

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Olmesartan Plus HCT EG 20 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Olmesartan Plus HCT EG 20 mg/25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Olmesartan Plus HCT EG 20 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'olmésartan médoxomil et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.
Olmesartan Plus HCT EG 20 mg/25 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'olmésartan médoxomil et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé pelliculé contient 105,34 mg de lactose monohydraté.
Chaque comprimé pelliculé contient 92,84 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Olmesartan Plus HCT EG 20 mg/12,5 mg se présente sous la forme de comprimés pelliculés beiges, ronds, biconvexes et d'un diamètre de 8 mm.
Olmesartan Plus HCT EG 20 mg/25 mg se présente sous la forme de comprimés pelliculés de couleur saumon, ronds, biconvexes et d'un diamètre de 8 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

L'association à dose fixe Olmesartan Plus HCT EG est indiquée chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil seul.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Olmesartan Plus HCT EG ne sera pas utilisé comme traitement initial, mais chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 20 mg d'olmésartan médoxomil en monothérapie. Olmesartan Plus HCT EG s'administre une fois par jour, pendant ou en dehors des repas.

Si cela s'avère cliniquement approprié, un passage direct d'une monothérapie par 20 mg d'olmésartan médoxomil à la combinaison à dose fixe peut être envisagé, en tenant compte du fait que l'effet antihypertenseur de l'olmésartan médoxomil est maximal environ 8 semaines après le début du

traitement (voir rubrique 5.1). Une titration de la dose de chaque composant individuel est recommandée.

L'association 20 mg olmésartan médoxomil/12,5 mg hydrochlorothiazide peut être administrée chez les patients dont la pression artérielle n'est pas contrôlée de manière adéquate par une monothérapie optimale de 20 mg d'olmésartan médoxomil.

L'association 20 mg olmésartan médoxomil/25 mg hydrochlorothiazide peut être administrée chez les patients dont la pression artérielle n'est pas contrôlée de manière adéquate par l'association 20 mg olmésartan médoxomil/12,5 mg hydrochlorothiazide.

Personnes âgées (65 ans et plus)

Chez les personnes âgées, il est recommandé d'utiliser la même posologie de l'association que celle utilisée chez les adultes.

Insuffisance rénale

Une surveillance périodique de la fonction rénale est recommandée lorsque Olmesartan Plus HCT EG est utilisé chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min.) (voir rubrique 4.4). Olmesartan Plus HCT EG est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

Olmésartan Plus HCT EG doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, on recommande une dose initiale de 10 mg d'olmésartan médoxomil une fois par jour, sans dépasser la dose maximale de 20 mg une fois par jour. Une surveillance étroite de la tension artérielle et de la fonction rénale est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique qui sont traités par des diurétiques et/ou d'autres antihypertenseurs. On ne dispose d'aucune expérience avec l'olmésartan médoxomil chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Olmesartan Plus HCT EG ne doit pas être utilisé chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2), ainsi qu'en cas de cholestase et d'obstruction des voies biliaires (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'association olmésartan/hydrochlorothiazide chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Le comprimé doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide (p. ex. un verre d'eau). Le comprimé ne doit pas être mâché et doit être pris à la même heure chaque jour.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à d'autres substances dérivées des sulfamides (car l'hydrochlorothiazide est une substance dérivée des sulfamides).
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Hypokaliémie réfractaire, hypercalcémie, hyponatrémie et hyperuricémie symptomatique.
- Insuffisance hépatique sévère, cholestase et obstruction des voies biliaires.
- 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- L'utilisation concomitante d'Olmesartan Plus HCT EG et de médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète sucré ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Déplétion du volume intravasculaire

Une hypotension symptomatique, en particulier après la première dose, peut survenir chez les patients présentant une hypovolémie et/ou une déplétion sodée suite à un traitement diurétique intensif, une alimentation hyposodée, une diarrhée ou des vomissements. Ces anomalies doivent être corrigées avant l'administration d'Olmesartan Plus HCT EG.

Autres affections avec stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone

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

Hypertension rénovasculaire

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

Insuffisance rénale et transplantation rénale

Olmesartan Plus HCT EG ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 4.3). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine \geq 30 ml/min et < 60 ml/min). Toutefois, chez ces patients, Olmesartan Plus HCT EG doit être administré avec prudence et une surveillance périodique des taux sériques de potassium, de créatinine et d'acide urique est recommandée. Une azotémie liée aux diurétiques thiazidiques peut survenir chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. En cas de signes d'une insuffisance rénale évolutive, une réévaluation approfondie du traitement s'impose et l'arrêt du traitement diurétique doit être envisagé. On ne dispose d'aucune expérience concernant l'administration d'olmésartan/hydrochlorothiazide chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

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

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

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

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

Insuffisance hépatique

On ne dispose à ce jour d'aucune expérience avec l'olmésartan médoxomil chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. En outre, durant un traitement par diurétiques thiazidiques, des modifications mineures de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent induire un coma hépatique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou d'une maladie évolutive du foie. Par conséquent, la prudence est de rigueur chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.2). L'utilisation d'Olmesartan Plus HCT EG est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, une cholestase ou une obstruction des voies biliaires (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Sténose des valvules aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme avec d'autres vasodilatateurs, une prudence particulière est de mise chez les patients souffrant d'une sténose aortique ou mitrale ou d'une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Aldostéronisme primaire

Les patients atteints d'aldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. L'utilisation d'Olmesartan Plus HCT EG n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Effets métaboliques et endocriniens

Un traitement par diurétiques thiazidiques peut réduire la tolérance au glucose. Une adaptation de la dose de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux peut s'avérer nécessaire chez les patients diabétiques (voir rubrique 4.5). Un diabète sucré latent peut se manifester au cours d'un traitement par diurétiques thiazidiques.

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

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

Déséquilibre électrolytique

Comme pour tout patient recevant un traitement diurétique, une analyse des électrolytes sériques doit être effectuée à intervalles périodiques.

Les thiazides, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner un déséquilibre hydro-électrolytique (notamment une hypokaliémie, une hyponatrémie et une alcalose hypochlorémique). Les signes avant-coureurs d'un tel déséquilibre sont les suivants: sécheresse buccale, soif, asthénie, léthargie, somnolence, agitation, douleurs ou crampes musculaires, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux tels que nausées ou vomissements (voir rubrique 4.8).

Le risque d'hypokaliémie est accru chez les patients présentant une cirrhose du foie, chez patients avec une diurèse importante, ainsi que chez ceux recevant un apport oral insuffisant en électrolytes et chez ceux recevant un traitement concomitant par des corticostéroïdes ou par l'ACTH (voir rubrique 4.5).

Inversement, en raison de l'antagonisme au niveau des récepteurs de l'angiotensine-II (AT₁) par le composant olméstartan médoxomil d'Olmesartan Plus HCT EG, une hyperkaliémie peut se produire, surtout en présence d'une insuffisance rénale et/ou d'une insuffisance cardiaque, ainsi qu'un diabète sucré. Une surveillance appropriée du potassium sérique est recommandée chez les patients à risque.

La prudence est de rigueur lorsque Olmesartan Plus HCT EG est administré en concomitance avec des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments potassiques ou des substituts de sel contenant du potassium, ainsi que d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux sériques de potassium (p. ex. l'héparine) (voir rubrique 4.5).

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

Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire du calcium et provoquer une augmentation intermittente et légère du calcium sérique en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Une hypercalcémie peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. La prise de diurétiques thiazidiques doit être interrompue avant de réaliser des tests de la fonction parathyroïdienne.

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

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

Lithium

Comme pour d'autres médicaments contenant une association d' antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'un thiazide, l'utilisation concomitante de lithium et d'Olmesartan Plus HCT EG n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Entéropathie ressemblant à la sprue

De très rares cas de diarrhée chronique sévère s'accompagnant d'une perte de poids importante, résultant probablement d'une réaction d'hypersensibilité retardée localisée, ont été signalés chez des patients traités par olmésartan quelques mois, voire quelques années, après l'instauration du traitement. Les biopsies intestinales de patients ont souvent mis en évidence une atrophie villositaire. Si un patient développe ces symptômes durant le traitement avec olmésartan et en l'absence d'autres étiologies apparentes, le traitement avec olmésartan devrait être immédiatement interrompu et ne devrait pas être recommencé. Si les diarrhées ne s'améliorent pas durant la semaine après l'interruption, d'autre avis de spécialiste (p.e. gastroentérologue) devrait être considéré.

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut causer une réaction idiosyncrasique, résultant en un épanchement choroïdien, en une myopie aiguë transitoire et en un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes incluent l'apparition aiguë d'une diminution de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire et se produisant typiquement dans les heures ou semaines suite à l'initiation du médicament. Le glaucome aigu à angle fermé non traité peut entraîner une perte permanente de la vision.

Le traitement primaire est de mettre fin à l'utilisation d'hydrochlorothiazide le plus vite possible. Des traitements médicamenteux ou chirurgicaux rapides peuvent être considérés si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque dans le développement du glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure un historique d'allergies aux sulfamides ou à la pénicilline.

Différences ethniques

Comme avec tous les autres médicaments contenant un antagoniste de l'angiotensine II, l'effet hypotenseur de l'olmésartan médoxomil est légèrement moindre chez les patients noirs que dans d'autres groupes de la population, peut-être en raison d'une prévalence plus élevée d'un faible niveau taux de rénine chez la population noire hypertendue.

Test antidopage

L'hydrochlorothiazide contenue dans ce médicament peut produire un résultat analytique positif lors d'un test antidopage.

Grossesse

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

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, Olmesartan Plus HCT EG doit être retiré et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide.

Angioedème intestinal

Des angioedèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II y compris l'olmésartan (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angioedème intestinal est diagnostiqué, l'olmésartan doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

Autres

En cas d'artériosclérose généralisée, chez des patients atteints de cardiopathie ischémique ou de maladie cérébrovasculaire ischémique, il existe toujours un risque qu'une diminution excessive de la pression artérielle puisse conduire à un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral.

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

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

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Interactions potentielles à l'olmésartan médoxomil et à l'hydrochlorothiazide

Utilisation concomitante non recommandée

Lithium

Des élévations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité du lithium ont été signalées lors de l'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et, dans de rares cas, d'antagonistes de l'angiotensine II. En outre, la clairance rénale du lithium est réduite par les thiazides et, par conséquent, le risque de toxicité du lithium peut être augmenté. Dès lors, l'utilisation combinée d'Olmesartan Plus HCT EG et de lithium n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Si l'utilisation de cette association s'avère nécessaire, il convient de surveiller attentivement les concentrations sériques de lithium.

Utilisation concomitante exigeant la prudence

Baclofène

Une potentialisation de l'effet antihypertenseur peut se produire.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

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

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

Utilisation concomitante à prendre en compte

Amifostine

Une potentialisation de l'effet antihypertenseur peut se produire.

Autres agents antihypertenseurs

L'effet antihypertenseur d'Olmésartan Plus HCT EG peut être renforcé par l'utilisation concomitante d'autres médicaments antihypertenseurs.

Alcool, barbituriques, narcotiques ou antidépresseurs

Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir.

Interactions potentielles liées à l'olmésartan médoxomil

Utilisation concomitante non recommandée

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

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'IECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë), par rapport à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Médicaments influençant les taux de potassium

Sur la base de l'expérience acquise avec l'utilisation d'autres médicaments affectant le système rénine-angiotensine, l'utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium sérique (p. ex. héparine, IECA) peut entraîner une augmentation des taux sériques de potassium (voir rubrique 4.4). S'il est nécessaire de prescrire des médicaments influençant les taux de potassium en association avec olmésartan/hydrochlorothiazide, il est conseillé de surveiller les taux plasmatiques de potassium.

Colésévélam, agent chélateur des acides biliaires

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

Informations supplémentaires

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

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

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

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

Interactions potentielles liées à l'hydrochlorothiazide

Utilisation concomitante non recommandée

Médicaments influençant les taux de potassium

L'effet de déplétion potassique de l'hydrochlorothiazide (voir rubrique 4.4) peut être potentialisé par l'administration concomitante d'autres médicaments associés à une perte de potassium et à une hypokaliémie (p. ex. autres diurétiques kaliurétiques, laxatifs, corticostéroïdes, ACTH, amphotéricine, carbénoxolone, pénicilline G sodique ou dérivés de l'acide salicylique). L'utilisation concomitante de ces médicaments n'est dès lors pas recommandée.

Utilisation concomitante exigeant la prudence

Sels de calcium

Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître les taux sériques de calcium en réduisant son excrétion. Si des suppléments de calcium doivent être prescrits, les taux sériques de calcium seront surveillés et la posologie de calcium sera adaptée en conséquence.

Colestyramine et résines de colestipol

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

Glycosides digitaliques

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

Médicaments influencés par les troubles du potassium sérique

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

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

Myorelaxants non dépolarisants (p. ex. tubocurarine)

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

Agents anticholinergiques (p. ex. atropine, bipéridène)

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

Médicaments antidiabétiques (agents oraux et insuline)

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

Metformine

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

Bêtabloquants et diazoxide

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

Amines pressives (p. ex. noradrénaline)

L'effet des amines pressives peut être réduit.

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

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

Amantadine

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

Agents cytotoxiques (p. ex. cyclophosphamide, méthotrexate)

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

Salicylés

L'hydrochlorothiazide peut renforcer l'effet toxique sur le système nerveux central des salicylés administrés à dose élevée.

Méthyl dopa

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

Ciclosporine

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

Tétracyclines

L'administration concomitante de tétracyclines et des diurétiques thiazidiques augmente le risque d'élévation de l'urée induite par les tétracyclines.

Cette interaction ne s'applique probablement pas à la doxycycline.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse (voir rubrique 4.3)

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

Olmésartan médoxomil

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

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

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

Si une exposition à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II s'est produite à partir du 2^e trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer un contrôle échographique de la fonction rénale et du crâne. Les nourrissons dont la mère a pris un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter toute survenue d'une hypotension (voir aussi rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide

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

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

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

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

Allaitement

Olmésartan médoxomil

Étant donné l'absence d'informations concernant l'utilisation d'olmésartan/hydrochlorothiazide pendant l'allaitement, Olmesartan Plus HCT EG n'est pas recommandé et il est préférable d'utiliser d'autres traitements présentant des profils de tolérance mieux établis pendant l'allaitement, en particulier lors de l'allaitement de nouveau-nés ou de nourrissons prématurés.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est excrété en faibles quantités dans le lait maternel. Les thiazides fortement dosés et provoquant une diurèse intense peuvent inhiber la production de lait.

L'utilisation d'Olmesartan Plus HCT EG n'est pas recommandée pendant l'allaitement. Si Olmesartan Plus HCT EG est utilisé pendant l'allaitement, les doses les plus faibles seront administrées.

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

Olmesartan Plus HCT EG a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients sous traitement antihypertenseur peuvent présenter occasionnellement des étourdissements ou de la fatigue, qui peuvent affecter leurs capacités de réaction.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant un traitement par olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide sont les maux de tête (2,9%), les étourdissements (1,9%) et la fatigue (1,0%).

L'hydrochlorothiazide peut provoquer ou exacerber une déplétion volumique susceptible de provoquer un déséquilibre électrolytique (voir rubrique 4.4).

Dans des études cliniques portant sur 1 155 patients traités par des associations d'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide aux posologies de 20 mg/12,5 mg ou 20 mg/25 mg et 466 patients traités par placebo pendant des périodes allant jusqu'à 21 mois, la fréquence globale des effets indésirables sous traitement combiné par olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide était similaire à celle observée avec le placebo. La fréquence des arrêts de traitement dus à des effets indésirables était également similaire avec une association d'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide (20 mg/12,5 mg ou 20 mg/25 mg [2%]) et avec le placebo (3%). La fréquence globale des effets indésirables sous olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide, comparée à celle observée sous placebo, n'a pas semblé être liée à l'âge (< 65 ans contre ≥ 65 ans), au sexe ou à la race, malgré une fréquence d'étourdissements légèrement plus élevée chez les patients âgés de ≥ 75 ans.

En outre, la sécurité de l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide à dose élevée a été évaluée dans des essais cliniques incluant 3 709 patients recevant l'olmésartan médoxomil en association avec l'hydrochlorothiazide aux posologies de 40 mg/12,5 mg et de 40 mg/25 mg.

Le tableau ci-dessous répertorie les effets indésirables observés avec olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide au cours des études cliniques, des études de sécurité conduites après la mise sur le marché et les effets indésirables rapportés spontanément, ainsi que les effets indésirables des composants individuels olmésartan médoxomil et hydrochlorothiazide sur la base du profil de sécurité connu pour chaque composant individuel.

La terminologie suivante a été utilisée pour classer la survenue des effets indésirables: très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100); rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000); très rare < 1/10 000); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

MedDRA Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence		
		Olmésartan/ HCT	Olmésartan	HCT
<i>Infections et infestations</i>	Sialadénite			Rare
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)</i>	Cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)			Fréquence indéterminée
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Anémie aplasique			Rare
	Aplasia médullaire			Rare
	Anémie hémolytique			Rare
	Leucopénie			Rare
	Neutropénie/Agranulocytose			Rare

MedDRA Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence		
		Olmésartan/ HCT	Olmésartan	HCT
	Thrombocytopénie		Peu fréquent	Rare
<i>Affections du système immunitaire</i>	Réactions anaphylactiques		Peu fréquent	Peu fréquent
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Anorexie			Peu fréquent
	Glycosurie			Fréquent
	Hypercalcémie			Fréquent
	Hypercholestérolémie	Peu fréquent		Très fréquent
	Hyperglycémie			Fréquent
	Hyperkaliémie		Rare	
	Hypertriglycéridémie	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
<i>Affections psychiatriques</i>	Apathie			Rare
	Dépression			Rare
	Agitation			Rare
	Troubles du sommeil			Rare
<i>Affections du système nerveux</i>	État confusionnel			Fréquent
	Convulsions			Rare

MedDRA Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence		
		Olmésartan/ HCT	Olmésartan	HCT
	Troubles de la conscience (tels que perte de connaissance)	Rare		
	Étourdissements/sensation ébrieuse	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Céphalées	Fréquent	Fréquent	Rare
	Perte d'appétit			Peu fréquent
	Paresthésies			Rare
	Vertiges orthostatiques	Peu fréquent		
	Somnolence	Peu fréquent		
	Syncope	Peu fréquent		
<i>Affections oculaires</i>	Diminution du larmoiement			Rare
	Vision trouble transitoire			Rare
	Aggravation d'une myopie préexistante			Peu fréquent
	Myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé, épanchement choroïdien			Fréquence indéterminée
	Xanthopsie			Rare
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	Vertige	Peu fréquent	Peu fréquent	Rare
<i>Affections cardiaques</i>	Angor		Peu fréquent	
	Arythmies cardiaques			Rare
	Palpitations	Peu fréquent		
<i>Affections vasculaires</i>	Embolie			Rare
	Hypotension	Peu fréquent	Rare	
	Angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée)			Rare

MedDRA Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence		
		Olmésartan/ HCT	Olmésartan	HCT
	Hypotension orthostatique	Peu fréquent		Peu fréquent
	Thrombose			Rare
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Bronchite		Fréquent	
	Toux	Peu fréquent	Fréquent	
	Dyspnée			Rare
	Pneumonie interstitielle			Rare
	Pharyngite		Fréquent	
	Œdème pulmonaire			Rare
	Détresse respiratoire			Peu fréquent
	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)			Très rare
	Rhinite		Fréquent	
<i>Affections gastro- intestinales</i>	Douleurs abdominales	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
	Constipation			Fréquent
	Diarrhée	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
	Dyspepsie	Peu fréquent	Fréquent	
	Irritation gastrique			Fréquent
	Gastro-entérite		Fréquent	
	Ballonnements			Fréquent
	Nausées	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
	Pancréatite			Rare
	Iléus paralytique			Très rare

MedDRA Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence		
		Olmésartan/ HCT	Olmésartan	HCT
	Vomissements	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
	Entéropathie ressemblant à la sprue (voir rubrique 4.4)		Très rare	
	Angioedème intestinal		Rare	
<i>Affections hépatobiliaires</i>	Cholécystite aiguë			Rare
	Ictère (ictère cholestatique intrahépatique)			Rare
	Hépatite auto-immune*		Fréquence indéterminée	
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Dermatite allergique		Peu fréquent	
	Réactions cutanées anaphylactiques			Rare
	Œdème de Quincke	Rare	Rare	
	Réactions cutanées 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
	Eruption cutanée	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
	Réactivation d'un lupus érythémateux cutané			Rare
	Syndrome de Lyell			Rare
Urticaire	Rare	Peu fréquent	Peu fréquent	
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Arthralgies	Peu fréquent		

MedDRA Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence		
		Olmésartan/ HCT	Olmésartan	HCT
	Arthrite		Fréquent	
	Dorsalgies	Peu fréquent	Fréquent	
	Spasmes musculaires	Peu fréquent	Rare	
	Faiblesse musculaire			Rare
	Myalgies	Peu fréquent	Peu fréquent	
	Douleurs dans les extrémités	Peu fréquent		
	Parésie			Rare
	Douleur osseuse		Fréquent	
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Insuffisance rénale aiguë	Rare	Rare	
	Hématurie	Peu fréquent	Fréquent	
	Néphrite interstitielle			Rare
	Insuffisance rénale		Rare	
	Altération de la fonction rénale			Rare
	Infection des voies urinaires		Fréquent	
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	Dysfonction érectile	Peu fréquent		Peu fréquent
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Asthénie	Fréquent	Peu fréquent	
	Douleur thoracique	Fréquent	Fréquent	
	Œdème de la face		Peu fréquent	
	Fatigue	Fréquent	Fréquent	
	Fièvre			Rare
	Symptômes pseudo-grippaux		Fréquent	

MedDRA Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence		
		Olmésartan/ HCT	Olmésartan	HCT
	Léthargie		Rare	
	Malaise	Rare	Peu fréquent	
	Douleur		Fréquent	
	Œdème périphérique	Fréquent	Fréquent	
	Faiblesse	Peu fréquent		
<i>Investigations</i>	Élévation de l'alanine-aminotransférase	Peu fréquent		
	Élévation de l'aspartate-aminotransférase	Peu fréquent		
	Augmentation du calcium sanguin	Peu fréquent		
	Augmentation de la créatinine sanguine	Peu fréquent	Rare	Fréquent
	Élévation de la créatine kinase sanguine		Fréquent	
	Augmentation de la glycémie	Peu fréquent		
	Diminution des taux d'hématocrite dans le sang	Rare		
	Diminution des taux d'hémoglobine dans le sang	Rare		
	Augmentation des lipides sanguins	Peu fréquent		
	Diminution du potassium sanguin	Peu fréquent		
	Augmentation du potassium sanguin	Peu fréquent		
	Augmentation de l'urée sanguine	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
	Augmentation du taux d'azote uréique du sang	Rare		
	Augmentation de l'acide urique sanguin	Rare		
	Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	Peu fréquent		
	Élévation 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.

Description de certains effets indésirables

Des cas isolés de rhabdomyolyse associés dans le temps avec la prise d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ont été signalés.

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 :

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

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

ou

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

Lien pour le formulaire: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>.

4.9 Surdosage

On ne dispose pas d'informations spécifiques concernant les effets ou le traitement d'un surdosage d'olmésartan/hydrochlorothiazide. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et un traitement symptomatique et de soutien sera administré. La prise en charge dépend à la fois du délai écoulé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. Les mesures proposées comprennent l'induction de vomissements et/ou un lavage gastrique. Le charbon activé peut s'avérer utile dans le traitement du surdosage. Les électrolytes sériques et la créatininémie doivent être fréquemment contrôlés. Si une hypotension survient, le patient doit être installé en décubitus dorsal et du liquide et des sels de remplacement doivent lui être administrés rapidement.

Les symptômes les plus probables d'un surdosage d'olmésartan médoxomil sont en principe une hypotension et une tachycardie; le surdosage peut également induire une bradycardie. Un surdosage d'hydrochlorothiazide est associé à une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie) et à une déshydratation due à une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents du

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

On ne dispose d'aucune information concernant 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

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

L'administration quotidienne d'Olmesartan Plus HCT EG induit une réduction efficace et régulière de la tension artérielle pendant l'intervalle de 24 heures entre les prises.

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

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

La prise d'olmésartan médoxomil une fois par jour induit une réduction efficace et régulière de la pression artérielle pendant l'intervalle de 24 heures entre les prises. Pour une même dose quotidienne totale, une dose quotidienne unique a assuré une diminution de la pression artérielle similaire à celle obtenue avec deux prises par jour.

Dans le cadre d'un traitement continu, on obtient des diminutions maximales de la pression artérielle 8 semaines après l'instauration du traitement, bien qu'une partie substantielle de l'effet hypotenseur s'observe déjà après 2 semaines de traitement seulement.

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

L'étude ROADMAP (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention), qui portait sur 4 447 patients présentant un diabète de type 2, une albuminurie normale et au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, a évalué si le traitement par olmésartan permettait de retarder l'apparition d'une microalbuminurie. Durant une période de suivi médian de

3,2 ans, les patients ont reçu soit l'olmésartan, soit un placebo, en association avec d'autres agents antihypertenseurs, hors IECA et ARA.

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

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

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

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

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

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

Efficacité et sécurité cliniques

L'association d'olmésartan médoxomil et d'hydrochlorothiazide produit des réductions additives de la pression artérielle, qui augmentent habituellement avec la dose de chaque composant. Dans des études groupées contrôlées par placebo, l'administration des associations d'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide à 20 mg/12,5 mg et à 20 mg/25 mg a induit des réductions des pressions systolique et diastolique moyennes corrigées pour le placebo de 12/7 mmHg et de 16/9 mmHg respectivement, en valeur de vallée. Ni l'âge, ni la race n'avaient d'influence cliniquement significative sur la réponse au traitement combiné par olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide.

L'administration de 12,5 mg et de 25 mg d'hydrochlorothiazide chez des patients insuffisamment contrôlés par une monothérapie par 20 mg d'olmésartan médoxomil a induit des réductions supplémentaires des pressions systoliques et diastoliques sur 24 heures, mesurées par monitoring ambulatoire de la pression artérielle, atteignant respectivement 7/5 mmHg et 12/7 mmHg par rapport à la monothérapie d'olmésartan médoxomil. Les réductions supplémentaires moyennes des pressions systolique et diastolique en vallée, mesurées de manière conventionnelle par rapport aux valeurs initiales, ont été respectivement de 11/10 mmHg et de 16/11 mmHg.

L'efficacité du traitement combiné par olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide s'est maintenue pendant un traitement à long terme (d'une durée d'un an). L'arrêt du traitement par olmésartan médoxomil, avec ou sans traitement concomitant par hydrochlorothiazide, n'a pas entraîné de rebond hypertensif.

Les effets de l'association à dose fixe d'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires sont actuellement inconnus.

Autres informations

Deux vastes essais randomisés et contrôlés (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] et VA NEPHRON-D ([The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) ont évalué l'association d'un IECA et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.

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

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

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

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) visait quant à elle à évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskirène au traitement de référence par un IECA ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II chez les patients présentant un diabète de type 2 associé soit à une néphropathie chronique, soit à une maladie cardiovasculaire, soit ou à ces deux maladies. Cette étude a pris fin précocement en raison d'un risque accru d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux étaient en effet numériquement plus fréquents dans le groupe traité par aliskirène que dans le groupe sous placebo; par ailleurs, les événements indésirables et événements indésirables graves pertinents ici (hyperkaliémie, hypotension et altération de la fonction rénale) étaient plus fréquemment rapportés dans le groupe traités par aliskirène que dans le groupe sous 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 $\geq 50\ 000$ 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 de 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 un promédicament. Lors de son absorption à partir du tractus gastro-intestinal, il est rapidement converti par les estérases de la muqueuse intestinale et de la veine porte en métabolite pharmacologiquement actif, l'olmésartan. Aucune trace d'olmésartan médoxomil ni de sa chaîne latérale n'a été retrouvée sous forme inchangée dans le plasma ou les selles. La biodisponibilité moyenne absolue de l'olmésartan dans sa présentation en comprimé était de 25,6%.

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

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

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

L'olmésartan se lie fortement aux protéines plasmatiques (à 99,7%), mais le risque d'interactions cliniquement significatives, impliquant un déplacement des sites de liaison de ces protéines, entre l'olmésartan et d'autres substances actives administrées en concomitance et présentant également un fort taux de liaison, est faible (comme le confirme l'absence d'interaction cliniquement significative entre l'olmésartan médoxomil et la warfarine). La liaison de l'olmésartan aux cellules sanguines est négligeable. Le volume de distribution moyen après administration intraveineuse est faible (16-29 l).

Hydrochlorothiazide

Le délai moyen pour atteindre les pics de concentration d'hydrochlorothiazide était de 1,5 à 2 heures après administration orale de l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide.

L'hydrochlorothiazide est lié à 68% aux protéines plasmatiques, et son volume de distribution apparent est de 0,83-1,14 l/kg.

Biotransformation et élimination

Olmésartan médoxomil

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

La demi-vie d'élimination terminale de l'olmésartan varie de 10 à 15 heures après une administration orale répétée. L'état d'équilibre était atteint dès les premières doses et aucune accumulation supplémentaire n'apparaissait après 14 jours d'administration répétée. La clairance rénale était de l'ordre de 0,5 à 0,7 l/h et ne dépendait pas de la dose.

Hydrochlorothiazide

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

Olmésartan médoxomil/Hydrochlorothiazide

La disponibilité systémique de l'hydrochlorothiazide est réduite d'environ 20% lorsqu'il est administré en association avec l'olmésartan médoxomil, mais cette diminution modeste est sans signification clinique. La cinétique d'olmésartan n'est pas influencée par l'administration concomitante d'hydrochlorothiazide.

Pharmacocinétique dans certaines populations particulières

Personnes âgées (65 ans et plus)

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

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

Insuffisance rénale

Chez les patients insuffisants rénaux, les valeurs de l'ASC de l'olmésartan à l'état d'équilibre étaient augmentées de 62%, 82% et 179% chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, respectivement, par rapport aux sujets témoins en bonne santé (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

Insuffisance hépatique

Après une administration orale unique, les valeurs de l'ASC de l'olmésartan étaient augmentées de 6% et 65% chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et sévère, respectivement, par rapport aux sujets témoins sains appariés. Chez des sujets sains, des patients atteints d'insuffisance hépatique légère et d'autres atteints d'insuffisance hépatique modérée, la fraction libre d'olmésartan 2 heures après l'administration était de 0,26%, 0,34% et 0,41%, respectivement. Après une administration répétée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, les valeurs de l'ASC moyenne de l'olmésartan étaient à nouveau augmentées d'environ 65% par rapport aux valeurs observées chez les sujets témoins sains appariés. Les valeurs moyennes de la C_{max} de l'olmésartan étaient comparables chez les insuffisants hépatiques et les sujets sains. L'utilisation d'olmésartan médoxomil chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère n'a pas été évaluée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

Interactions médicamenteuses

Colésévélam, agent chélateur des acides biliaires

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Le potentiel toxique des associations composées d'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide a été évalué chez le rat et le chien dans des études de toxicité dans lesquelles des doses orales répétées étaient administrées pendant une période allant jusqu'à six mois.

Comme c'est le cas pour les substances individuelles et pour les autres médicaments de cette classe, le principal organe cible toxicologique de l'association a été le rein. L'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide a induit des modifications de la fonction rénale (augmentation de l'azote uréique et de la créatinine dans le sérum). Les doses élevées ont induit une dégénérescence tubulaire et une régénération dans les reins des rats et des chiens, probablement par le biais d'une modification de l'hémodynamique rénale (perfusion rénale réduite résultant d'une hypotension avec hypoxie tubulaire et dégénérescence des cellules tubulaires). En outre, l'association d'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide a induit une réduction des paramètres des globules rouges (érythrocytes, hémoglobine et hématoците) et une diminution du poids du cœur chez les rats.

Ces effets, également observés avec d'autres antagonistes des récepteurs AT₁ et avec des IECA, semblent être induits par l'effet pharmacologique des doses élevées d'olmésartan médoxomil et ne semblent ne pas être pertinents chez l'homme aux doses thérapeutiques recommandées.

Des études de génotoxicité utilisant l'olmésartan médoxomil et l'hydrochlorothiazide en association, ainsi que les composants individuels, n'ont montré aucun signe d'activité génotoxique cliniquement pertinente.

L'effet carcinogène potentiel de l'association d'olmésartan médoxomil et de l'hydrochlorothiazide n'a pas été évalué, car aucun signe d'effet carcinogène significatif n'a été observé pour les deux composants individuels dans les conditions d'utilisation clinique.

Aucun signe de tératogénéité n'a été observé chez les souris ou les rats traités par des associations d'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide. Comme attendu avec cette classe de médicaments, un effet fœtotoxique a été observé chez le rat; cet effet s'est manifesté par une réduction significative du poids corporel des fœtus lorsque les rates ont été traitées par des associations d'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide pendant leur gestation (voir rubriques 4.3 et 4.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Crospovidone
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose
Lactose monohydraté
Polyéthylène glycol
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer (III) jaune (E172)
Oxyde de fer (III) rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Olmesartan Plus HCT EG 20 mg/12,5 mg comprimés pelliculés:
Plaquettes d'oPA-Alu-PVC scellées par une feuille d'aluminium, contenant

10, 10 (échantillon), 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 156 et 168 comprimés pelliculés.

Olmesartan Plus HCT EG 20 mg/25 mg comprimés pelliculés:
Plaquettes d'oPA-Alu-PVC scellées par une feuille d'aluminium, contenant

10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 156 et 168 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

EG
Esplanade
1020 Bruxelles

(Eurogenerics)
Heysel

SA
b22

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Olmesartan Plus HCT EG 20 mg/12,5 mg comprimés pelliculés: BE501182

Olmesartan Plus HCT EG 20 mg/25 mg comprimés pelliculés: BE501191

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

Date de première autorisation: 14 septembre 2016

Date de dernier renouvellement : 30 janvier 2021

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

Date de mise à jour du texte: 12/2024

Date d'approbation du texte: 02/2025