique quels que soient l'âge, le sexe et que les patients soient ou non diabétiques.

## **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'évènements 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 évènements indésirables et certains évènements 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.

Cancer de la peau non mélanome :

D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'HCTZ (dose cumulative ?50 000 mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95% : 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95% :3,68-4,31)

pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCTZ : 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance 95% : 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption et distribution

#### Olmésartan médoxomil

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

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

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

Le sexe du patient ne modifie pas de manière cliniquement significative la pharmacocinétique de l'olmésartan.

L'olmésartan se fixe fortement aux protéines plasmatiques (99,7%). Cependant, la significativité clinique des interactions compétitives entre l'olmésartan et les autres médicaments à forte liaison aux protéines plasmatiques administrés simultanément est faible, comme le confirme l'absence 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).

#### Hydrochlorothiazide

Après une administration orale de l'association d'olmésartan médoxomil et d'hydrochlorothiazide, le pic de concentration de l'hydrochlorothiazide est observé en moyenne 1,5 à 2 heures après la prise. L'hydrochlorothiazide est lié aux protéines plasmatiques (68%) et le volume apparent de distribution est de 0,83-1,14 l/kg.

### Biotransformation et élimination

#### Olmésartan médoxomil

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

### Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé chez l'homme. Il est presque entièrement excrété dans les urines sous forme inchangée. Environ 60% de la dose orale est éliminée sous forme inchangée dans les 48 heures. La clairance rénale est d'environ 250-300 ml/min. La demi-vie terminale d'élimination est de 10-15 heures.

### COOLMETEC

La biodisponibilité systémique de l'hydrochlorothiazide est réduite d'environ 20% en cas d'association à l'olmésartan médoxomil, mais cette faible diminution n'a pas de conséquence clinique significative. Les paramètres pharmacocinétiques de l'olmésartan médoxomil ne sont pas modifiés par l'association à l'hydrochlorothiazide.

## **Pharmacocinétique dans des populations particulières**

### 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 (? 75 ans) par rapport aux sujets plus jeunes (voir rubrique 4.2).

Des données limitées suggèrent que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est réduite aussi bien chez les sujets âgés sains que chez les sujets âgés hypertendus par rapport aux volontaires sains jeunes.

### Insuffisance rénale

Chez les patients insuffisants rénaux, l'AUC de l'olmésartan à l'état d'équilibre est augmentée respectivement de 62%, 82% et 179% chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, par rapport aux volontaires sains (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min), la posologie maximale d'olmésartan médoxomil est de 20 mg par jour en une prise. Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'utilisation d'olmésartan médoxomil est déconseillée.

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

### 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  $C_{max}$  de l'olmésartan sont similaires chez les insuffisants hépatiques et chez les volontaires sains.

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 ne doit pas dépasser 20 mg en une prise par jour. L'olmésartan médoxomil n'a pas été évalué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

L'insuffisance hépatique n'a pas d'influence significative sur les paramètres pharmacocinétiques de l'hydrochlorothiazide.

## **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).

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

La toxicité de l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide a été évaluée dans des études de toxicité après administration orale à doses répétées (6 mois) chez le rat et le chien. Comme pour chaque substance prise individuellement et les autres produits de cette classe, la toxicité de l'association s'exerce principalement sur le rein. L'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide induit des modifications de la fonction rénale (augmentation de l'urémie et de la créatininémie). De fortes doses sont à l'origine de dégénérescence et de régénération tubulaires rénales chez le rat et le chien. Ceci est probablement en relation avec des modifications des paramètres hémodynamiques rénaux (diminution de la perfusion rénale liée à l'hypotension rénale avec hypoxie et dégénérescence cellulaire tubulaires). De plus, cette association provoque une diminution des cellules de la lignée rouge sanguine (érythrocytes, hémoglobine et hématocrite) et une diminution du poids du cœur chez le rat.

Ces effets ont également été décrits avec les autres antagonistes des récepteurs  $AT_1$  et avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Ceci résulterait de l'action pharmacologique de fortes doses d'olmésartan médoxomil et semble ne pas être applicable à l'homme aux doses thérapeutiques recommandées.

Les études de génotoxicité de l'olmésartan médoxomil et de l'hydrochlorothiazide, utilisés seuls ou en association, n'ont pas montré d'activité génotoxique cliniquement significative.

Le potentiel carcinogène de l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide n'a pas été étudié, étant donné qu'il n'a pas été mis en évidence d'effet carcinogène de chacun des composants dans les conditions normales d'utilisation.

Il n'a pas été mis en évidence de tératogénicité chez la souris et le rat traités par l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide. Comme avec les autres AR $_{11}$ , une toxicité fœtale a été observée chez le rat après traitement par l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide pendant la grossesse. Ceci a été objectivé par une diminution significative du poids des fœtus (voir rubriques 4.3 et 4.6).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

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

#### Comprimé nu :

Cellulose microcristalline  
Lactose monohydraté  
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée  
Hydroxypropylcellulose  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage :

Talc  
Hypromellose  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

5 ans.

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 et 10 x 28 et 10 x 30 comprimés pelliculés sous plaquettes (Polyamide laminé/Aluminium/PVC/Aluminium).

10, 50 et 500 comprimés pelliculés sous plaquettes individuelles (Polyamide laminé/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 MARCHE**

**DAIICHI SANKYO FRANCE SAS**

8-10 RUE HENRI SAINTE-CLAIRE DEVILLE

92500 RUEIL-MALMAISON

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

- 34009 350 247 5 6 : 30 comprimés sous plaquettes (Polyamide laminé/Aluminium/PVC/Aluminium)
- 34009 350 248 1 7: 90 comprimés sous plaquettes (Polyamide laminé/Aluminium/PVC/Aluminium)
- 34009 576 795 3 8 : 50 comprimés sous plaquettes individuelles (Polyamide laminé/Aluminium/PVC/Aluminium)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet

# **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.