

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Co-Olmesartan AB 20 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Co-Olmesartan AB 20 mg/25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Co-Olmesartan AB 20 mg/12,5 mg :

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'olmésartan médoxomil et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 118,000 mg de lactose monohydraté.

Co-Olmesartan AB 20 mg/25 mg :

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'olmésartan médoxomil et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 105,500 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Co-Olmesartan AB 20 mg/12,5 mg :

Comprimés pelliculés jaune rougeâtre, de forme ronde (diamètre : 8,5 mm), biconvexes, portant la mention « K » sur une face et « 23 » sur l'autre face.

Co-Olmesartan AB 20 mg/25 mg :

Comprimés pelliculés roses, de forme ronde (diamètre : 8,5 mm), biconvexes, portant la mention « K » sur une face et « 24 » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension essentielle.

Co-Olmesartan AB, combinaison à dose fixe, est indiquée chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec l'olmésartan médoxomil en monothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Co-Olmesartan AB ne sera pas utilisé comme traitement initial, mais chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec 20 mg d'olmésartan médoxomil en monothérapie.

Co-Olmesartan AB s'administre une fois par jour, pendant ou en dehors des repas.

Si cela s'avère cliniquement approprié, un passage direct d'une monothérapie par 20 mg d'olmésartan médoxomil à la combinaison à dose fixe peut être envisagé, en tenant compte du fait que l'effet

antihypertenseur de l'olmésartan médoxomil est maximal environ 8 semaines après le début du traitement (voir rubrique 5.1). Une titration de la dose de chaque composant individuel est conseillée.

Il est possible d'administrer 20 mg d'olmésartan médoxomil et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec une monothérapie optimale de 20 mg d'olmésartan médoxomil.

Il est possible d'administrer 20 mg d'olmésartan médoxomil et 25 mg d'hydrochlorothiazide chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec 20 mg d'olmésartan médoxomil et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Personnes âgées (65 ans ou plus)

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

Insuffisance rénale

Quand l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide est utilisée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min), il est conseillé de surveiller régulièrement leur fonction rénale (voir rubrique 4.4). L'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

L'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide sera utilisée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.4, 5.2). Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée, une dose initiale de 10 mg par jour d'olmesartan medoxomil est recommandée et une dose maximum ne devrait pas dépasser 20 mg par jour.

Une surveillance étroite de la pression artérielle et de la fonction rénale est conseillée chez les insuffisants hépatiques qui reçoivent des diurétiques et/ou d'autres agents antihypertenseurs. On ne dispose d'aucune expérience de l'utilisation de l'olmésartan médoxomil chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

L'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3, 5.2), ainsi qu'en cas de cholestase et d'obstruction des voies biliaires (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration :

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à d'autres dérivés des sulfamides (puisque l'hydrochlorothiazide est un médicament dérivé des sulfamides).

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Hypokaliémie réfractaire, hypercalcémie, hyponatrémie et hyperuricémie symptomatique.

Insuffisance hépatique sévère, cholestase et obstruction des voies biliaires.

2^e et 3^e trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).

L'utilisation concomitante de Co-Olmesartan AB et de médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux (DFG < 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 intra vasculaire:

Une hypotension symptomatique peut survenir, en particulier après la première administration, chez les patients qui présentent une diminution du volume sanguin et/ou du sodium due à un traitement diurétique fort, un régime sans sel, des diarrhées ou des vomissements. Ces troubles doivent être corrigés avant l'administration de l'association olméstartan médoxomil/hydrochlorothiazide.

Autres affections impliquant une 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 sévère 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.

Hypertension réno-vasculaire :

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 :

L'association olméstartan médoxomil/hydrochlorothiazide est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 4.3). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min et < 60 ml/min). Toutefois, chez ces patients, l'association olméstartan médoxomil/hydrochlorothiazide sera administrée avec prudence et une surveillance régulière des concentrations sériques de potassium, de créatinine et d'acide urique est recommandée. Une azotémie associée aux diurétiques thiazidiques peut survenir chez les insuffisants rénaux. Si une insuffisance rénale évolutive apparaît, il est nécessaire de réévaluer soigneusement le traitement, en envisageant l'arrêt des diurétiques. On ne dispose d'aucune expérience de l'administration de l'association olméstartan médoxomil/hydrochlorothiazide à des patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

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

Il a été établi que l'utilisation concomitante d'IECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale (y compris d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARA II ou d'aliskirène n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1) Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle 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.

Angioedème intestinal

Des angioedèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II [y compris l'olméstartan 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 oeuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

Insuffisance hépatique :

On ne dispose actuellement d'aucune expérience de l'administration d'olmésartan médoxomil à des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Par ailleurs, des altérations mineures de l'équilibre hydro-électrolytique au cours d'un traitement par thiazides peuvent provoquer un coma hépatique chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique ou une affection hépatique évolutive.

Dès lors, la prudence s'impose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.2). L'utilisation de l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, de cholestase et d'obstruction des voies biliaires est contre-indiquée (voir rubriques 4.3, 5.2).

Sténose aortique ou mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive :

Comme avec d'autres vasodilatateurs, la prudence s'impose chez les patients qui présentent une sténose aortique ou mitrale, ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Aldostéronisme primaire:

Les patients atteints d'aldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux antihypertenseurs qui agissent en inhibant le système rénine-angiotensine. Dès lors, l'utilisation de l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide n'est pas recommandée chez ces patients.

Effets métaboliques et endocriniens :

Le traitement par thiazides peut influencer sur la tolérance au glucose. Chez les patients diabétiques, il sera peut-être nécessaire d'ajuster les doses d'insuline ou d'hypoglycémifiants oraux (voir rubrique 4.5). Un diabète sucré latent peut devenir manifeste pendant un traitement par thiazides.

Une élévation des taux de cholestérol et de triglycérides fait partie des effets indésirables connus du traitement diurétique par thiazides.

Une hyperuricémie peut se produire ou une goutte franche peut être provoquée chez certains patients recevant un traitement par diurétiques thiazidiques.

Déséquilibre électrolytique :

Comme chez tout patient recevant un traitement diurétique, un dosage périodique des électrolytes sériques doit être réalisé à une fréquence appropriée.

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

Les patients les plus exposés au risque d'hypokaliémie sont ceux qui présentent une cirrhose du foie ou une diurèse importante et ceux qui ont un apport oral insuffisant en électrolytes ou qui reçoivent un traitement concomitant par corticostéroïdes ou ACTH (voir rubrique 4.5).

Inversement, vu l'antagonisme des récepteurs de l'angiotensine II (AT₁) lié à la présence d'olmésartan médoxomil dans ce médicament, il existe un risque d'hyperkaliémie, surtout chez les patients qui présentent une insuffisance rénale et/ou une insuffisance cardiaque, et un diabète sucré. Il est recommandé de surveiller la concentration sérique de potassium chez les patients à risque. L'utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les

concentrations sériques de potassium (p. ex. l'héparine) doit se faire avec prudence (voir rubrique 4.5).

Rien ne permet de penser que l'olmésartan médoxomil réduirait ou préviendrait une hyponatrémie induite par un diurétique. Le déficit en chlorure est généralement léger et ne nécessite en général aucun traitement. Les thiazides peuvent réduire l'excrétion urinaire du calcium et provoquer une augmentation intermittente et légère du calcium sérique en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. L'hypercalcémie peut indiquer une hyperparathyroïdie cachée. Il faut arrêter les thiazides avant de tester le fonctionnement de la parathyroïde.

Il a été établi que les thiazides pouvaient augmenter l'excrétion urinaire du magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie.

Une hyponatrémie dilutionnelle peut se produire chez les patients œdémateux par temps chaud.

Lithium :

Comme avec d'autres médicaments associant un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et un thiazide, la coadministration de l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide et de lithium n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Entéropathie sévère :

De très rares cas de diarrhée chronique sévère s'accompagnant d'une perte de poids importante, éventuellement dus à une réaction d'hypersensibilité retardée localisée, ont été signalés chez des patients traités par olmésartan quelques mois à quelques années après l'instauration du traitement. Les biopsies intestinales réalisées chez ces patients ont souvent révélé une atrophie des villosités. Si un patient présente de tels symptômes pendant le traitement par olmésartan, et en l'absence de tout autre étiologie apparente, le traitement par olmésartan devra être immédiatement arrêté et ne devra pas être réinstauré. Si la diarrhée ne s'améliore pas dans la semaine qui suit l'arrêt de traitement, il convient de consulter un spécialiste (p.ex. un gastro-entérologue).

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

Les sulfamides ou leurs dérivés peuvent causer une réaction idiosyncrasique, résultant en un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, une myopie aiguë transitoire et en un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes incluent l'apparition aiguë d'une diminution de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire et se produisant typiquement dans les heures ou semaines suite à l'initiation du médicament. Le glaucome aigu à angle fermé non traité peut entraîner une perte permanente de la vision. Le traitement primaire est de mettre fin à l'utilisation du médicament le plus vite possible. Des traitements médicamenteux ou chirurgicaux rapides peuvent être considérés si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque dans le développement du glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure un historique d'allergies aux sulfamides ou à la pénicilline.

Différences ethniques :

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

Tests anti-dopage:

L'hydrochlorothiazide contenu dans ce médicament pourrait induire un résultat d'analyse positif lors d'un test anti-dopage.

Grossesse :

Aucun traitement par antagonistes du récepteur de l'angiotensine II ne doit être instauré pendant la grossesse. A moins que la poursuite du traitement par un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II ne soit jugée indispensable, les patientes qui prévoient une grossesse doivent changer de traitement et opter pour d'autres antihypertenseurs présentant un profil de sécurité établi chez la femme enceinte. Si

une grossesse est diagnostiquée, le traitement par antagonistes du récepteur de l'angiotensine II sera interrompu immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Cancer de la peau sans mélanome :

Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'HCTZ pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM. Les patients prenant de l'HCTZ doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'HCTZ peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

Toxicité respiratoire aiguë

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

Divers:

En cas d'artériosclérose généralisée, chez les patients présentant une cardiopathie ischémique ou une maladie cérébrovasculaire ischémique, il existe toujours un risque qu'une réduction excessive de la pression artérielle entraîne un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

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

Des cas d'exacerbation ou d'activation d'un lupus érythémateux disséminé ont été signalés lors de l'utilisation de diurétiques thiazidiques.

Ce médicament contient du lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Interactions potentielles liées à la fois à l'olmésartan médoxomil et à l'hydrochlorothiazide :

Utilisation concomitante non recommandée

Lithium :

Des cas d'augmentation réversible des concentrations sériques de lithium et de toxicité ont été rapportés en cas d'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et, rarement, d'antagonistes du récepteur de l'angiotensine II. En outre, les thiazides réduisent la clairance rénale du lithium et peuvent dès lors renforcer le risque de toxicité du lithium. La coadministration de lithium et de l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide est

donc déconseillée (voir rubrique 4.4) Si l'utilisation de cette association s'avère nécessaire, il convient de surveiller attentivement les concentrations sériques de lithium.

Utilisation concomitante requérant la prudence

Baclofène :

Une potentialisation de l'effet antihypertenseur est possible.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

Les AINS (c.-à-d. l'acide acétylsalicylique à des doses > 3 g/jour, les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS non sélectifs) peuvent réduire l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques et des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II.

Chez certains patients dont la fonction rénale est déjà altérée (p. ex. patients déshydratés ou personnes âgées présentant une altération de la fonction rénale), la co-administration d'antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et d'agents qui inhibent la cyclo-oxygénase peut aggraver la détérioration de la fonction rénale, et induire notamment une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. Cette association doit donc être administrée avec prudence, surtout chez les personnes âgées. Les patients doivent être correctement hydratés et il faut envisager de surveiller leur fonction rénale après l'instauration du traitement concomitant, puis à intervalles réguliers.

Utilisation concomitante à prendre en compte

Amifostine :

Une potentialisation de l'effet antihypertenseur est possible.

Autres agents antihypertenseurs :

L'effet hypotenseur de l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide peut être renforcé par l'utilisation concomitante d'autres médicaments antihypertenseurs.

Alcool, barbituriques, narcotiques ou antidépresseurs :

Ils peuvent renforcer une hypotension orthostatique.

Interactions possibles liées à l'olmésartan médoxomil :

Utilisation concomitante déconseillée

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène:

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

Médicaments influant sur les taux de potassium :

D'après l'expérience que nous avons de l'utilisation d'autres médicaments affectant le système rénine-angiotensine, l'utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'élever les concentrations sériques de potassium (tels que l'héparine et les IECA) peut entraîner une élévation de ces concentrations (voir rubrique 4.4). Si des médicaments influant sur les concentrations de potassium doivent absolument être prescrits en concomitance avec l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide, il est conseillé de surveiller les concentrations plasmatiques de potassium.

Colésévélam, agent chélateur des acides biliaires :

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

Informations supplémentaires

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

L'olmésartan médoxomil n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique ni la pharmacodynamique de la warfarine, ni sur la pharmacocinétique de la digoxine.

La coadministration d'olmésartan médoxomil et de pravastatine n'a pas eu d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique d'aucun des deux composants chez des sujets en bonne santé.

In vitro, l'olmésartan n'a pas montré d'effet inhibiteur cliniquement significatif sur les enzymes du cytochrome P450 humain 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4, ni d'effet inducteur, ou alors seulement minime, sur les activités du cytochrome P450 du rat. Aucune interaction cliniquement significative n'est donc attendue entre l'olmésartan et les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450.

Interactions possibles liées à l'hydrochlorothiazide :

Utilisation concomitante non recommandée

Médicaments influant sur les taux de potassium :

L'effet de déplétion potassique de l'hydrochlorothiazide (voir rubrique 4.4) peut être renforcé par la coadministration d'autres médicaments associés à une perte de potassium et à une hypokaliémie (p. ex. autres diurétiques kaliurétiques, laxatifs, corticostéroïdes, ACTH, amphotéricine, carbénoxolone, pénicilline G sodique ou dérivés de l'acide salicylique). Leur utilisation concomitante est donc déconseillée.

Utilisation concomitante requérant la prudence

Sels de calcium :

Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter les concentrations sériques de calcium en réduisant son excrétion. Si la prescription de suppléments de calcium est jugée nécessaire, les concentrations sériques de calcium seront surveillées et la posologie du calcium sera ajustée en conséquence.

Résines telles que la cholestyramine et le colestipol :

L'absorption de l'hydrochlorothiazide est influencée par la présence de résines échangeuses d'anions.

Glucosides digitaliques :

Une hypokaliémie ou une hypomagnésémie dues aux thiazides peuvent favoriser l'apparition d'arythmies cardiaques liées aux digitaliques.

Médicaments influencés par les troubles de la concentration sérique de potassium :

Il est recommandé de surveiller régulièrement la concentration sérique de potassium et l'ECG quand l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide est coadministrée avec des médicaments dont l'effet est influencé par les troubles de cette concentration (tels que les glucosides digitaliques et les antiarythmiques) et avec les médicaments inducteurs de torsades de pointes (tachycardie

ventriculaire) suivants (y compris certains antiarythmiques), l'hypokaliémie étant un facteur prédisposant des torsades de pointes (tachycardie ventriculaire) :

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

Myorelaxants non dépolarisants (p. ex. tubocurarine) :

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

Agents anticholinergiques (p. ex. atropine, bipéridène) :

Ces agents peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques de type thiazidique en réduisant la motilité gastro-intestinale et la vitesse de la vidange gastrique.

Antidiabétiques (oraux et insuline) :

Le traitement par thiazide peut influencer sur la tolérance au glucose. Un ajustement posologique de l'antidiabétique peut s'imposer (voir rubrique 4.4).

Metformine :

La metformine sera utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induit par la possible altération de la fonction rénale liée à l'hydrochlorothiazide.

Bêtabloquants et diazoxide :

Les thiazides peuvent renforcer l'effet hyperglycémiant des bêtabloquants et du diazoxide.

Amines pressives (p. ex. noradrénaline) :

L'effet des amines pressives peut être réduit.

Médicaments utilisés dans le traitement de la goutte (probénécide, sulfinpyrazone et allopurinol) :

Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des médicaments uricosuriques, car l'hydrochlorothiazide peut augmenter le taux sérique d'acide urique. Une augmentation de la posologie du probénécide ou de la sulfinpyrazone peut s'imposer. La coadministration d'un thiazide peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Amantadine :

Les thiazides peuvent augmenter le risque de survenue des effets indésirables de l'amantadine.

Agents cytotoxiques (p. ex. cyclophosphamide, méthotrexate) :

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

Salicylés :

L'hydrochlorothiazide peut renforcer l'effet toxique des salicylés sur le système nerveux central lorsque ceux-ci sont administrés à des doses élevées.

Méthylidopa :

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

Cyclosporine :

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

Tétracyclines :

L'administration concomitante de tétracyclines et de thiazides augmente le risque d'élévation des concentrations d'urée induite par les tétracyclines. Cet effet ne s'applique probablement pas à la doxycycline.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :

Compte tenu des effets de chacun des composants de cette association sur la grossesse, l'utilisation de Co-Olmesartan AB est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation de Co-Olmesartan AB est contre-indiquée pendant les 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Olmésartan médoxomil

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

Les données épidémiologiques se rapportant au risque de tératogénicité lié à une exposition aux IECA pendant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes ; toutefois, une légère augmentation du risque ne peut être exclue. Nous ne disposons d'aucune donnée épidémiologique contrôlée sur le risque lié aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, mais il est possible que cette classe de médicaments entraîne les mêmes risques. A moins que la poursuite du traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne soit jugée indispensable, les patientes qui prévoient une grossesse doivent changer de traitement et opter pour d'autres antihypertenseurs présentant un profil de sécurité établi chez la femme enceinte. Si une grossesse est diagnostiquée, le traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sera interrompu immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera instauré.

Il est établi que l'exposition aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II pendant les 2^e et 3^e trimestres de la grossesse induit une fœtotoxicité chez l'être humain (réduction de la fonction rénale, oligoamnios, retard de l'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). (Voir aussi rubrique 5.3 « Données de sécurité préclinique ».)

En cas d'exposition aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II à partir du 2^e trimestre de la grossesse, il est conseillé de contrôler la fonction rénale et l'état du crâne par échographie.

Les nourrissons dont la mère a pris des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doivent être suivis de près pour détecter tout signe d'hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide

L'expérience de l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse est limitée, en particulier pendant le premier trimestre. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse le placenta. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2^e et 3^e trimestres peut compromettre la perfusion fœtoplacentaire et entraîner, chez le fœtus et le nouveau-né, des effets tels qu'un ictère, des troubles de l'équilibre électrolytique et une thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne devrait pas être utilisé pour un œdème gestationnel, une hypertension gestationnelle ou une pré-éclampsie en raison du risque de diminution du volume plasmatique et une hypoperfusion placentaire, sans un effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter une hypertension essentielle chez la femme enceinte, sauf dans les rares cas où aucun autre traitement pourrait être utilisé.

Allaitement :

Olmésartan médoxomil

Vu l'absence d'informations sur l'utilisation de l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide en période d'allaitement, l'utilisation de Co-Olmesartan AB est déconseillée et il convient de privilégier d'autres traitements, dont le profil de sécurité chez la femme allaitante est mieux connu, en particulier lors de l'allaitement de nouveau-nés ou de prématurés.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est excrété en petites quantités dans le lait maternel. A des doses élevées provoquant une diurèse intense, les thiazides peuvent inhiber la sécrétion de lait. L'utilisation de Co-Olmesartan AB pendant allaitement n'est pas recommandée. Si Co-Olmesartan AB est utilisé malgré tout, il doit l'être à la posologie la plus basse possible.

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

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

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés pendant le traitement par olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide 20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg sont la céphalée (2,9 %), les étourdissements (1,9 %) et la fatigue (1,0 %).

L'hydrochlorothiazide peut induire ou exacerber une déplétion du volume, susceptible d'entraîner un déséquilibre électrolytique (voir rubrique 4.4).

Lors des essais cliniques portant sur 1 155 patients traités par les associations olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide 20/12,5 mg ou 20/25 mg et sur 466 patients recevant un placebo durant une période allant jusqu'à 21 mois, la fréquence totale des effets indésirables observés sous l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide était comparable à celle observée sous placebo. Le nombre de cas d'arrêts du traitement dus aux effets indésirables était également comparable sous olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide 20/12,5 mg - 20/25 mg (2 %) et sous placebo (3 %). La fréquence globale des effets indésirables sous olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide par rapport au placebo ne semblait pas influencée par l'âge (< 65 ans comparé à ≥ 65 ans), le sexe ni l'origine ethnique, bien que la fréquence des étourdissements était légèrement plus élevée chez les patients âgés de plus de 75 ans.

En outre, la sécurité de l'association à des posologies plus élevées a été évaluée lors d'essais cliniques incluant 3 709 patients recevant les associations olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide aux posologies de 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg.

Les effets indésirables rapportés sous olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide lors des essais cliniques, des études de sécurité menées après l'autorisation de mise sur le marché et suite aux notifications spontanées sont résumés dans le tableau ci-dessous, de même que les effets indésirables

de chacun des deux composants, l'olmésartan médoxomil et l'hydrochlorothiazide, sur la base du profil de sécurité connu de ces substances.

La terminologie suivante a été utilisée pour classer la survenue des effets indésirables : 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 estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence		
		Olmésartan/ Hydrochloro- thiazide	Olmésartan	HCTZ
Infections et infestations	Sialadénite			Rare
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	Cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)			Indétermi née
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie aplasique			Rare
	Dépression de la moelle osseuse			Rare
	Anémie hémolytique			Rare
	Leucopénie			Rare
	Neutropénie / agranulocytose			Rare
	Thrombocytopénie		Peu fréquent	Rare
Affections du système immunitaire	Réactions anaphylactiques		Peu fréquent	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie			Peu fréquent
	Glycosurie			Fréquent
	Hypercalcémie			Fréquent
	Hypercholestérolémie	Peu fréquent		Très fréquent
	Hyperglycémie			Fréquent
	Hyperkaliémie		Rare	
	Hypertriglycémie	Peu fréquent	Fréquent	Très

				fréquent
	Hyperuricémie	Peu fréquent	Fréquent	Très fréquent
	Hypochlorémie			Fréquent
	Alcalose hypochlorémique			Très rare
	Hypokaliémie			Fréquent
	Hypomagnésémie			Fréquent
	Hyponatrémie			Fréquent
	Hyperamylasémie			Fréquent
Affections psychiatriques	Apathie			Rare
	Dépression			Rare
	Nervosité			Rare
	Troubles du sommeil			Rare
Affections du système nerveux	Etat de confusion			Fréquent
	Convulsions			Rare
	Troubles de la conscience (p. ex. perte de conscience)	Rare		
	Etourdissements/ sensation d'ébriété	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Céphalée	Fréquent	Fréquent	Rare
	Perte d'appétit			Peu fréquent
	Paresthésie			Rare
	Vertige postural	Peu fréquent		
	Somnolence	Peu fréquent		
Syncope	Peu fréquent			
Affections oculaires	Réduction de la sécrétion de larmes			Rare
	Vision trouble transitoire			Rare
	Aggravation d'une myopie préexistante			Peu fréquent
	Myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé, épanchement choroïdien			Indéterminée
	Xanthopsie			Rare

Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige	Peu fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections cardiaques	Angor		Peu fréquent	
	Arythmies cardiaques			Rare
	Palpitations	Peu fréquent		
Affections vasculaires	Embolie			Rare
	Hypotension	Peu fréquent	Rare	
	Angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée)			Rare
	Hypotension orthostatique	Peu fréquent		Peu fréquent
	Thrombose			Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchite		Fréquent	
	Toux	Peu fréquent	Fréquent	
	Dyspnée			Rare
	Pneumonie interstitielle			Rare
	Pharyngite		Fréquent	
	Rhinite		Fréquent	
	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)			Très rare
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
	Constipation			Fréquent
	Diarrhée	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
	Dyspepsie	Peu fréquent	Fréquent	
	Irritation gastrique			Fréquent
	Gastro-entérite		Fréquent	

	Météorisme			Fréquent
	Nausées	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
	Pancréatite			Rare
	Iléus paralytique			Très rare
	Vomissements	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
	Entéropathie ressemblant à sprue (voir rubrique 4.4)		Très rare	
	Angioedème intestinal		Rare	
Affections hépato-biliaires	Cholécystite aiguë			Rare
	Ictère (ictère cholestatique intrahépatique)			Rare
	Hépatite auto-immune*		Fréquence indéterminée	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Dermatite allergique		Peu fréquent	
	Réactions cutanées anaphylactiques			Rare
	Œdème angioneurotique	Rare	Rare	
	Réactions de type lupus érythémateux cutané			Rare
	Eczéma	Peu fréquent		
	Erythème			Peu fréquent
	Exanthème		Peu fréquent	
	Réactions de photosensibilité			Peu fréquent
	Prurit		Peu fréquent	Peu fréquent
	Purpura			Peu fréquent
	Eruption cutanée	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
	Réactivation d'un lupus érythémateux cutané			Rare

	Nécrolyse épidermique toxique			Rare
	Urticaire	Rare	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Peu fréquent		
	Arthrite		Fréquent	
	Douleur dorsale	Peu fréquent	Fréquent	
	Spasme musculaire	Peu fréquent	Rare	
	Faiblesse musculaire			Rare
	Myalgie	Peu fréquent	Peu fréquent	
	Douleur dans les extrémités	Peu fréquent		
	Parésie			Rare
	Douleur squelettique		Fréquent	
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale aiguë	Rare	Rare	
	Hématurie	Peu fréquent	Fréquent	
	Néphrite interstitielle			Rare
	Insuffisance rénale		Rare	
	Dysfonction rénale			Rare
	Infection des voies urinaires		Fréquent	
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonctionnement érectile	Peu fréquent		Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Fréquent	Peu fréquent	
	Douleur thoracique	Fréquent	Fréquent	
	Œdème du visage		Peu fréquent	
	Fatigue	Fréquent	Fréquent	
	Fièvre			Rare
	Symptômes pseudo-grippaux		Fréquent	

	Léthargie		Rare	
	Malaise	Rare	Peu fréquent	
	Douleur		Fréquent	
	Cedème périphérique	Fréquent	Fréquent	
	Faiblesse	Peu fréquent		
Investigations	Elévation de l'alanine-aminotransférase	Peu fréquent		
	Elévation de l'aspartate-aminotransférase	Peu fréquent		
	Elévation des concentrations sanguines de calcium	Peu fréquent		
	Elévation des concentrations sanguines de créatinine	Peu fréquent	Rare	Fréquent
	Elévation des concentrations sanguines de créatine phosphokinase		Fréquent	
	Elévation de la glycémie	Peu fréquent		
	Baisse de l'hématocrite	Rare		
	Baisse des concentrations sanguines d'hémoglobine	Rare		
	Elévation des concentrations sanguines de lipides	Peu fréquent		
	Baisse des concentrations sanguines de potassium	Peu fréquent		
	Elévation des concentrations sanguines de potassium	Peu fréquent		
	Elévation des concentrations sanguines d'urée	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
	Elévation des concentrations sanguines d'azote uréique	Rare		
	Elévation des concentrations sanguines d'acide urique	Rare		
	Elévation des concentrations de gamma-glutamyl-transférase	Peu fréquent		
	Elévation des enzymes hépatiques		Fréquent	

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

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

Description des effets indésirables sélectionnés

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Nous ne disposons d'aucune information spécifique sur le traitement d'un surdosage de l'association olméstartan médoxomil/hydrochlorothiazide. Le patient sera étroitement surveillé et recevra un traitement symptomatique et de soutien. La prise en charge dépend du délai écoulé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. On peut suggérer des mesures telles que l'induction de vomissements et/ou le lavage gastrique. L'utilisation de charbon activé peut s'avérer utile pour traiter un surdosage. Les concentrations sériques d'électrolytes et de créatinine seront contrôlées fréquemment. En cas d'hypotension, le patient doit être mis en décubitus et on doit lui administrer rapidement du liquide et des sels de remplacement.

On prévoit que les manifestations les plus probables d'une surdose en olméstartan médoxomil soient une hypotension et une tachycardie; une bradycardie peut aussi se produire. Le surdosage d'hydrochlorothiazide est associé à une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie) et à une déshydratation due à une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents d'un surdosage sont les nausées et la somnolence. Une hypokaliémie peut induire des spasmes musculaires et/ou accentuer des arythmies cardiaques associées à l'utilisation concomitante de glucosides digitaliques ou de certains antiarythmiques.

On ne dispose d'aucune information concernant la dialysabilité de l'olméstartan ou de l'hydrochlorothiazide.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques, code ATC C09D A 08.

Mécanisme d'action / effets pharmacodynamiques

L'association olméstartan médoxomil/hydrochlorothiazide est l'association d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, l'olméstartan médoxomil, et d'un diurétique thiazidique,

l'hydrochlorothiazide. Associés, ces deux composants ont un effet antihypertenseur additif qui permet de réduire davantage la tension artérielle qu'une monothérapie par chacun des composants.

L'administration d'une seule dose de l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide induit une réduction efficace et régulière de la tension artérielle tout au long de l'intervalle de 24 heures entre les prises.

L'olmésartan médoxomil est un antagoniste sélectif des récepteurs de l'angiotensine II (de type AT₁), actif par voie orale. L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone ; elle joue un rôle important dans la pathophysiologie de l'hypertension. Elle entraîne notamment une vasoconstriction, une stimulation de la synthèse et de la libération d'aldostérone, une stimulation cardiaque et une réabsorption de sodium par les reins. L'olmésartan bloque les effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II et ses effets stimulants de la sécrétion d'aldostérone en bloquant sa liaison au récepteur de type AT₁ dans certains tissus, notamment le muscle lisse vasculaire et la surrénale. L'action de l'olmésartan est indépendante de la source ou de la voie de synthèse de l'angiotensine II. L'antagonisme sélectif vis-à-vis des récepteurs (AT₁) de l'angiotensine II par l'olmésartan entraîne une augmentation du taux plasmatique de rénine et d'angiotensine I et II, ainsi qu'une légère diminution du taux plasmatique d'aldostérone.

Dans l'hypertension, l'olmésartan médoxomil induit une réduction dose-dépendante prolongée de la pression 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 lors de traitement prolongé, ni de rebond hypertensif après arrêt brutal du traitement.

L'administration d'olmésartan médoxomil une fois par jour induit une diminution progressive et efficace de la pression artérielle pendant l'intervalle de 24 heures entre les prises. Une dose unique journalière a induit une diminution de la pression artérielle similaire à celle obtenue avec deux prises par jour, pour une même dose journalière totale.

Dans le cadre d'un traitement continu, la réduction maximale de la pression artérielle est obtenue dans les 8 semaines qui suivent l'instauration du traitement, bien que l'effet hypotenseur soit déjà en grande partie observable après 2 semaines de traitement.

On ne connaît pas encore l'effet de l'olmésartan médoxomil sur la mortalité et la morbidité.

L'étude "Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention" (ROADMAP) réalisée chez 4447 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, excepté 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 2160) de patients dans le groupe olmésartan et 9,8 % (210 sur 2139) dans le groupe placebo ont développé une microalbuminurie.

Pour les critères secondaires, les incidents cardiovasculaires apparaissaient chez 96 patients (4,3 %) avec l'olmésartan et chez 94 patients (4,2 %) avec placebo. Le taux de mortalité cardiovasculaire était plus élevée avec l'olmésartan 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 l'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 japonais et chinois diabétique de type 2 avec une néphropathie avérée. Durant un suivi médian de 3,1 années, les patients ont reçu soit l'olmésartan soit placebo en plus des autres antihypertenseurs incluant les inhibiteurs de l'ECA.

Le critère principal d'évaluation combiné (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'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme qui explique l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques n'est pas entièrement élucidé. Les thiazides influencent les mécanismes de réabsorption des électrolytes au niveau des tubules rénaux, ce qui augmente directement l'excrétion des ions sodiques et chlorures dans des proportions à peu près équivalentes. L'effet diurétique de l'hydrochlorothiazide réduit le volume plasmatique, stimule l'activité de la rénine plasmatique, augmente la sécrétion d'aldostérone et, par conséquent, augmente la déperdition urinaire de potassium et de bicarbonate et fait baisser les concentrations sériques de potassium. Le lien rénine-aldostérone est régi par l'angiotensine II ; par conséquent, la coadministration d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II tend à inverser la perte de potassium associée aux diurétiques thiazidiques. L'hydrochlorothiazide induit une diurèse après 2 heures environ, produit son effet maximal 4 heures environ après l'administration et maintient son action pendant 6 à 12 heures.

Les études épidémiologiques ont montré qu'une monothérapie à long terme par hydrochlorothiazide réduit le risque de mortalité et de morbidité d'origine cardiovasculaire.

Efficacité et sécurité cliniques

L'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide produit un effet additif sur la réduction de la tension artérielle, effet qui augmente généralement avec la dose de chaque composant. Dans une analyse groupée des études contrôlées par placebo, l'administration des associations olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide 20/12,5 mg et 20/25 mg entraînait une réduction moyenne de la tension artérielle systolique/diastolique au nadir, après soustraction de l'effet placebo, de 12/7 mmHg et 16/9 mmHg, respectivement. L'âge et le sexe n'avaient aucune influence cliniquement significative sur la réponse au traitement par l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide.

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

L'efficacité de l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide se maintenait lors d'un traitement au long cours (un an). L'arrêt du traitement par olmésartan médoxomil, avec ou sans administration concomitante d'hydrochlorothiazide, n'a pas induit de rebond hypertensif.

Les effets de l'association à dose fixe d'olmésartan médoxomil/d'hydrochlorothiazide en termes de mortalité et de morbidité cardiovasculaire ne sont pas connus à ce jour.

Autre information

«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 contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes). L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant un antécédent de maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, ou de diabète de type 2 s'accompagnant de signes d'une atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients atteints de diabète de type 2 et 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 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskirène 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 aliskirène 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 aliskirène que dans le groupe placebo.

Cancer de la peau non mélanome : D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'HCTZ (dose cumulative $\geq 50\ 000$ mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95 %: 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95 %: 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCTZ : 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95 %: 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

Olmésartan médoxomil :

L'olmésartan médoxomil est un pro-drogue. Lors de son absorption à partir du tractus gastro-intestinal, il est rapidement converti par les estérases de la muqueuse intestinale et de la veine porte en métabolite pharmacologiquement actif, l'olmésartan. Aucune trace, tant d'olmésartan médoxomil intact que de la chaîne latérale médoxomil intacte, n'a été décelée dans le plasma ou les excréments. La biodisponibilité moyenne absolue de l'olmésartan dans sa présentation en comprimé était de 25,6 %.

La concentration plasmatique maximale (C_{max}) moyenne de l'olmésartan est atteinte dans un délai de 2 heures environ après la prise orale d'olmésartan médoxomil ; les concentrations plasmatiques

d'olmésartan augmentent de manière quasi-linéaire suivant la prise de doses orales uniques croissantes jusqu'à 80 mg environ.

L'influence de la prise d'aliments sur la biodisponibilité de l'olmésartan était minimale ; dès lors, l'olmésartan médoxomil peut être administré avec ou sans nourriture.

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

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

Hydrochlorothiazide :

Après l'administration orale d'une association d'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide, la concentration maximale d'hydrochlorothiazide était atteinte dans un délai médian de 1,5 à 2 heures après l'administration. L'hydrochlorothiazide se lie à 68 % aux protéines plasmatiques et son volume de distribution apparent est de 0,83 à 1,14 l/kg.

Biotransformation et élimination

Olmésartan médoxomil :

La clairance plasmatique totale de l'olmésartan est d'environ 1,3 l/h (coefficient de variation 19 %), ce qui est relativement lent par rapport au débit sanguin hépatique (env. 90 l/h). Après l'administration d'une dose orale unique d'olmésartan médoxomil marqué au carbone 14, 10 % à 16 % de la radioactivité s'éliminait dans l'urine (dont une grande majorité dans les 24 heures suivant l'administration), le reste étant excrété dans les selles. Compte tenu de la disponibilité systémique de 25,6 %, on peut calculer que l'olmésartan absorbé est éliminé à la fois par excrétion rénale (env. 40 %) et par excrétion hépatobiliaire (env. 60 %). La totalité de la radioactivité mesurée peut être attribuée à l'olmésartan. Aucun autre métabolite notable n'a été décelé. Le recyclage entérohépatique de l'olmésartan est minimal. Une large proportion de l'olmésartan étant excrétée par voie biliaire, son utilisation chez les patients présentant une obstruction des voies biliaires est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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

Hydrochlorothiazide :

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

Olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide

La disponibilité systémique de l'hydrochlorothiazide est réduite d'environ 20 % lorsqu'il est administré en concomitance avec l'olmésartan médoxomil mais cette modeste réduction n'a pas de

conséquences cliniques. La cinétique de l'olmésartan n'est pas influencée par la coadministration d'hydrochlorothiazide.

Pharmacocinétique dans certaines populations particulières

Personnes âgées (65 ans ou plus) :

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

Des données limitées laissent penser que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est réduite chez les personnes âgées, qu'ils soient hypertendus ou en bonne santé, par rapport à des volontaires sains jeunes.

Insuffisance rénale :

Chez les insuffisants rénaux, les valeurs de l'ASC de l'olmésartan à l'état d'équilibre étaient augmentées de 62 %, 82 % et 179 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, respectivement, par rapport aux sujets témoins en bonne santé (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4).

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

Insuffisance hépatique :

Après une administration orale unique, les valeurs de l'ASC de l'olmésartan étaient augmentées de 6 % et 65 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et modérée, respectivement, par rapport aux sujets témoins en bonne santé. Chez des sujets en bonne santé, des patients atteints d'insuffisance hépatique légère et d'autres atteints d'insuffisance hépatique modérée, la fraction libre d'olmésartan 2 heures après l'administration était de 0,26 %, 0,34 % et 0,41 %, respectivement. Après une administration répétée à des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, les valeurs de l'ASC moyenne de l'olmésartan étaient là encore augmentées d'environ 65 % par rapport aux sujets témoins en bonne santé. Les valeurs moyennes de la C_{\max} de l'olmésartan étaient comparables chez les insuffisants hépatiques et les sujets en bonne santé.

L'utilisation d'olmésartan médoxomil chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère n'a pas été évaluée (voir rubriques 4.2, 4.4).

L'insuffisance hépatique n'influence pas significativement la pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide.

Interactions médicamenteuses

Colésévélam, agent chélateur des acides biliaires :

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Le risque de toxicité des associations olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide a été évalué lors d'études de toxicité orale en administration répétée chez le rat et le chien sur une période allant jusqu'à six mois.

Comme pour chacun des composants de l'association et pour d'autres médicaments de cette classe, la toxicité de l'association affecte essentiellement le rein. L'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide induisait des modifications de la fonction rénale (élévation des concentrations sériques d'azote uréique et de créatinine). Des doses élevées entraînaient une dégénérescence et une régénération tubulaires rénales chez le rat et le chien, probablement en raison d'une modification de l'hémodynamique rénale (baisse de l'irrigation rénale résultant d'une hypotension avec hypoxie tubulaire et dégénérescence des cellules tubulaires). En outre, l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide entraînait une réduction des valeurs des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine et hématocrite) et une réduction du poids du cœur chez le rat.

Ces effets ont également été signalés avec d'autres antagonistes des récepteurs AT₁ et avec les IECA ; ils semblent avoir été induits par l'action pharmacologique de doses élevées d'olmésartan médoxomil et ne devraient pas avoir d'incidence chez l'homme aux doses thérapeutiques recommandées.

Les études de génotoxicité menées avec l'olmésartan médoxomil et l'hydrochlorothiazide, utilisés seuls ou en association, n'ont révélé aucun signe d'activité génotoxique cliniquement significative.

L'effet carcinogène potentiel de l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide n'a pas été évalué en l'absence de signes d'un effet cancérigène significatif pour chacun des deux composants dans les conditions d'utilisation clinique.

Aucun signe de tératogénicité n'a été mis en évidence chez les souris et les rats traités par l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide. Comme on pouvait s'y attendre avec cette classe de médicaments, une toxicité fœtale était observée chez le rat, comme en témoigne la réduction significative du poids des fœtus lorsque la mère recevait l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide pendant la gestation (voir rubriques 4.3, 4.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Hydroxypropylcellulose
Hydroxypropylcellulose de basse substitution
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Co-Olmesartan AB comprimés pelliculés existe sous plaquettes en polyamide/ feuille d'aluminium/ PVC - feuille d'aluminium et en flacons en PEHD dotés d'un bouchon en polypropylène.

Présentations :

Plaquettes : 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 et 280 comprimés pelliculés.

Plaquettes unitaires : 10, 50 et 500 comprimés pelliculés.

Flacons en PEHD : 30, 100, 250 et 1000 comprimés pelliculés.

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 MARCHE

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE :

20 mg/12,5 mg (plaquette): BE488871

20 mg/12,5 mg (flacon): BE488880

20 mg/25 mg (plaquette): BE488897

20 mg/25 mg (flacon): BE488906

LU:

20 mg/12,5 mg: 2022060120

20 mg/25 mg: 2022060121

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

Date de première autorisation : 05/02/2016

Date de renouvellement de l'autorisation : 20/08/2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 12/2024.

Date d'approbation du texte: 09/2025.