

Résumé des caractéristiques du produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Olmesartan Sandoz 10 mg comprimés pelliculés
Olmesartan Sandoz 20 mg comprimés pelliculés
Olmesartan Sandoz 40 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Olmesartan Sandoz 10 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'olmésartan médoxomil.

Excipient à effet notoire :

55,525 mg de lactose monohydraté

Olmesartan Sandoz 20 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'olmésartan médoxomil.

Excipient à effet notoire :

111,050 mg de lactose monohydraté

Olmesartan Sandoz 40 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'olmésartan médoxomil.

Excipient à effet notoire :

222,100 mg de lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Olmesartan Sandoz 10 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé blanc, rond et biconvexe, marqué d'un « 10 » sur une face

Dimensions : 6,4 mm – 6,7 mm

Olmesartan Sandoz 20 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé blanc, rond et biconvexe, marqué d'un « 20 » sur une face

Dimensions : 8,5 mm – 8,8 mm

Olmesartan Sandoz 40 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé blanc, ovale et biconvexe, marqué d'un « 40 » sur une face

Dimensions : 14,9 mm – 15,2 mm x 7 mm – 7,3 mm

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La dose initiale recommandée d'olmésartan médoxomil est de 10 mg, une fois par jour. Chez les patients dont la tension artérielle n'est pas correctement contrôlée à cette dose, la dose d'olmésartan médoxomil pourra être augmentée à 20 mg, une fois par jour, comme dose optimale. S'il est nécessaire d'abaisser davantage la tension artérielle, la dose d'olmésartan médoxomil pourra être augmentée à un maximum de 40 mg par jour ou un traitement par hydrochlorothiazide pourra être ajouté.

L'effet antihypertensif de l'olmésartan médoxomil est considérable dans les 2 semaines suivant l'instauration du traitement et est maximal environ 8 semaines après le début du traitement. Il convient d'en tenir compte lors de l'adaptation posologique pour chaque patient.

Personnes âgées (65 ans ou plus)

Aucun ajustement posologique n'est généralement requis chez les personnes âgées (voir ci-après pour les recommandations posologiques chez les patients présentant une insuffisance rénale). Si une titration à la hausse est requise jusqu'à une dose maximale de 40 mg par jour, la tension artérielle doit être étroitement surveillée.

Insuffisance rénale

La dose maximale chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine de 20 à 60 ml/min) est de 20 mg d'olmésartan médoxomil, une fois par jour, compte tenu de l'expérience limitée dont on dispose sur les doses plus élevées au sein de ce groupe de patients. L'utilisation d'olmésartan médoxomil chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min) n'est pas recommandée compte tenu de l'expérience limitée dont on dispose au sein de ce groupe de patients (voir rubriques 4.4, 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune recommandation en termes d'ajustement posologique n'est requise chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, une dose initiale de 10 mg d'olmésartan médoxomil, une fois par jour, est recommandée et la dose maximale ne devra pas dépasser 20 mg, une fois par jour. Un suivi étroit de la tension artérielle et de la fonction rénale est conseillé chez les patients insuffisants hépatiques ayant déjà reçu des diurétiques et/ou d'autres antihypertenseurs. On ne dispose d'aucune expérience sur l'utilisation de l'olmésartan médoxomil chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ; une telle utilisation n'est donc pas recommandée au sein de ce groupe de patients (voir rubriques 4.4 et 5.2). L'olmésartan médoxomil ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une obstruction des voies biliaires (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

Enfants et adolescents âgés de 6 à moins de 18 ans

La dose initiale recommandée d'olmésartan médoxomil chez les enfants âgés de 6 à moins de 18 ans est de 10 mg d'olmésartan médoxomil, une fois par jour. Chez les enfants dont la tension artérielle n'est pas contrôlée de manière adéquate à cette dose, la posologie d'olmésartan médoxomil peut être augmentée à 20 mg, une fois par jour. Si une diminution de la tension artérielle supplémentaire est requise, chez les enfants pesant plus de 35 kg, la posologie d'olmésartan médoxomil peut être augmentée à un maximum de 40 mg. Chez les enfants qui pèsent moins de 35 kg, la dose journalière ne doit pas dépasser 20 mg.

Autre population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'olmésartan médoxomil chez les enfants âgés entre 1 et 5 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

L'olmésartan médoxomil ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins d'un an, compte tenu des préoccupations de sécurité et du manque de données au sein de ce groupe.

Mode d'administration

Afin de favoriser le bon respect du traitement, il est recommandé de prendre Olmesartan Sandoz à environ la même heure tous les jours, au cours ou en dehors des repas ; par exemple, au moment du petit-déjeuner. Le comprimé doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide (ex. : un verre d'eau). Le comprimé ne doit pas être mâché.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Deuxième et troisième trimestres de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- Obstruction des voies biliaires (voir rubrique 5.2)
- L'utilisation concomitante d'Olmesartan Sandoz avec des produits contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients souffrant de diabète ou d'une insuffisance rénale (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

Hypovolémie intravasculaire

Une hypotension symptomatique, surtout après la première administration, peut survenir chez les patients présentant une hypovolémie et/ou une déplétion sodée secondaire à un traitement diurétique intensif, un régime hyposodé, de la diarrhée ou des vomissements. Ces troubles devront être corrigés avant toute administration d'olmésartan médoxomil.

Autres affections liées à la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone

Chez les patients dont le tonus vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (ex. : patients

présentant une insuffisance cardiaque congestive ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose artérielle rénale), le traitement par d'autres médicaments agissant sur ce système a été associé à des cas d'hypotension aiguë, d'azotémie, d'oligurie ou, rarement, d'insuffisance rénale aiguë. La survenue éventuelle d'effets similaires ne peut pas être exclue avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Hypertension rénovasculaire

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

Insuffisance rénale et greffe de rein

Lorsque l'olmésartan médoxomil est utilisé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, un contrôle périodique du potassium sérique et des taux de créatinine est recommandé. L'utilisation de l'olmésartan médoxomil est déconseillée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min) (voir rubriques 4.2, 5.2). On ne dispose d'aucune expérience en ce qui concerne l'administration d'olmésartan médoxomil chez les patients ayant été soumis à une greffe de rein depuis peu ou chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 12 ml/min).

Insuffisance hépatique

On ne dispose d'aucune expérience chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ; par conséquent, l'utilisation de l'olmésartan médoxomil chez ces patients est déconseillée (voir rubrique 4.2 pour les recommandations posologiques chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée).

Hyperkaliémie

L'utilisation des médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone peut entraîner une hyperkaliémie.

Le risque – qui peut être fatal – est augmenté chez les personnes âgées, les patients atteints d'une insuffisance rénale, les patients diabétiques, les patients traités en concomitance avec d'autres médicaments qui augmentent les taux de potassium et/ou les patients présentant des événements intercurrents.

Avant d'envisager l'utilisation en concomitance de médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, le rapport bénéfice-risque doit être évalué et d'autres options devront être envisagées (voir également paragraphe ci-après « Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) »).

Les principaux facteurs de risque dont tenir compte pour l'hyperkaliémie sont les suivants :

- le diabète, l'insuffisance rénale, l'âge (> 70 ans) ;
- l'utilisation concomitante d'un ou de plusieurs autres médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou de suppléments potassiques. Certains médicaments ou classes pharmacothérapeutiques peuvent entraîner une hyperkaliémie :

les produits de substitution du sel contenant du potassium, les diurétiques d'épargne potassique, les inhibiteurs de l'ECA, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris les inhibiteurs COX-2 sélectifs), l'héparine, les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprim ;

- les événements intercurrents, en particulier une déshydratation, une décompensation cardiaque aiguë, une acidose métabolique, une aggravation de la fonction rénale, une aggravation soudaine de la fonction rénale (ex. : maladies infectieuses), une lyse cellulaire (ex. : ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatisme étendu).

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

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

Il a été prouvé que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (ex. : insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA résultant de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène est par conséquent déconseillé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Si un tel traitement est jugé absolument nécessaire, il devra être utilisé uniquement sous surveillance d'un spécialiste et il conviendra de surveiller étroitement et fréquemment la fonction rénale, les électrolytes et la tension artérielle du sujet.

Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être utilisés en concomitance chez les patients présentant une néphropathie diabétique.

Lithium

Comme avec les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, l'association de lithium et d'olmésartan médoxomil est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Sténose des valves aortique ou mitrale ; cardiomyopathie obstructive hypertrophique

Comme avec les autres vasodilatateurs, il est conseillé de faire preuve d'une prudence particulière chez les patients présentant une sténose des valves aortique ou mitrale, ou une cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

Aldostéronisme primaire

Les patients présentant un aldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs qui agissent par inhibition du système rénine-angiotensine. Par conséquent, l'utilisation de l'olmésartan médoxomil est déconseillée chez ces patients.

Entéropathie par intolérance au gluten

Dans de très rares cas, une diarrhée chronique et sévère, accompagnée d'une perte de poids importante, a été rapportée chez les patients ayant pris de l'olmésartan quelques mois/années après l'instauration du médicament ; ce problème a éventuellement été entraîné par une réaction d'hypersensibilité localisée et retardée. Les biopsies intestinales des patients ont souvent démontré une atrophie villositaire. Si un patient développe de tels symptômes

pendant un traitement par olmé sartan, et en l'absence d'autres étiologies apparentes, le traitement par olmé sartan devra être immédiatement arrêté et ne devra pas être repris. Si la diarrhée ne s'améliore pas durant la semaine suivant l'arrêt, il conviendra d'envisager de demander conseil à un spécialiste (notamment un gastro-entérologue).

Différences ethniques

Comme avec tout autre antagoniste de l'angiotensine II, l'effet antihypertensif de l'olmé sartan médoxomil est légèrement moindre chez les patients noirs en comparaison avec les autres patients. Cela peut être dû à une prévalence plus élevée d'un taux de rénine bas chez les personnes noires souffrant d'hypertension.

Grossesse

Il convient de ne pas instaurer de traitement par des antagonistes de l'angiotensine II pendant la grossesse. Sauf dans le cas où un traitement par antagoniste de l'angiotensine II est considéré comme essentiel, les patientes qui envisagent une grossesse devraient recourir à un autre traitement antihypertensif, présentant un profil d'innocuité établi en cas d'utilisation lors de la grossesse. En cas de grossesse, le traitement par antagonistes de l'angiotensine II devra être immédiatement interrompu et, si nécessaire, un autre traitement devra être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Autre

Comme avec tout antihypertenseur, une diminution excessive de la tension artérielle chez les patients présentant une maladie cardiaque ischémique ou une maladie ischémique vasculaire cérébrale, peut entraîner un infarctus du myocarde ou un AVC.

Précautions particulières concernant les excipients

Ce médicament contient du lactose. Il est recommandé aux patients souffrant de troubles héréditaires rares – comme une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose – de ne pas prendre ce médicament.

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

Effets des autres médicaments sur l'olmé sartan médoxomil :

Autres médicaments antihypertenseurs

L'effet antihypertensif de l'olmé sartan médoxomil peut être augmenté avec l'utilisation d'autres médicaments antihypertenseurs en concomitance.

Inhibiteurs de l'ECA, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou aliskirène

Les données issues d'essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) résultant de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène est associé à une fréquence plus élevée d'effets indésirables (ex. : hypotension, hyperkaliémie et diminution de la fonction rénale – dont insuffisance rénale aiguë) par rapport à l'utilisation d'un agent unique qui agit sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Suppléments potassiques et diurétiques d'épargne potassique

Sur la base de l'expérience dont on dispose avec l'utilisation d'autres médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine, l'administration concomitante de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments potassiques, de produits de substitution du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium sérique (ex. : l'héparine) peut entraîner une élévation des taux de potassium sérique (voir rubrique 4.4). Une telle association est par conséquent déconseillée.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS (dont l'acide acétylsalicylique à des doses supérieures à 3 g/jour et également les inhibiteurs COX-2) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II peuvent agir synergiquement en diminuant la filtration glomérulaire. Le risque associé à l'utilisation d'AINS en concomitance avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est la survenue éventuelle d'une insuffisance rénale aiguë. Il conviendra de recommander un contrôle de la fonction rénale au début du traitement, ainsi qu'une hydratation régulière du patient. De plus, un tel traitement concomitant peut réduire l'action antihypertensive des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ce qui entraînera alors une perte d'efficacité partielle.

Colésévélam (agent séquestrant de l'acide biliaire)

Une administration en concomitance du chlorhydrate de colésévélam – un agent séquestrant de l'acide biliaire – réduit l'exposition systémique à l'olmésartan et sa concentration plasmatique maximale et réduit également sa demi-vie ($t_{1/2}$). L'administration de l'olmésartan médoxomil, au moins 4 heures avant l'administration du chlorhydrate de colésévélam, diminue l'effet de l'interaction médicamenteuse. Il conviendra alors d'envisager d'administrer l'olmésartan médoxomil au moins 4 heures avant le chlorhydrate de colésévélam (voir rubrique 5.2).

Autres médicaments

Suite à un traitement par antiacide (hydroxyde d'aluminium et de magnésium), une légère diminution de la biodisponibilité de l'olmésartan a été observée. L'administration concomitante de warfarine et de digoxine n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de l'olmésartan.

Effets de l'olmésartan médoxomil sur les autres médicaments :

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été rapportées en cas d'administration concomitante de lithium avec des inhibiteurs de l'ECA et des antagonistes de l'angiotensine II. Par conséquent, l'utilisation concomitante de l'olmésartan médoxomil et du lithium est déconseillée (voir rubrique 4.4). Si cette association s'avère nécessaire, une surveillance étroite des taux sériques de lithium est recommandée.

Autres médicaments

Les médicaments qui ont été étudiés dans le cadre d'études cliniques spécifiques auprès de volontaires sains comprenaient la warfarine, la digoxine, un antiacide (l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium), l'hydrochlorothiazide et la pravastatine. Aucune interaction cliniquement pertinente n'a été observée. De plus, l'olmésartan médoxomil n'a aucun effet significatif sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie de la warfarine, ou sur la

pharmacocinétique de la digoxine.

In vitro, l'olmésartan n'a révélé aucun effet inhibiteur cliniquement significatif sur les enzymes du cytochrome P450 humain 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4, et n'a montré aucun ou qu'un effet inducteur minime sur l'activité du cytochrome P450 chez le rat. Par conséquent, aucune étude d'interaction *in vivo* avec les inhibiteurs et inducteurs connus des enzymes du cytochrome P450 n'a été réalisée. Aucune interaction clinique significative entre l'olmésartan et les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 susmentionnées n'est attendue.

Population pédiatrique

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

On ignore si les interactions chez les enfants sont similaires à celles des adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'antagonistes de l'angiotensine II n'est recommandée pendant le premier trimestre de grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'antagonistes de l'angiotensine II est contre-indiquée pendant les premier et deuxième trimestres de grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de tératogénéicité suite à une exposition aux inhibiteurs de l'ECA au cours du premier trimestre de grossesse n'ont pas été concluantes ; toutefois, une faible augmentation d'un tel risque ne peut être exclue. Bien que l'on ne dispose d'aucune donnée épidémiologique contrôlée sur ce risque, avec l'utilisation d'antagonistes de l'angiotensine II, des risques similaires peuvent exister pour cette classe de médicaments. Sauf dans le cas où un traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II est considéré comme essentiel, les patientes qui envisagent une grossesse devraient recourir à un autre traitement antihypertensif, présentant un profil d'innocuité établi en cas d'utilisation lors de la grossesse. En cas de grossesse, le traitement par antagonistes de l'angiotensine II devra être immédiatement interrompu et, si nécessaire, un autre traitement devra être instauré.

Une exposition aux antagonistes de l'angiotensine II au cours des deuxième et troisième semestres est connue pour induire une fœtotoxicité (baisse de la fonction rénale, oligoamnios, retard de l'ossification du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition à des antagonistes de l'angiotensine II après le deuxième trimestre de grossesse, une échographie sera recommandée pour vérifier la fonction rénale et le crâne de l'enfant.

Les nouveau-nés de mères ayant pris des antagonistes de l'angiotensine II devront être étroitement suivis pour déceler toute hypotension éventuelle (voir également rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

L'olmésartan est excrété dans le lait de rates qui allaitent, mais on ne sait pas s'il est excrété dans le lait maternel des femmes. Compte tenu du fait qu'aucune information n'est disponible en ce qui concerne l'utilisation de l'olmésartan pendant l'allaitement, il est déconseillé d'utiliser ce produit. Il sera préférable d'utiliser d'autres traitements avec des profils d'innocuité mieux établi pendant l'allaitement, surtout si vous allaitez un nouveau-né ou un enfant prématuré.

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

Olmesartan Sandoz a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses ou de la fatigue peuvent parfois survenir chez les patients sous traitement antihypertensif, ce qui peut altérer leur capacité à réagir.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil d'innocuité

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment lors du traitement par olmésartan médoxomil sont des maux de tête (7,7 %), des symptômes grippaux (4,0 %) et des sensations vertigineuses (3,7 %).

Dans le cadre d'études contre placebo évaluant l'olmésartan médoxomil en monothérapie, le seul effet indésirable associé sans équivoque au traitement correspondait à des sensations vertigineuses (incidence de 2,5 % sous olmésartan médoxomil et de 0,9 % sous placebo).

L'incidence des effets indésirables a également été plus élevée chez les patients sous olmésartan médoxomil, comparé à ceux sous placebo, en cas d'hypertriglycéridémie (2,0 % contre 1,1 %) et d'élévation de la créatine kinase (1,3 % contre 0,7 %).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables de l'olmésartan médoxomil qui ont été observés dans le cadre des essais cliniques et des études relatives à l'innocuité du médicament, ainsi que ceux qui ont été rapportés de manière spontanée, sont fournis dans le tableau ci-après.

Les terminologies suivantes ont été utilisées pour classer les effets indésirables en fonction de leur fréquence d'apparition : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

MedDRA Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie	Peu fréquent

Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypertriglycéridémie	Fréquent
	Hyperuricémie	Fréquent
	Hyperkaliémie	Rare
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses	Fréquent
	Maux de tête	Fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges	Peu fréquent
Troubles cardiaques	Angine de poitrine	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hypotension	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchite	Fréquent
	Pharyngite	Fréquent
	Toux	Fréquent
	Rhinite	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Gastro-entérite	Fréquent
	Diarrhée	Fréquent
	Douleurs abdominales	Fréquent
	Nausées	Fréquent
	Dyspepsie	Fréquent
	Vomissements	Peu fréquent
	Entéropathie par intolérance au gluten (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
	Eruptions cutanées	Peu fréquent
	Prurit	Peu fréquent
	Angio-œdème	Rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthrite	Fréquent
	Mal de dos	Fréquent
	Douleurs osseuses	Fréquent
	Myalgie	Peu fréquent
	Spasmes musculaires	Rare
Affections du rein et des voies urinaires	Hématurie	Fréquent
	Infection urinaire	Fréquent
	Insuffisance rénale aiguë	Rare
	Insuffisance rénale	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleurs	Fréquent
	Douleur thoracique	Fréquent
	Œdème périphérique	Fréquent
	Symptômes grippaux	Fréquent
	Fatigue	Fréquent
	Œdème du visage	Peu fréquent
	Asthénie	Peu fréquent
	Malaise	Peu fréquent
Léthargie	Rare	

Investigations	Elévation des taux d'enzymes hépatiques	Fréquent
	Augmentation de l'urée dans le sang	Fréquent
	Augmentation de la créatine kinase dans le sang	Fréquent
	Augmentation du taux de créatinine dans le sang	Rare

Des cas isolés de rhabdomyolyse ont été rapportés en association temporelle avec l'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

*Cases of autoimmune hepatitis with a latency of few months to years have been reported post-marketing, that were reversible after the withdrawal of olmesartan.

Informations complémentaires sur les populations particulières

Population pédiatrique

L'innocuité de l'olmésartan médoxomil a été contrôlée chez 361 enfants et adolescents âgés entre 1 et 17 ans, dans le cadre de 2 essais cliniques. Alors que la nature et la gravité des effets indésirables sont similaires chez les enfants et les adultes, la fréquence des effets indésirables suivants est plus élevée chez les enfants :

- Des saignements de nez ont été rapportés fréquemment chez les enfants (c.-à-d. $\geq 1/100$ à $< 1/10$) et n'ont pas été rapportés chez les adultes.
- Au cours des 3 semaines d'une étude menée en double aveugle, l'incidence des sensations vertigineuses et des maux de tête résultant de la prise du traitement a presque doublé chez les enfants âgés entre 6 et 17 ans, au sein du groupe utilisant une posologie élevée d'olmésartan médoxomil.

Le profil d'innocuité global de l'olmésartan médoxomil chez les patients pédiatriques ne diffère pas considérablement du profil d'innocuité chez les adultes.

Personnes âgées (âgées de 65 ans et plus)

Chez les personnes âgées, l'hypotension a été observée légèrement plus fréquemment ; cet effet indésirable est passé de rare à peu fréquent.

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte postale 97, 1000 BRUXELLES Madou, Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

On ne dispose que d'informations limitées au sujet du surdosage chez les humains. L'effet le plus susceptible de survenir en cas de surdosage est une hypotension. En cas de surdosage, le patient doit être étroitement suivi et il convient de procéder à un traitement symptomatique et d'appoint.

Aucune information n'est disponible concernant l'élimination de l'olmésartan par dialyse.

5. PROPRIETES 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 sélectif puissant des récepteurs de l'angiotensine II (type AT₁), actif par voie orale. Il est attendu qu'il bloque tous les effets de l'angiotensine II faisant intervenir le récepteur AT₁, indépendamment de l'origine ou de la voie de synthèse de l'angiotensine II. L'antagonisme sélectif des récepteurs de l'angiotensine II (AT₁) entraîne une augmentation des taux plasmatiques de rénine et des concentrations d'angiotensine I et II, et une baisse de la concentration plasmatique d'aldostérone.

L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone. Elle joue un rôle important dans la pathophysiologie de l'hypertension en agissant au niveau des récepteurs de type 1 (AT₁).

Efficacité et sécurité cliniques

En cas d'hypertension, l'olmésartan médoxomil entraîne une diminution dose-dépendante et durable de la tension artérielle. Aucune hypotension liée à la première dose, aucun cas de tachyphylaxie lors d'une administration prolongée, ni aucun effet rebond lors de l'arrêt brutal du traitement n'ont été observés.

L'administration d'une dose quotidienne d'olmésartan médoxomil entraîne une diminution progressive et efficace de la pression artérielle sur 24 heures. A la même dose journalière totale, l'administration du médicament en une ou deux prises journalières a entraîné des diminutions de la pression artérielle similaires.

En cas de traitement continu, les diminutions maximales de la pression artérielle sont obtenues 8 semaines après le début du traitement, bien qu'une baisse significative de la pression artérielle soit déjà observée après 2 semaines de traitement. Lorsqu'il est utilisé en association avec de l'hydrochlorothiazide, la diminution de la pression artérielle est cumulative et l'administration concomitante est bien tolérée.

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

L'étude ROADMAP (*Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention*), menée chez 4 447 patients présentant un diabète de type 2, une normoalbuminurie et au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, a évalué si le traitement par olmésartan pouvait retarder l'apparition d'une microalbuminurie. Au cours du suivi médian de 3,2 ans, les patients ont reçu soit de l'olmésartan, soit un placebo en plus d'autres antihypertenseurs (à l'exception d'inhibiteurs de l'ECA ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II).

Pour le principal critère d'évaluation, l'étude a démontré une réduction considérable du risque de délai d'apparition d'une microalbuminurie, en faveur de l'olmésartan. Suite à un ajustement du niveau de pression artérielle, la réduction de ce risque n'était plus statistiquement significative.

8,2 % (178 sur 2 160) des patients du groupe traité par olmésartan et 9,8 % (210 sur 2 139) des patients du groupe traité par placebo ont développé une microalbuminurie.

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

L'étude *ORIENT (Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial)* a évalué les effets de l'olmésartan sur les événements rénaux et cardiovasculaires, chez 577 patients japonais et chinois randomisés, atteints d'un diabète de type 2 avec une néphropathie avérée. Au cours du suivi médian de 3,1 ans, les patients ont reçu soit de l'olmésartan, soit un placebo en plus d'autres antihypertenseurs, dont des inhibiteurs de l'ECA.

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

Population pédiatrique

Les effets antihypertensifs de l'olmésartan médoxomil au sein de la population pédiatrique ont été évalués dans le cadre d'une étude randomisée, en double aveugle, contre placebo, menée auprès de 302 patients hypertendus et âgés entre 6 et 17 ans. La population de l'étude a été répartie en deux cohortes : une cohorte de 112 patients noirs et une cohorte de 190 patients de diverses origines (dont 38 patients noirs). L'étiologie de l'hypertension a permis de conclure que l'hypertension était principalement essentielle (87 % de cas dans la cohorte de patients noirs et 67 % de cas dans la cohorte de patients de diverses origines). Les patients pesant entre 20 et 34 kg ont été randomisés pour recevoir 2,5 mg (faible dose) ou 20 mg (forte dose) d'olmésartan médoxomil, une fois par jour, tandis que les patients pesant 35 kg ou plus ont été randomisés pour recevoir 5 mg (faible dose) ou 40 mg (forte dose) d'olmésartan médoxomil,

une fois par jour. L'olmésartan médoxomil a considérablement diminué la pression artérielle systolique et diastolique de manière dose-dépendante et grâce à l'ajustement posologique en fonction du poids. L'olmésartan médoxomil aux faibles et fortes doses a abaissé la pression artérielle systolique de manière considérable, respectivement, de 6,6 et de 11,9 mmHg, par rapport aux valeurs initiales. Cet effet a également été observé pendant les deux semaines de la phase de retrait randomisée, au cours de laquelle les pressions artérielles systolique et diastolique moyennes ont présenté un rebond statistiquement significatif au sein du groupe traité par placebo par rapport au groupe traité par olmésartan. Le traitement était efficace tant chez les patients pédiatriques présentant une hypertension primaire que chez ceux présentant une hypertension secondaire. Tel que cela a été observé au sein des populations adultes, l'abaissement de la pression artérielle était moins important chez les patients noirs.

Au cours de la même étude, 59 patients âgés entre 1 et 5 ans et pesant 5 kg ou moins ont reçu 0,3 mg/kg d'olmésartan médoxomil, une fois par jour, pendant trois semaines, au cours d'une phase menée en ouvert. Ils ont ensuite été randomisés pour recevoir l'olmésartan médoxomil ou le placebo dans une phase menée en double aveugle. A la fin de la deuxième semaine de retrait, la pression artérielle systolique/diastolique moyenne au nadir était 3/3 mmHg plus faible au sein du groupe randomisé pour recevoir l'olmésartan médoxomil ; cette différence au niveau de la pression artérielle n'était pas statistiquement significative (IC à 95 % -2 à 7 / -1 à 7).

Autres informations

Les études ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) et VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) sont deux grandes études cliniques randomisées et contrôlées. Elles ont examiné l'utilisation d'un inhibiteur de l'ECA en concomitance avec un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II.

L'étude ONTARGET est une étude qui a été menée auprès de patients qui présentaient des antécédents de maladie cardiovasculaire ou vasculaire cérébrale, ou un diabète de type 2 accompagné de lésions aux organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D est une étude qui a été menée auprès de patients présentant un diabète de type 2 et une néphropathie diabétique.

Ces études n'ont montré aucun effet bénéfique sur les issues rénales et/ou cardiovasculaires et la mortalité, tandis qu'un risque accru d'hyperkaliémie, de lésion hépatique aiguë et/ou d'hypotension a été observé en comparaison avec le recours à une monothérapie. Compte tenu de leurs propriétés pharmacodynamiques similaires, ces résultats sont également pertinents pour les autres inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Par conséquent, les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être utilisés en concomitance chez les patients présentant une néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) est une étude qui a été conçue pour tester l'avantage d'ajouter de l'aliskirène à un traitement standard à base d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, chez les patients présentant un diabète et une affection rénale chronique, une maladie cardiovasculaire, ou les deux. L'étude a pris fin plus tôt en raison d'un risque accru d'effets indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaires et les AVC étaient bien plus nombreux au sein du groupe traité par aliskirène qu'au sein du groupe traité par placebo. Aussi, des événements indésirables et des événements indésirables graves, présentant un certain intérêt (hyperkaliémie, hypotension et insuffisance rénale), ont été plus

fréquemment rapportés au sein du groupe traité par aliskirène qu'au sein du groupe traité par placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

L'olmésartan médoxomil est un promédicament. Au cours de l'absorption par le tractus gastro-intestinal, l'olmésartan médoxomil est rapidement transformé par les estérases de la muqueuse intestinale et de la veine porte en métabolite pharmacologiquement actif, l'olmésartan.

Aucune trace d'olmésartan médoxomil ou de son résidu médoxomil latéral sous forme inchangée n'a été décelée dans le plasma ou les selles. La biodisponibilité absolue moyenne d'un comprimé d'olmésartan est de 25,6 %.

La concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}) de l'olmésartan est atteinte environ dans les 2 heures qui suivent l'administration par orale de l'olmésartan médoxomil. Les concentrations plasmatiques de l'olmésartan augmentent de manière presque linéaire avec une augmentation progressive des doses uniques jusqu'à environ 80 mg par voie orale.

Les aliments ont un effet minime sur la biodisponibilité de l'olmésartan ; par conséquent, l'olmésartan médoxomil peut être administré au cours ou en dehors des repas.

Le sexe des patients ne modifie pas de manière cliniquement significative la pharmacocinétique de l'olmésartan.

L'olmésartan se fixe fortement aux protéines plasmatiques (99,7 %). Cependant, le potentiel d'interactions compétitives cliniquement significatives entre l'olmésartan et les autres médicaments à forte liaison aux protéines plasmatiques administrés simultanément est faible, comme le confirme l'absence d'interaction cliniquement significative entre l'olmésartan médoxomil et la warfarine. L'olmésartan se lie en quantité négligeable aux cellules sanguines. Le volume de distribution moyen après une administration par voie intraveineuse est faible (16 à 29 l).

Biotransformation et élimination

La clairance plasmatique totale est habituellement de 1,3 l/h (C_v 19 %) et est relativement faible par rapport au flux sanguin hépatique (environ 90 l/h). Suite à une administration orale unique d'olmésartan médoxomil marqué au carbone 14, 10 à 16 % de la radioactivité administrée sont excrétés dans les urines (en majorité dans les 24 heures suivant l'administration). Le reste de la radioactivité récupérée est excrété dans les selles. Sur la base d'une disponibilité systémique de 25,6 %, il peut être calculé que l'olmésartan absorbé est éliminé à la fois par voie rénale (environ 40 %) et par voie hépatobiliaire (environ 60 %). La totalité de la radioactivité récupérée a été identifiée comme étant de l'olmésartan. Aucun autre métabolite important n'a été détecté. Le cycle entérohépatique de l'olmésartan est minime. Etant donné qu'une grande proportion de l'olmésartan est éliminée par les voies biliaires, une utilisation de ce médicament chez les patients présentant une obstruction des voies biliaires est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

La demi-vie d'élimination terminale de l'olmésartan varie entre 10 et 15 heures suite à des administrations orales répétées. L'état d'équilibre est atteint après les premières doses et aucune accumulation n'a été mise en évidence après 14 jours d'administrations répétées. La clairance rénale est d'environ 0,5 à 0,7 l/h et est indépendante de la dose.

Pharmacocinétique chez les populations particulières

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'olmésartan a été étudiée chez les patients pédiatriques hypertendus, âgés entre 1 et 16 ans. La clairance de l'olmésartan chez les patients pédiatriques était similaire à celle des patients adultes, suite à des ajustements proportionnels du poids corporel.

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les sujets pédiatriques atteints d'une insuffisance rénale.

Personnes âgées (âgés de 65 ans ou plus)

Chez les patients hypertendus, l'ASC à l'état d'équilibre a été augmentée 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 sujets plus jeunes. Cela peut être en partie dû à une diminution moyenne de la fonction rénale au sein de ce groupe de patients.

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

Suite à une administration orale unique, les valeurs de l'ASC de l'olmésartan ont été augmentées respectivement de 6 % et de 65 % chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère et modérée, par rapport aux volontaires sains. La fraction libre d'olmésartan, 2 heures après l'administration était respectivement de 0,26 %, de 0,34 % et de 0,41 % chez les volontaires sains, les patients présentant une insuffisance hépatique légère et les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Suite à une administration répétée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée, l'ASC moyenne de l'olmésartan a encore été augmentée de 65 % par rapport aux volontaires sains. Les valeurs moyennes de la C_{max} de l'olmésartan étaient similaires chez les insuffisants hépatiques et chez les sujets sains. L'utilisation de l'olmésartan médoxomil n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2, 4.4).

Interactions médicamenteuses

Colésévélam (agent séquestrant de l'acide biliaire)

L'administration concomitante de 40 mg d'olmésartan médoxomil et de 3 750 mg de chlorhydrate de colésévélam chez des sujets sains a entraîné une diminution de 28 % de la C_{max} et une diminution de 39 % de l'ASC de l'olmésartan. Des effets moindres – une diminution de 4 % de la C_{max} et de 15 % de l'ASC – ont été observés lorsque l'olmésartan médoxomil a été administré 4 heures avant le chlorhydrate de colésévélam. La demi-vie d'élimination de l'olmésartan a diminué de 50-52 % indépendamment de si l'olmésartan

médoxomil avait été administré en concomitance ou 4 heures avant le chlorhydrate de colésévélam (voir rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité chronique chez le rat et le chien ont montré que les effets de l'olmésartan médoxomil sont identiques à ceux observés avec les antagonistes des récepteurs AT₁ et des inhibiteurs de l'ECA : augmentation du taux d'urée sanguine et de la créatinine (du fait des modifications fonctionnelles observées au niveau des reins dues au blocage des récepteurs AT₁) ; diminution de la masse cardiaque ; diminution des cellules de la lignée rouge sanguine (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) ; signes histologiques d'atteinte rénale (altérations régénératrices de l'épithélium rénal, épaissement de la membrane basale, dilatation des tubules). Ces effets indésirables provoqués par l'effet pharmacologique de l'olmésartan médoxomil, sont également survenus au cours des essais précliniques avec d'autres antagonistes des récepteurs AT₁ et avec les inhibiteurs de l'ECA et peuvent être atténués par l'administration orale simultanée de chlorure de sodium.

Dans ces deux espèces, une augmentation de l'activité rénine plasmatique et une hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires rénales ont été observées. Ces modifications, caractéristiques d'un effet de classe des inhibiteurs de l'ECA et des autres antagonistes des récepteurs AT₁, ne semblent pas avoir d'incidence clinique.

Comme d'autres antagonistes des récepteurs AT₁, l'olmésartan médoxomil ne semble pas augmenter les cassures chromosomiques dans les cultures de cellules *in vitro*. Aucun effet pertinent n'a été observé dans plusieurs études *in vivo* utilisant l'olmésartan médoxomil à de très fortes doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg. Les données globales d'un test de génotoxicité complet laissent penser que l'olmésartan n'a pas de potentiel génotoxique dans les conditions d'utilisation thérapeutique.

Il n'a pas été mis en évidence que l'olmésartan médoxomil est carcinogène ; ni chez le rat (étude de 2 ans), ni chez la souris (étude de la carcinogénicité de 6 mois chez des souris transgéniques).

Dans le cadre d'études de la reproduction chez les rats, l'olmésartan médoxomil n'a pas affecté la fertilité et aucun effet tératogène n'a été mis en évidence. Comme les autres antagonistes de l'angiotensine II, une diminution de la survie de la descendance suite à une exposition à l'olmésartan médoxomil. Aussi, une dilatation pelvienne du rein a été observée suite à une exposition des femelles au cours des stades tardifs de la gestation et de l'allaitement. Comme les autres antihypertenseurs, l'olmésartan médoxomil s'est montré plus toxique chez les lapines en gestation que chez les rates en gestation. Toutefois, aucun signe de fœtotoxicité n'a été observé.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Hydroxypropyl cellulose
Silice colloïdale anhydre
Acide stéarique

Pelliculage du comprimé :

Hypromellose
Hydroxypropyl cellulose
Macrogol 400
Dioxyde de titane (E 171)
Talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes Aluminium/Aluminium contenant 7, 10, 14, 28, 30, 56 et 98 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières

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

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

10 mg : BE494000

20 mg : BE494017

40 mg : BE494026

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

Date de première autorisation : 18/03/2016

Date de dernier renouvellement : 18/08/2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 03/2022

Date d'approbation : 12/2023