

1.3.1	Olmesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1.3.1	Olmesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Olmesartan Krka 10 mg comprimés pelliculés
Olmesartan Krka 20 mg comprimés pelliculés
Olmesartan Krka 40 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Olmesartan Krka 10 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'olmésartan médoxomil.

Olmesartan Krka 20 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'olmésartan médoxomil.

Olmesartan Krka 40 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'olmésartan médoxomil.

Excipient à effet notoire:

10 mg

Chaque comprimé pelliculé contient 57,5 mg lactose monohydraté.

20 mg

Chaque comprimé pelliculé contient 115,00 mg lactose monohydraté.

40 mg

Chaque comprimé pelliculé contient 230,00 mg lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

10 mg: les comprimés pelliculés sont ronds, légèrement biconvexes de couleur blanche, avec une marque S1 gravée sur une face. Diamètre du comprimé 9 mm, épaisseur du comprimé: 2,4 – 3,4 mm.

20 mg: les comprimés pelliculés sont ronds, légèrement biconvexes de couleur blanche, avec une marque S2 gravée sur une face. Diamètre du comprimé 8 mm, épaisseur du comprimé: 3,5 – 4,5 mm.

40 mg: les comprimés pelliculés sont ovales, de couleur blanche, avec une marque S3 gravée sur une face. Dimensions du comprimé 13x8 mm, épaisseur du comprimé: 4,3 – 5,5 mm.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension essentielle chez l'adulte.

Traitement de l'hypertension chez les enfants et les adolescents de 6 à moins de 18 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

PI_Text089986 1	- Updated:	Page 2 of 17
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Olmésartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Posologie

Adultes

La dose initiale recommandée d'olmésartan médoxomil est de 10 mg une fois par jour. Pour les patients dont la tension artérielle n'est pas suffisamment contrôlée à cette dose, la dose d'olmésartan médoxomil peut être augmentée jusqu'à une dose optimale quotidienne de 20 mg. S'il s'avère nécessaire d'abaisser encore la tension artérielle, la dose d'olmésartan médoxomil pourra être augmentée, jusqu'à un maximum de 40 mg par jour, ou bien, un traitement complémentaire par hydrochlorothiazide pourra être ajouté.

L'action anti-hypertensive d'olmésartan médoxomil est perceptible dans les 2 semaines qui suivent le début du traitement et elle atteint son maximum environ 8 semaines après le début du traitement. Ceci doit être pris en compte lorsqu'il est envisagé de modifier le schéma posologique du patient.

Personnes âgées (65 ans ou plus):

Une adaptation de la dose chez les patients âgés ne s'avère généralement pas nécessaire. (Voir en dessous pour les recommandations de dosage chez les patients atteints d'une insuffisance rénale). Si une augmentation de la dose journalière jusqu'à la dose maximale de 40 mg s'avère nécessaire, la pression sanguine devra être suivie de près.

Patients atteints insuffisance rénale:

La dose maximale chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine de 20-60 ml/min.) est de 20 mg d'olmésartan médoxomil une fois par jour, compte tenu du peu de données disponibles à des doses plus élevées chez ce groupe de patients. L'utilisation d'olmésartan médoxomil chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min.) n'est pas recommandée étant donné l'expérience limitée acquise pour ce groupe de patients (voir rubrique 4,4 et 5.2).

Patients atteints insuffisance hépatique:

Une adaptation de la dose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ne s'avère généralement pas nécessaire. La dose initiale recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée est de 10 mg d'olmésartan médoxomil une fois par jour et elle ne dépassera pas les 20 mg d'olmésartan médoxomil par jour. Une surveillance de près de la tension et de la fonction du rein s'avère nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique qui reçoivent déjà des diurétiques et/ou d'autres médicaments contre l'hypertension. L'utilisation d'olmésartan médoxomil n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, compte tenu qu'il n'y a pas d'expérience disponible chez ce groupe de patients (voir rubrique 4.4 et 5.2). L'olmésartan médoxomil ne devrait pas être utilisé chez les patients atteints d'une obstruction des voies biliaires (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

Les enfants et les adolescents de moins de 6 ans à moins de 18 ans

La dose initiale recommandée d'olmésartan médoxomil chez les enfants de 6 à moins de 18 ans est de 10 mg d'olmésartan médoxomil une fois par jour. Chez les enfants dont la pression artérielle n'est pas adéquatement contrôlée à cette dose, la dose d'olmésartan médoxomil peut être augmentée à 20 mg une fois par jour. Si une réduction supplémentaire de la pression artérielle est nécessaire, chez les enfants de plus de 35 kg, la dose d'olmésartan médoxomil peut être augmentée jusqu'à 40 mg. Chez les enfants pesant <35 kg, la dose journalière ne doit pas dépasser 20 mg.

Autre population pédiatrique

PI_Text089986 1	- Updated:	Page 3 of 17
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Olmesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

L'innocuité et l'efficacité de l'olmesartan médoxomil chez les enfants de 1 à 5 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les sections 4.8 et 5.1, mais aucune recommandation sur une posologie ne peut être faite.

Olmesartan Krka ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 1 an en raison de problèmes de sécurité et d'un manque de données dans cette tranche d'âge.

Mode d'administration

Pour aider à suivre correctement le traitement, il est recommandé de prendre Olmesartan Krka comprimés pelliculés chaque jour à la même heure, lors d'un repas ou en dehors des repas, par exemple au moment du petit déjeuner. Le comprimé doit être avalé avec suffisamment de liquide (p.ex. un verre d'eau). Le comprimé ne peut pas être mâché.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à tout autre excipient (voir rubrique 6.1).

Deuxième et troisième trimestre de grossesse (voir rubrique 4.4 et 4.6).

Obstruction des voies biliaires (voir rubrique 5.2).

L'association d'Olmesartan Krka à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réduction du volume intravasculaire:

Une hypotension symptomatique, notamment après la prise de la première dose, peut se produire chez les patients présentant une diminution du volume sanguin ou des pertes de sodium dues à un traitement diurétique important, un régime sans sel, des diarrhées ou des vomissements. Ces conditions doivent être corrigées avant d'administrer olmésartan médoxomil.

Autres affections avec 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 atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère ou de maladie rénale grave sous-jacente, y compris une sténose de l'artère rénale), le traitement par d'autres médicaments qui affectent ce système a été associé à des cas d'hypotension aiguë, d'azotémie, d'oligurie ou, plus rarement, d'insuffisance rénale aiguë.

On ne peut pas exclure la possibilité d'obtenir des effets semblables avec des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II.

Hypertension rénovasculaire:

Il y a un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale lorsque des patients atteints de sténose bilatérale des artères rénales ou de sténose de l'artère rénale d'un seul rein fonctionnel, sont traités par des médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone.

Insuffisance rénale et transplantation rénale:

Lorsque l'olmésartan médoxomil est utilisé chez des patients atteints d'insuffisance rénale, une surveillance régulière des taux sériques de potassium et de créatinine est recommandée. L'utilisation de l'olmésartan médoxomil n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 20 ml/min.) (voir rubrique 4.2 et 5.2). On ne dispose pas de données sur l'administration de l'olmésartan médoxomil chez des patients ayant subi une transplantation rénale.

PI_Text089986 1	- Updated:	Page 4 of 17
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Olmesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

récente ou atteints d'insuffisance rénale en phase terminale (p.ex. ayant une clairance de la créatinine < 12 ml/min.).

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 médoxomil (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 médoxomil doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à disparition complète des symptômes

Insuffisance hépatique:

Aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser l'olmésartan médoxomil chez ces groupes de patients (voir rubrique 4.2 concernant la posologie recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modéré).

Hyperkaliémie:

L'utilisation de substances médicinales qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone peut provoquer de l'hyperkaliémie.

Le risque, qui peut être fatal, est augmenté chez les sujets âgés, chez les patients avec une insuffisance rénale et chez les patients diabétiques ainsi que chez les patients traités de façon concomitante avec d'autres substances médicinales qui peuvent augmenter les niveaux de potassium, et/ou chez les patients avec des événements intercurrents.

Avant de considérer l'utilisation concomitante de substances médicinales qui affectent le système rénine-angiotensinealdostérone, le rapport risque-bénéfice devrait être évalué et d'autres alternatives considérées.

Les principaux facteurs de risques d'hyperkaliémie sont:

- Diabète, insuffisance rénale, âge (> 70 ans).
- Combinaison avec une ou plusieurs substances médicinales qui affectent le système rénine-angiotensinealdostérone et/ou les suppléments potassiques. Certaines substances médicinales ou des classes thérapeutiques de médicaments peuvent provoquer une hyperkaliémie: les substituts de sel contenant du potassium, les diurétiques d'épargne potassique, les IEC, les antagonistes de l'angiotensine II, les produits anti-inflammatoires non stéroïdiens (y inclus les inhibiteurs COX 2), l'héparine, les immunosuppresseurs comme la cyclosporine ou tacrolimus trimethoprim.
- Les événements intercurrents, en particulier la déshydratation, la décompensation cardiaque aiguë, l'acidose métabolique, l'aggravation de la fonction rénale, les soudaines aggravations de la condition rénale (ex. pathologies infectieuses), la lyse cellulaire (ex. ischémie aiguë d'un membre, la rhabdomyolyse, un traumatisme étendu).

Un monitoring régulier du potassium sérique est recommandé chez les patients à risque (voir rubrique 4.5).

Lithium:

Comme c'est le cas pour d'autres antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, l'utilisation concomitante de lithium et d'olmésartan médoxomil n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Sténose des valves aortique et mitrale; cardiomyopathie hypertrophique obstructive:

Comme avec d'autres vasodilatateurs, on surveillera particulièrement les patients atteints de sténose des valves aortique et mitrale ou de cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Aldostéronisme primaire:

1.3.1	Olmésartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Les patients atteints d'aldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux antihypertenseurs qui agissent par inhibition du système rénine-angiotensine. L'utilisation de l'olmésartan médoxomil chez ces patients n'est donc pas recommandée.

Entéropathie ressemblant à sprue:

Dans des cas très rares, des diarrhées chroniques sévères avec une perte de poids substantielle ont été signalées chez des patients prenant olmésartan quelques mois voire des années après le commencement de la thérapie, probablement causées par une réaction locale d'hypersensibilité retardée. Les biopsies intestinales de patients ont souvent mis en évidence une atrophie villositaire. Si un patient développe ces symptômes durant le traitement avec olmésartan, excluez d'autres étiologies. Envisagez l'interruption d'olmésartan médoxomil en cas ou aucune autre étiologie n'est identifiée.

En cas ou les symptômes disparaissent et que «Entéropathie ressemblant à sprue» est confirmé par biopsie, le traitement avec olmésartan médoxomil ne devrait pas être recommencé.

Différences de l'origine ethnique:

Comme avec tous les autres antagonistes de l'angiotensine II, l'olmésartan médoxomil a un effet sur l'abaissement de la pression artérielle qui s'avère moindre chez les patients noirs que chez les autres patients, peut-être du fait d'une plus grande prévalence de l'hypertension à bas niveau de rénine dans la population hypertensive noire.

Grossesse:

Les antagonistes de l'angiotensine II ne devraient pas être administrés durant la grossesse, à moins qu'une thérapie antagoniste de l'angiotensine II soit considérée comme essentielle. Les patientes prévoyant une grossesse devraient être traitées par des traitements hypertenseurs alternatifs qui ont un profil de sécurité établi en cas de grossesse. Quand une grossesse est diagnostiquée, les traitements avec les antagonistes de l'angiotensine II devraient être stoppés immédiatement et, si cela est approprié, une thérapie alternative devrait être instaurée (voir rubrique 4.3 et 4.6).

Divers:

Comme pour tous les médicaments antihypertenseurs, une diminution excessive de la pression artérielle chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque ischémique ou de maladie ischémique cérébrovasculaire pourrait conduire à un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral.

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

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

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

Olmésartan Krka contient du lactose. Les patients atteints de problèmes héréditaires rares tels qu'intolérance au galactose, déficience en le totallactase ou malabsorption du glucose-galactose ne devraient pas prendre ce médicament.

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

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

PI_Text089986 1	- Updated:	Page 6 of 17
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Olmesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

On ne sait pas si les interactions chez les enfants sont semblables à celles des adultes.

Effets d'autres médicaments sur l'olmésartan médoxomil:

Suppléments potassiques et diurétiques d'épargne potassique:

A partir de l'expérience dont on dispose sur l'utilisation d'autres médicaments affectant le système rénineangiotensine, l'utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments potassiques, de substituts de sel contenant du potassium ou encore d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium sérique (p. ex. l'héparine) peut entraîner une augmentation du taux de potassium sanguin (voir rubrique 4.4). L'utilisation concomitante de ces produits n'est par conséquent pas recommandée.

Autres antihypertenseurs:

L'effet antihypertenseur de l'olmésartan médoxomil peut être renforcé par l'utilisation concomitante d'autres médicaments antihypertenseurs.

Médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS):

Les AINS (y compris l'acide acétylsalicylique à des doses > 3 g/jour ainsi que les inhibiteurs de COX-2) et les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II peuvent agir sur la diminution de la filtration glomérulaire de façon synergique.

Le risque de l'utilisation concomitante d'AINS et d'inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine II, est la survenue d'une insuffisance rénale aiguë. En début de traitement, la surveillance de la fonction rénale ainsi que l'hydratation régulière du patient sont recommandées.

Par ailleurs, un traitement concomitant peut diminuer les effets antihypertenseurs des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et conduire à une perte partielle de leur efficacité.

Colesevelam, agent séquestrant de l'acide biliaire:

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

Autres médicaments:

Après un traitement avec un anti-acide (hydroxyde d'aluminium et de magnésium), une légère réduction de la biodisponibilité d'olmésartan médoxomil a été observée. La co-administration de warfarine ou de digoxine n'a eu aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques de l'olmésartan.

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

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensinealdostérone (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'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Effets de l'olmésartan médoxomil sur d'autres médicaments:

Lithium:

Des augmentations, réversibles, des concentrations sériques de lithium et de sa toxicité ont été rapportées lors de l'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion

PI_Text089986 1	- Updated:	Page 7 of 17
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Olmesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

de l'angiotensine ainsi qu'avec des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II. Par conséquent, l'utilisation combinée d'olmésartan médoxomil et de lithium n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Dans le cas où cette combinaison s'avère nécessaire, il est recommandé de surveiller attentivement le taux de lithium sérique.

Autres médicaments:

Les médicaments étudiés au sein d'essais cliniques spécifiques chez les volontaires sains comprennent la warfarine, la digoxine, un anti-acide (hydroxyde d'aluminium et de magnésium), l'hydrochlorothiazide et la pravastatine. Aucune interaction significative n'a été observée. En particulier, l'olmésartan médoxomil n'a pas d'effet notable sur les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de la warfarine, ni sur les propriétés pharmacocinétiques de la digoxine.

In vitro, l'olmésartan médoxomil n'a pas d'effet inhibiteur cliniquement significatif sur les enzymes cytochromes P450 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 humaines. Il a peu ou pas d'effet inducteur sur l'activité des cytochromes P450 de rat. Par conséquent, les études *in vivo* d'interaction avec les inhibiteurs et inducteurs connus des cytochromes P450 n'ont pas été réalisées. Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue entre l'olmésartan et les médicaments métabolisés par les cytochromes P450 mentionnés ci-dessus.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation des antagonistes de l'angiotensine II n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des antagonistes de l'angiotensine II est contre-indiquée durant le second et le troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3 et 4.4).

Les preuves épidémiologiques de tératogénicité suivant l'exposition aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion durant le premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes; cependant, une petite augmentation du risque ne peut pas être exclue. Bien qu'il n'y ait pas de données épidémiologiques contrôlées sur le risque avec les antagonistes de l'angiotensine II, des risques similaires peuvent exister pour cette classe de produits. Bien qu'une thérapie par bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine soit considérée comme essentielle, les patientes planifiant une grossesse devraient voir modifier leur traitement vers des traitements antihypertenseurs alternatifs ayant prouvé leur sécurité d'utilisation pendant la grossesse. Quand une grossesse est diagnostiquée, les traitements avec les antagonistes de l'angiotensine II devraient être stoppés immédiatement et, si cela est approprié, une thérapie alternative devrait être démarrée.

L'exposition à une thérapie par antagonistes de l'angiotensine II durant le 2eme et 3eme trimestre est connue pour induire une fetotoxicité humaine (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retardement de l'ossification des os du crane) et toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

Si une exposition aux antagonistes de l'angiotensine II est survenue à partir du second trimestre de la grossesse, une vérification par ultra-sons de la fonction rénale et des os du crane est recommandée. Les nourrissons dont les mères ont pris des antagonistes de l'angiotensine II devraient être observés pour l'hypotension (voir rubrique 4.3 et 4.4).

Allaitement

L'olmésartan est excrété dans le lait de rats qui allaitent mais on ignore s'il est excrété dans le lait maternel humain. Par manque d'information, l'utilisation de l'Olmesartan Krka durant l'allaitement est déconseillée. La préférence est donnée à des thérapies alternatives ayant un profil de sécurité mieux démontré durant l'allaitement, d'autant plus lorsqu'il s'agit d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

1.3.1	Olmesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

Olmesartan Krka a une influence mineure ou modéré sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients prenant des antihypertenseurs peuvent parfois être pris de vertiges et se sentir fatigués, ce qui peut diminuer leurs capacités de réaction.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets secondaires les plus fréquemment notifiés durant un traitement avec Olmesartan Krka sont maux de tête (7,7%), symptômes de type grippal (4,0%) et vertiges (3,7%).

Dans des études de monothérapie, contrôlées versus placebo, les vertiges ont été le seul effet indésirable lié de façon certaine au traitement (avec une fréquence de 2,5% pour le groupe traité par l'olmésartan médoxomil contre 0,9% pour le groupe placebo).

Dans des études de monothérapie contrôlée versus placebo, les patients recevant l'olmésartan médoxomil, comparés à ceux du groupe placebo, présentaient une fréquence plus importante d'hypertriglycéridémie (2,0% contre 1,1%) et d'élévation du taux de créatine phosphokinase (1,3% contre 0,7%).

Résumé des effets indésirables:

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques, des investigations de sécurité après l'enregistrement et des effets indésirables spontanés, enregistrés pendant une thérapie avec l'olmésartan médoxomil.

La terminologie suivante est utilisée pour définir la fréquence des effets secondaires:

Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$).

MedDRA Classe de Système d'Organe	Effet indésirable	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	Réactions anaphylactiques	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypertriglycéridémie	Très fréquent
	Hyperuricémie	Très fréquent
	Hyperkaliémie	Rare
Affections du système nerveux	Etourdissement	Très fréquent
	Maux de tête	Très fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige	Peu fréquent
Affections cardiaques	Angine de poitrine	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hypotension	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchite	Très fréquent
	Pharyngite	Très fréquent
	Toux	Très fréquent
	Rhinite	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	Gastro-enterite	Très fréquent
	Diarrhée	Très fréquent
	Douleurs abdominales	Très fréquent
PI_Text089986 1	- Updated:	Page 9 of 17

1.3.1	Olmesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

	Nausées	Très fréquent
	Dyspepsie	Très fréquent
	Vomissements	Peu fréquent
	Intestinaal angio-oedem	Rare
	Entéropathie ressemblant a sprue (voir rubrique 4.4)	Très rare
Affections hépatobiliaires	Hépatite auto-immune*	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Exanthème	Peu fréquent
	Dermatite allergique	Peu fréquent
	Urticaire	Peu fréquent
	Rash	Peu fréquent
	Prurit	Peu fréquent
	Cedème angioneurotique	Rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthrite	Très fréquent
	Douleurs dorsales	Très fréquent
	Douleur squelettique	Très fréquent
	Myalgie	Peu fréquent
	Spasmes musculaires	Rare
Affections du rein et des voies urinaires	Hématurie	Très fréquent
	Infection des voies urinaires	Très fréquent
	Insuffisance rénale aiguë	Rare
	Insuffisance rénale	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleurs	Très fréquent
	Douleurs thoraciques	Très fréquent
	Cedème périphérique	Très fréquent
	Symptômes de type grippal	Très fréquent
	Fatigue	Très fréquent
	Cedème facial	Peu fréquent
	Asthénie	Peu fréquent
	Malaise	Peu fréquent
	Léthargie	Rare
Investigations	Augmentation des enzymes hépatiques	Fréquent
	Elévation de l'urée sanguine	Fréquent
	Elévation de la créatine-phosphokinase	Fréquent
	Augmentation du taux de la créatinine	Rare

* 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 en association avec l'utilisation temporaire d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II.

Information supplémentaire concernant les populations spécifiques:

Chez les gens plus âgés, la fréquence d'hypotension a légèrement augmenté de rare à peu fréquent.

Population pédiatrique

La sécurité de l'olmésartan médoxomil a été monitorée chez 361 enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans lors de 2 essais cliniques. Tandis que la nature et la sévérité des effets indésirables sont semblables à celles des adultes, la fréquence des effets indésirables suivants est plus élevée chez les enfants:

- L'épistaxis est un effet indésirable fréquent chez les enfants ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) qui n'a pas été rapporté chez les adultes.

PI_Text089986 1	- Updated:	Page 10 of 17
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmésartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- Pendant les 3 semaines de l'étude en double aveugle, l'incidence de traitement de vertiges et de maux de tête émergents a presque doublé chez les enfants de 6 à 17 ans dans le groupe recevant la dose d'olmésartan médoxomil élevé.

Le profil global de sécurité pour l'olmésartan médoxomil chez les patients pédiatriques ne diffère pas de manière significative du profil de sécurité chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

On ne dispose que de peu de données sur le surdosage chez l'être humain. L'effet le plus probable du surdosage est l'hypotension. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé attentivement et recevoir un traitement symptomatique de même qu'un traitement de soutien.

On ne dispose pas de données sur l'élimination de l'olmésartan en cas de dialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antagonistes de l'angiotensine II, code ATC: C09CA08

Mécanisme d'action/effets pharmacodynamiques:

L'olmésartan médoxomil est un antagoniste puissant et sélectif du récepteur de l'angiotensine II (type AT1) agissant par voie orale. On s'attend à ce qu'il bloque toutes les actions de l'angiotensine II gérées par le récepteur AT1, et ce, quelles que soient la source ou la voie de synthèse de l'angiotensine II. L'antagonisme sélectif des récepteurs de l'angiotensine II (AT1) entraîne une augmentation du taux plasmatique de rénine et des concentrations d'angiotensine I et II dans le sang ainsi qu'une diminution de la concentration plasmatique d'aldostérone.

L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone et joue un rôle important dans la physiopathologie de l'hypertension via le récepteur de type I (AT1).

Efficacité et sécurité clinique

Dans l'hypertension, l'olmésartan médoxomil entraîne de façon dose-dépendante une baisse prolongée de la pression sanguine artérielle. Aucun cas d'hypotension due à la première prise d'olmésartan médoxomil n'a été constaté. Il n'est fait état d'aucun cas de tachyphylaxie, au cours d'un traitement de longue durée, ni d'hypertension réactionnelle après arrêt du traitement.

PI_Text089986 1	- Updated:	Page 11 of 17
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

La prise d'olmésartan médoxomil une fois par jour produit une diminution progressive et efficace de la pression artérielle sur 24 heures. Une diminution similaire de la pression artérielle sera obtenue, que la dose totale quotidienne soit prise en une ou deux fois au cours de la journée.

Dans le traitement prolongé, on obtient des diminutions maximales de la pression artérielle 8 semaines après l'instauration du traitement. On peut cependant observer, après seulement 2 semaines de traitement, un effet notable sur l'abaissement de la pression artérielle. Lorsqu'il est associé à l'hydrochlorothiazide, on constate un effet additif sur la diminution de la pression artérielle et, la co-administration est bien supportée.

Les effets d'olmésartan sur la mortalité et la morbidité ne sont pas encore connus.

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

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

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

L'"Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial" (ORIENT) a examiné les effets d'olmésartan sur les résultats rénaux et cardiovasculaires chez 577 patients randomisés Japonnais et Chinois diabétique de type 2 avec une néphropathie avérée. Durant un suivi médian de 3,1 années, les patients ont reçu soit olmesartan soit placebo en plus des autres antihypertenseurs incluant les inhibiteurs de l'ECA. Le critère principal d'évaluation combine (à temps avant le premier événement du doublement de la créatinine sérique, maladie rénale en phase terminale, décès de toutes causes confondues) est survenu chez 116 patients dans le groupe d'olmésartan (41,1%) et 129 patients dans le groupe placebo (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75 à 1,24); p=0,791). Le paramètre secondaire d'évaluation cardiovasculaire composite est survenu chez 40 patients traités avec olmésartan (14,2%) et 53 patients traités par placebo (18,7%). Ce paramètre d'évaluation cardiovasculaire composite inclue les décès cardiovasculaires chez 10 patients (3,5%) recevant olmésartan versus 3 patients (1,1%) recevant du placebo, toutes mortalités confondues 19 patients (6,7%) versus 20 patients (7,0%), AVC non-mortel 8 patients (2,8%) versus 11 patients (3,9%) et infarctus du myocarde non-mortel 3 patients (1,1%) versus 7 patients (2,5%), respectivement.

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et

PI_Text089986 1	- Updated:	Page 12 of 17
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmésartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Vétérans Affairs Nephropathy in Diabétés). L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques. Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabétés Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Population pédiatrique

Les effets antihypertenseurs de l'olmésartan médoxomil dans la population pédiatrique ont été évalués dans une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo chez 302 patients hypertendus âgés de 6 à 17 ans. La population étudiée était composée de 112 patients de couleur de peau noire et une cohorte mixte de 190 patients dont 38 de couleur de peau noire. L'étiologie de l'hypertension était principalement l'hypertension artérielle essentielle (87% de la cohorte noire et 67 % de la cohorte mixte). Les patients pesant de 20 à <35 kg ont été randomisés à 2,5 mg (dose faible) ou 20 mg (dose élevée) de l'olmésartan médoxomil une fois par jour et les patients pesant ≥ 35 kg ont été randomisés à 5 mg (dose faible) ou 40 mg (dose élevée) d'olmésartan médoxomil une fois par jour. Olmésartan médoxomil réduit significativement à la fois la pression diastolique et la pression systolique de façon dose-dépendante du poids. A doses faibles et élevées, l'olmésartan médoxomil réduit significativement la pression systolique 6,6 mmHg et de 11,9 mmHg de la ligne de base. Cet effet a également été observé au cours de la phase de retrait randomisée de 2 semaines où les deux pressions systolique et diastolique moyenne ont montré un rebond statistiquement significatif dans le groupe placebo par rapport au groupe olmésartan médoxomil. Le traitement a été efficace dans les 2 cas, chez les patients souffrant d'hypertension primaire et secondaire. Comme observé dans la population adulte, les réductions de la pression artérielle ont été plus faibles chez les patients noirs.

Dans la même étude, 59 patients âgés de 1 à 5 ans pesant plus de 5 kg ont reçu 0,3 mg/kg d'olmésartan médoxomil une fois par jour pendant trois semaines dans une phase ouverte puis ont été randomisés pour recevoir olmésartan médoxomil ou un placebo en double aveugle. A la fin de la 2^{ème} semaine de retrait, la pression artérielle moyenne systolique/diastolique était de 3/3 mmHg inférieur dans le groupe randomisé pour olmésartan médoxomil; cette différence de pression sanguine n'a pas été statistiquement significative (IC 95% -2 à 7/-1 à 7).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

L'olmésartan médoxomil est une pro-drogue. Il est rapidement transformé en un métabolite pharmacologiquement actif, l'olmésartan, par les estérases de la muqueuse intestinale et de la circulation porte pendant l'absorption au niveau du tractus gastro-intestinal.

PI_Text089986 1	- Updated:	Page 13 of 17
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Aucune trace, tant d'olmésartan médoxomil que de résidu médoxomil, n'a été décelée dans le plasma ou les fèces. La biodisponibilité moyenne absolue d'olmésartan en comprimé était de 25,6%.

La concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}) d'olmésartan est atteinte environ dans les 2 heures suivant la prise d'olmésartan médoxomil par voie orale, et l'augmentation de la concentration plasmatique d'olmésartan est quasiment linéaire en fonction de l'augmentation de la dose orale unique jusqu'à environ 80 mg.

L'alimentation s'avère n'avoir qu'un effet minime sur la biodisponibilité de l'olmésartan médoxomil qui peut, par conséquent être administré avec ou sans nourriture.

Aucune différence clinique significative liée au sexe des patients n'a été observée dans la pharmacocinétique d'olmésartan.

L'olmésartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (99,7%), cependant la possibilité d'interactions entre l'olmésartan et d'autres médicaments co-administrés, fortement liés, dues à un déplacement cliniquement significatif de la liaison aux protéines, est faible (comme le confirme l'absence d'interaction cliniquement significative entre l'olmésartan médoxomil et la warfarine). La fixation d'olmésartan sur les cellules sanguines est négligeable. Le volume de distribution moyen après dosage intraveineux est faible (16-29 l).

Biotransformation et élimination:

La clairance plasmatique totale était généralement de 1,3 l/h (coefficient de variation = 19%) et relativement plus faible que la circulation hépatique (environ 90 l/h). Après une dose orale unique d'olmésartan médoxomil marque au ¹⁴C, 10-16% de la radioactivité administrée étaient éliminés dans les urines (la majeure partie dans les 24 heures suivant l'administration de la dose), le reste de la radioactivité récupérée étant excrété dans les selles. En se basant sur une disponibilité systémique de 25,6%, il est possible de calculer que l'olmésartan absorbé est éliminé à la fois par voie rénale (environ 40%) et par voie hépato-biliaire (environ 60%). Toute la radioactivité récupérée a été identifiée comme étant de l'olmésartan. Aucun autre métabolite significatif n'a été décelé. Le recyclage entero-hépatique d'olmésartan est minimal. Etant donné qu'une grande partie de l'olmésartan est excrétée par la voie biliaire, son utilisation chez les patients atteints d'obstruction biliaire est contre-indiquée (voir 4.3).

La demi-vie d'élimination finale de l'olmésartan varie de 10 à 15 heures après des doses orales multiples. L'état d'équilibre est atteint après les premières doses et aucune accumulation n'est décelable après 14 jours de prises répétées. La clairance rénale est d'environ 0,5-0,7 l/h et n'est pas dépendante de la dose.

Pharmacocinétique dans des populations particulières:

Personnes âgées (65 ans et plus):

Chez les patients hypertendus, l'aire sous la courbe à l'état d'équilibre a augmenté de près de 35% chez les patients âgés (65-75 ans) et d'environ 44% chez les patients très âgés (≥ 75 ans) par rapport au groupe plus jeune. Ceci peut partiellement être lié à une diminution moyenne de la fonction rénale sur ce groupe de patients.

Insuffisance rénale:

Chez les insuffisants rénaux, l'aire sous la courbe à l'état d'équilibre a augmenté de 62%, 82% et 179% chez les patients atteints, respectivement, d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, par rapport aux témoins sains (voir rubrique 4.2 et 4.4).

PI_Text089986 1	- Updated:	Page 14 of 17
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Insuffisance hépatique:

Après administration orale d'une dose unique, les valeurs de l'aire sous la courbe pour l'olmesartan étaient de 6% à 65% supérieures chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et modérée, respectivement, par rapport à leurs témoins sains correspondant. Deux heures après la prise, la fraction non liée d'olmesartan chez les sujets sains, les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère et ceux atteints d'insuffisance hépatique modérée était respectivement de 0,26%, 0,34% et 0,41%.

A la suite de l'administration répétée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, l'ASC moyenne d'olmesartan a de nouveau été d'environ 65% plus élevé que dans les contrôles sains. Les valeurs des Cmax moyennes d'olmesartan étaient similaires dans l'insuffisance hépatique et les sujets sains. L'olmesartan médoxomil n'a pas été évalué pour les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir rubrique 4.2 et 4.4).

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'olmesartan a été étudiée chez les patients pédiatriques hypertendus âgés de 1 à 16 ans. La clairance de l'olmesartan chez les patients pédiatriques était similaire à celle chez les adultes après ajustement du poids.

Aucune information de pharmacocinétique n'est disponible chez les patients pédiatriques avec une insuffisance rénale

Interactions médicamenteuses

Colesevelam, agent séquestrant de l'acide biliaire:

L'administration concomitante de 40 mg d'olmesartan médoxomil et de 3750 mg de colesevelam hydrochloride chez des sujets sains a démontré une diminution de 28% de la Cmax et une diminution de 39% de l'ASC d'olmesartan. Une diminution des effets, 4% et 15% de réduction de la Cmax et de l'ASC respectivement, ont été observés lorsqu'olmesartan médoxomil a été administré 4 heures avant colesevelam hydrochloride. La demi-vie d'élimination d'olmesartan a été réduite de 50 – 52% indépendamment de l'administration concomitante ou préalable de 4heures à celle du colesevelam hydrochloride (voir rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans des études de toxicité chronique chez le rat et le chien, il a été constaté que les effets de l'olmesartan médoxomil sont similaires à ceux des autres antagonistes des récepteurs AT1 et des inhibiteurs de l'ECA: élévation des taux plasmatiques d'urée (BUN) et de créatinine (du fait de changements fonctionnels dans les reins causés par le blocage des récepteurs AT1); diminution du poids du cœur; réduction des paramètres des cellules de lignée rouge (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite); indications histologiques d'atteinte rénale (lésions régénératrices de l'épithélium rénal, épaissement de la membrane basale, dilatation des tubules). Ces effets indésirables, provoqués par l'effet pharmacologique de l'olmesartan médoxomil, sont également survenus dans des essais précliniques sur d'autres antagonistes des récepteurs AT1 et inhibiteurs de l'ECA; ils peuvent être atténués par l'administration orale simultanée de chlorure de sodium.

Dans ces deux espèces animales, une augmentation de l'activité plasmatique de la rénine et l'hypertrophie/hyperplasie des cellules juxta-glomérulaires du rein a été observée. Il semblerait que ces modifications, qui sont un effet caractéristique de la classe des inhibiteurs de l'ECA et des autres antagonistes des récepteurs AT1, ne sont pas significatives sur le plan clinique.

De la même façon que pour les autres antagonistes des récepteurs AT1, l'olmesartan médoxomil induit une augmentation de l'incidence des cassures chromosomiques sur des cultures cellulaires, in vitro. Aucun effet significatif n'a été observé lors des différentes études in vivo utilisant de très hautes doses, jusqu'à 2000 mg/kg, d'olmesartan médoxomil. Globalement, les résultats de l'ensemble des

PI_Text089986 1	- Updated:	Page 15 of 17
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

tests de génotoxicité suggèrent que l'olmesartan médoxomil est peu enclin à avoir des effets génotoxiques dans les conditions d'utilisation clinique.

L'olmesartan médoxomil ne s'est pas avéré carcinogène, ni chez le rat, dans une étude de 2 ans, ni chez la souris ou il a été testé lors de deux études de carcinogénicité de 6 mois utilisant des modèles d'animaux transgéniques.

Dans des études de reproduction chez le rat, l'olmesartan médoxomil n'a pas affecté la fertilité et aucun signe d'effet tératogène n'a été observé. Comme avec d'autres antagonistes de l'angiotensine II, l'exposition à l'olmesartan médoxomil a diminué la durée de survie de la descendance et une dilatation pelvienne du rein a été observée chez les femelles en fin de grossesse et pendant l'allaitement. Comme avec d'autres antihypertenseurs, il a été observé que l'olmesartan médoxomil, lors de la gestation, est plus toxique chez la lapine que chez la ratte; toutefois, aucune indication d'un effet foetotoxique n'a été observée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:

Cellulose microcristalline
 Monohydrate de lactose
 Hydroxypropylcellulose faiblement substituée
 Stéarate de magnésium

Enrobage du comprimé:

Dioxyde de titane
 Talc
 Macrogol 3000
 Alcool polyvinylique

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

Plaquettes (OPA/alu/PVC feuille, alu feuille): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 et 100 comprimés pelliculés dans une boîte.

Flacon en polyéthylène haute densité (HDPE) fermé par un bouchon de sécurité (PP) contenant un gel desséchant: 100 comprimés pelliculés dans une boîte.

PI_Text089986 1	- Updated:	Page 16 of 17
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Olmesartan Krka 10 mg comprimés pelliculés (plaquettes):	BE498453
Olmesartan Krka 10 mg comprimés pelliculés (flacon):	BE498462
Olmesartan Krka 20 mg comprimés pelliculés (plaquettes):	BE498471
Olmesartan Krka 20 mg comprimés pelliculés (flacon):	BE498480
Olmesartan Krka 40 mg comprimés pelliculés (plaquettes):	BE498497
Olmesartan Krka 40 mg comprimés pelliculés (flacon):	BE498506

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

Date de première autorisation: 12/05/2016

Date de dernier renouvellement: 07/02/2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 03/2025

Date d'approbation du texte: 04/2025