

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Olmesartan EG 10 mg comprimés pelliculés.

Olmesartan EG 20 mg comprimés pelliculés.

Olmesartan EG 40 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Olmesartan EG 10 mg comprimés pelliculés:

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'olmésartan médoxomil.

Olmesartan EG 20 mg comprimés pelliculés:

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'olmésartan médoxomil.

Olmesartan EG 40 mg comprimés pelliculés:

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'olmésartan médoxomil.

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé pelliculé contient 35,25 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé pelliculé contient 70,50 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé pelliculé contient 141,00 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Comprimé pelliculé de 10 mg: Comprimés pelliculés blancs, ronds, biconvexes, présentant un diamètre de 6 mm.

Comprimé pelliculé de 20 mg: Comprimés pelliculés blancs, ronds, biconvexes, présentant un diamètre de 8 mm.

Comprimé pelliculé de 40 mg: Comprimés pelliculés blancs, ovales, biconvexes, d'une longueur de 15 mm et d'une largeur de 6 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

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 suffisamment contrôlée à cette dose, la dose d'olmésartan médoxomil peut être augmentée jusqu'à une dose optimale de 20 mg une fois par jour. S'il s'avère nécessaire d'abaisser encore davantage la tension artérielle, la dose d'olmésartan médoxomil pourra

être augmentée, jusqu'à un maximum de 40 mg par jour; en variante, un traitement complémentaire par hydrochlorothiazide pourra être mis en place.

L'effet antihypertenseur d'olmésartan médoxomil est largement perceptible dans les 2 semaines qui suivent l'instauration du traitement, et est maximal environ 8 semaines après l'instauration du traitement. Ceci doit être pris en compte lorsqu'on envisage de modifier le schéma posologique du patient.

Personnes âgées (65 ans ou plus)

Aucune adaptation de la dose ne s'impose généralement chez les personnes âgées (voir ci-dessous pour les recommandations de posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale). Si s'avère nécessaire d'augmenter la dose journalière jusqu'à la dose maximale de 40 mg, la tension sanguine devra être étroitement surveillée.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 20 et 60 ml/min.), la dose maximale d'olmésartan médoxomil est de 20 mg une fois par jour, compte tenu de l'expérience limitée des posologies plus élevées dans ce groupe de patients. L'utilisation d'olmésartan médoxomil chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min.) est déconseillée, compte tenu de l'expérience limitée acquise chez ce groupe de patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose ne s'impose chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, on recommande une dose initiale de 10 mg d'olmésartan médoxomil une fois par jour, sans dépasser la dose maximale de 20 mg une fois par jour. Une surveillance étroite de la tension artérielle et de la fonction rénale est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique qui reçoivent déjà des diurétiques et/ou d'autres antihypertenseurs. On ne dispose d'aucune expérience de l'utilisation d'olmésartan médoxomil chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère; par conséquent, l'utilisation de ce médicament est déconseillée dans ce groupe de patients (voir rubriques 4.4 et 5.2). L'olmésartan médoxomil ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une obstruction des voies biliaires (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'olmésartan chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation relative à une posologie ne peut être faite.

L'olmésartan médoxomil ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 1 an pour des raisons de tolérance et en l'absence de données dans ce groupe d'âge.

Mode d'administration:

Pour favoriser l'observance thérapeutique, il est recommandé de prendre les comprimés d'olmésartan chaque jour à peu près à la même heure, avec ou sans nourriture, par exemple au moment du petit déjeuner. Le comprimé doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide (p. ex. un verre d'eau). Le comprimé ne peut pas être mâché.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'olmésartan médoxomil ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Obstruction des voies biliaires (voir rubrique 5.2).
- L'utilisation concomitante d'Olmesartan EG et de médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète sucré ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réduction du volume intravasculaire:

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

Autres affections avec stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone:

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

Hypertension rénovasculaire:

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

Insuffisance rénale et transplantation rénale:

Lorsque l'olmésartan médoxomil est utilisé chez des patients présentant une altération de la fonction rénale, il est recommandé de contrôler régulièrement les taux sériques de potassium et de créatinine. L'olmésartan médoxomil est déconseillé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'administration d'olmésartan médoxomil à des patients ayant subi une transplantation rénale récente ou atteints d'insuffisance rénale terminale (p. ex. patients dont la clairance de la créatinine est < 12 ml/min.).

Insuffisance hépatique:

Aucune expérience n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. L'utilisation d'olmésartan médoxomil est donc déconseillée dans ce groupe de patients (voir rubrique 4.2 pour les recommandations posologiques chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée).

Hyperkaliémie:

L'utilisation de médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone peut provoquer une hyperkaliémie.

Le risque, qui peut être fatal, est augmenté chez les sujets âgés, chez les patients insuffisants rénaux et les patients diabétiques, ainsi que chez ceux traités en concomitance par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium, et/ou chez les patients présentant des événements intercurrents.

Avant d'envisager l'utilisation concomitante de médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone, il faut évaluer le rapport risque-bénéfice envisager et d'autres alternatives (voir également rubrique « Double blocage du système rénine-angiotensine aldostérone [SRAA] »).

Les principaux facteurs de risques d'hyperkaliémie sont:

- Diabète, insuffisance rénale, âge (> 70 ans)
- Association avec un ou plusieurs médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou association avec des suppléments de potassium. Certains médicaments ou classes thérapeutiques de médicaments peuvent provoquer une hyperkaliémie, à savoir: les substituts du sel contenant du potassium, les diurétiques d'épargne potassique, les IECA, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris les inhibiteurs de la COX 2), l'héparine et les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

- Événements intercurrents, en particulier la déshydratation, la décompensation cardiaque aiguë, l'acidose métabolique, la détérioration de la fonction rénale, la détérioration soudaine de la fonction rénale (p. ex. pathologies infectieuses) et la lyse cellulaire (p. ex. ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatisme étendu).

Une surveillance étroite des taux de potassium sérique est recommandée chez les patients à risque (voir rubrique 4.5).

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

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

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra être utilisée que sous la surveillance d'un médecin spécialiste et moyennant un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

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

Lithium:

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

Sténose des valves aortique et mitrale; cardiomyopathie hypertrophique obstructive:

Comme avec les autres vasodilatateurs, une prudence particulière est indiquée chez les patients souffrant de sténose des valves aortique ou mitrale ou de cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Aldostéronisme primaire:

En règle générale, les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne répondent pas aux antihypertenseurs qui agissent en bloquant le système rénine-angiotensine. L'utilisation d'olmésartan médoxomil est donc déconseillée chez ces patients.

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, il convient d'exclure d'autres étiologies. L'arrêt de l'olmésartan médoxomil sera envisagé si aucune autre étiologie n'a été identifiée. Si les symptômes disparaissent mais que l'entéropathie sévère est confirmée par biopsie, le traitement par olmésartan médoxomil ne doit pas être réinstauré.

Différences ethniques:

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

Grossesse:

Aucun traitement par antagonistes de l'angiotensine II ne doit être instauré durant la grossesse. A moins que la poursuite du traitement par un antagoniste 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 de l'angiotensine II sera interrompu immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Autres:

Comme avec tout agent antihypertenseur, une réduction excessive de la tension artérielle des patients atteints de cardiopathie ischémique ou d'une maladie cérébrovasculaire ischémique peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

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

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

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

Effets d'autres médicaments sur l'olmésartan médoxomil:

Autres antihypertenseurs:

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

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

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) via 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).

Suppléments de potassium et diurétiques d'épargne potassique:

Sur la base de l'expérience acquise avec l'utilisation d'autres médicaments affectant le système rénine-angiotensine, l'utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium sérique (p. ex. héparine) peut entraîner une augmentation des taux sériques de potassium (voir rubrique 4.4). L'utilisation concomitante de ces produits est par conséquent déconseillée.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS (y compris l'acide acétylsalicylique à des doses > 3 g/jour, les inhibiteurs de la COX-2) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II peuvent réduire la filtration glomérulaire de façon synergique. L'utilisation concomitante d'AINS et d'antagonistes de l'angiotensine II entraîne un risque de survenue d'une insuffisance rénale aiguë.

En début de traitement, il est recommandé de surveiller la fonction rénale et d'assurer une hydratation régulière du patient.

Par ailleurs, un traitement concomitant peut réduire l'effet antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et conduire à une perte partielle de leur efficacité.

Colésévélam, agent chélateur des acides biliaires:

L'administration concomitante de chlorhydrate de colésévélam, un chélateur des acides biliaires, réduit l'exposition systémique et la concentration plasmatique maximale de l'olmésartan, et réduit également sa demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$). L'administration d'olmésartan médoxomil au moins 4 heures avant celle du chlorhydrate de colésévélam 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).

Autres composés:

Après un traitement par antiacide (hydroxyde d'aluminium et de magnésium), on a observé une légère réduction de la biodisponibilité de l'olmésartan. La co-administration de warfarine ou de digoxine n'a eu aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques de l'olmésartan.

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

Lithium:

Des cas d'augmentation réversible des concentrations sériques de lithium et de toxicité ont été rapportés en cas d'administration lithium en association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et avec des antagonistes de l'angiotensine II. La coadministration de lithium et d'olmésartan médoxomil 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.

Autres composés:

Les médicaments étudiés dans le cadre d'essais cliniques spécifiques chez des volontaires sains comprennent la warfarine, la digoxine, un antiacide (hydroxyde d'aluminium et de magnésium), l'hydrochlorothiazide et la pravastatine. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée. En particulier, l'olmésartan médoxomil n'a pas d'effet significatif sur les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de la warfarine, ni sur les propriétés pharmacocinétiques de la digoxine.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Les données épidémiologiques se rapportant au risque de tératogénéicité 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. *Il n'existe aucune donnée épidémiologique contrôlée sur le risque lié aux antagonistes de l'angiotensine II, mais il est possible que cette classe de médicaments entraîne des risques similaires.* A moins que la poursuite du traitement par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine ne soit jugée indispensable, les patientes qui 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 de l'angiotensine II sera interrompu immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera instauré.

Il est établi que l'exposition aux antagonistes de l'angiotensine II au cours des deuxième et troisième 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 également rubrique 5.3.).

En cas d'exposition aux antagonistes de l'angiotensine II à partir du deuxième 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 de l'angiotensine II doivent être suivis de près afin de détecter tout signe d'hypotension (voir également les rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

L'olmésartan est excrété dans le lait de rates qui allaitent mais on ignore s'il est excrété dans le lait maternel humain. Vu l'absence d'informations sur l'utilisation de l'olmésartan en période d'allaitement, l'utilisation d'olmésartan 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.

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

L'olmésartan n'a qu'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

Résumé du profil de sécurité:

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement par olmésartan sont les céphalées (7,7 % %), les symptômes de type grippal (4,0%) et les étourdissements (3,7%).

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

La fréquence des effets indésirables suivants était également légèrement plus élevée sous olmésartan médoxomil que sous placebo: hypertriglycémie (2,0% contre 1,1%) et élévation du taux de créatine phosphokinase (1,3% contre 0,7%).

Liste tabulée des effets indésirables:

Les effets indésirables rapportés sous olmésartan 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.

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).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent: Thrombocytopenie

Affections du système immunitaire

Peu fréquent: Réaction anaphylactique

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent: Hypertriglycémie, hyperuricémie

Rare: Hyperkaliémie

Affections du système nerveux

Fréquent: Etourdissements, céphalées

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent: Vertige

Affections cardiaques

Peu fréquent: Angor

Affections vasculaires

Rare: Hypotension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent: Bronchite, pharyngite, toux, rhinite

Affections gastro-intestinales

Fréquent: Gastro-entérite, diarrhée, douleurs abdominales, nausées, dyspepsie

Peu fréquent: Vomissements

Très rare: Entéropathie sévère (voir rubrique 4.4)

Affections hépatobiliaires

Fréquence indéterminée : Hépatite auto-immune*

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent: Exanthème, dermatite allergique, urticaire, éruption cutanée, prurit

Rare: Angio-œdème

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent: Arthrite, dorsalgies, douleurs squelettiques

Peu fréquent: Myalgies

Rare: Spasmes musculaires

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent: Hématurie, infection des voies urinaires

Rare: Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent: Douleur, douleur thoracique, œdème périphérique, symptômes de type grippal, fatigue

Peu fréquent: Œdème du visage, asthénie, malaise

Rare: Léthargie

Investigations

Fréquent: élévation des enzymes hépatiques, élévation de l'urée sanguine, élévation de la créatine phosphokinase sanguine

Rare: élévation de la créatinine sanguine

* 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.

Informations complémentaires concernant des populations particulières

Population pédiatrique

La tolérance de l'olmésartan médoxomil a été évaluée chez 361 enfants et adolescents, âgés de 1 à 17 ans au cours de 2 essais cliniques. Alors que la nature et la sévérité des événements indésirables sont semblables à celles des adultes, la fréquence des événements indésirables suivants est plus élevée chez les enfants:

- L'épistaxis est un événement indésirable fréquent chez les enfants ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) qui n'a pas été rapporté chez les adultes.
- Au cours des 3 semaines d'étude en double aveugle, l'incidence des étourdissements et des céphalées survenus sous traitement a presque doublé chez les enfants âgés de 6 à 17 ans inclus dans le groupe olmésartan médoxomil à dose élevée.

Le profil global de tolérance de l'olmésartan médoxomil dans la population pédiatrique ne diffère pas significativement du profil de tolérance de l'adulte.

Personnes âgées (65 ans et plus)

Chez les sujets âgés, la fréquence de l'hypotension a légèrement augmenté, passant 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 :

Belgique

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

Luxembourg

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

ou

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

Lien pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

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

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'élimination de l'olmésartan par dialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, code ATC: C09C A 08.

Mécanisme d'action / Effets pharmacodynamiques

L'olmésartan médoxomil est un antagoniste sélectif, puissant et actif par voie orale des récepteurs de l'angiotensine II (de type AT₁). Il est censé bloquer tous les effets de l'angiotensine II dépendant du 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 d'angiotensine I et II, ainsi qu'une diminution des concentrations plasmatiques 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, par le biais du récepteur de type 1 (AT₁).

Efficacité et sécurité cliniques

Chez les patients hypertendus, l'olmésartan médoxomil entraîne une réduction de la tension artérielle qui est durable et dépend la dose. Aucune hypotension liée à la première dose, aucun phénomène d'épuisement de l'effet thérapeutique lors d'un traitement de longue durée et aucun effet rebond après l'arrêt brutal du traitement n'ont été observés.

L'administration unique quotidienne d'olmésartan médoxomil induit une réduction efficace et régulière de la tension artérielle tout au long de l'intervalle posologique de 24 heures. Pour la même dose quotidienne totale, l'administration en une ou deux prises par jour entraînait une réduction similaire de la tension artérielle.

Dans le cadre d'un traitement continu, la réduction maximale de la tension 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. Lorsqu'il est associé à l'hydrochlorothiazide, on constate un effet additif sur la diminution de la pression artérielle et, la co-administration est bien tolérée.

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

L'étude ROADMAP (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention), qui portait sur 4 447 patients présentant un diabète de type 2, une albuminurie normale et au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, a évalué si le traitement par olmésartan permettait de retarder l'apparition d'une microalbuminurie. La durée médiane de suivi était de 3,2 ans, pendant lesquels les patients recevaient soit l'olmésartan, soit un placebo, en association avec d'autres agents antihypertenseurs, hors IECA et ARA.

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

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

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

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

confondues chez 19 patients (6,7 %) contre 20 (7,0 %), un accident vasculaire cérébral non fatal chez 8 patients (2,8 %) contre 11 (3,9 %) et un infarctus du myocarde non fatal chez 3 patients (1,1 %) contre 7 (2,5 %), respectivement.

Population pédiatrique

Les effets antihypertenseurs d'olmésartan médoxomil dans la population pédiatrique ont été évalués dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo chez 302 patients hypertendus âgés de 6 à 17 ans. La population de l'étude était composée d'une cohorte de 112 patients noirs et d'une cohorte multi-ethnique de 190 patients, incluant 38 patients noirs. L'étiologie de l'hypertension était principalement essentielle (87 % de la cohorte de patients noirs et 67 % de la cohorte multi-ethnique). Les patients de poids de 20 à < 35 kg étaient randomisés pour recevoir 2,5 mg (faible dose) ou 20 mg (dose élevée) d'olmésartan médoxomil une fois par jour et les patients de poids \geq 35 kg étaient randomisés pour recevoir 5 mg (faible dose) ou 40 mg (dose élevée) d'olmésartan médoxomil une fois par jour. Olmésartan médoxomil a réduit significativement la pression artérielle systolique et diastolique de façon dépendante de la dose ajustée au poids. Olmésartan médoxomil à faible dose et à dose élevée a réduit significativement la pression artérielle systolique de 6,6 et 11,9 mmHg respectivement par rapport à l'état initial. Cet effet a été également observé au cours de la période de sevrage randomisée de 2 semaines contrôlée versus placebo, où un effet rebond statistiquement significatif a été observé pour les pressions artérielles systolique et diastolique moyennes dans le groupe placebo par rapport au groupe sous olmésartan médoxomil. Le traitement a été efficace dans les deux populations pédiatriques avec hypertension primaire et hypertension secondaire. Comme observé dans les populations adultes, les diminutions de la pression artérielle ont été plus faibles chez les patients noirs.

Dans la même étude, 59 patients âgés de 1 à 5 ans de poids \geq 5 kg ont reçu 0,3 mg/kg d'olmésartan médoxomil une fois par jour pendant trois semaines en ouvert puis ont été randomisés pour recevoir olmésartan médoxomil ou le placebo au cours d'une période en double aveugle. A la fin de la seconde semaine de la période de sevrage randomisée, contrôlée versus placebo, la pression artérielle systolique/diastolique moyenne était plus basse de 3/3 mmHg dans le groupe randomisé avec olmésartan médoxomil; cette différence de pression artérielle n'était pas statistiquement significative (95 % C.I. -2 à 7/-1 à 7).

Autres informations

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

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

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

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

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) visait quant à elle à évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskirène au traitement de référence par un IECA ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II chez les patients présentant un diabète de type 2 associé soit à une néphropathie chronique ou à une maladie cardiovasculaire, soit ou à ces deux maladies. Cette étude a pris fin précocement en raison d'un risque accru d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux étaient en effet numériquement plus fréquents dans le groupe traité par aliskirène que dans le groupe sous placebo; par ailleurs, les événements indésirables et événements indésirables graves pertinents ici (hyperkaliémie, hypotension et altération de la fonction rénale) étaient plus fréquemment rapportés dans le groupe traité par aliskirène que dans le groupe sous placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

L'olmésartan médoxomil est un promédicament. Lors de son absorption à partir du tractus gastro-intestinal, il est rapidement converti par les estérases de la muqueuse intestinale et de la veine porte en métabolite pharmacologiquement actif, l'olmésartan.

Aucune trace d'olmésartan médoxomil ni de sa chaîne latérale n'a été retrouvée sous forme inchangée dans le plasma ou les selles. La biodisponibilité moyenne absolue de l'olmésartan dans sa présentation en comprimé était de 25,6 %.

La concentration plasmatique maximale (C_{max}) moyenne de l'olmésartan est atteinte dans un délai de 2 heures environ après l'administration 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 minime; 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 (à 99,7 %), mais le risque d'interactions cliniquement significatives, impliquant un déplacement des sites de liaison de ces protéines, entre l'olmésartan et d'autres substances actives administrées en concomitance et présentant également un fort taux de liaison, est faible (comme le confirme l'absence d'interaction cliniquement significative entre l'olmésartan médoxomil et la warfarine). La liaison de l'olmésartan aux cellules sanguines est négligeable. Le volume de distribution moyen après administration intraveineuse est faible (16 – 29 l).

Biotransformation et élimination

La clairance plasmatique totale de l'olmésartan est d'environ 1,3 l/h (CV 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 minime. Une large proportion de l'olmésartan étant excrétée par voie biliaire, son utilisation chez les patients présentant une obstruction des voies biliaires est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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

Pharmacocinétique dans certaines populations particulières

Population pédiatrique:

La pharmacocinétique de l'olmésartan a été étudiée dans la population pédiatrique hypertendue âgée de 1 à 16 ans. La clairance de l'olmésartan dans la population pédiatrique était semblable à celle des patients adultes après ajustement en fonction du poids.

Il n'y a pas d'information pharmacocinétique disponible dans la population pédiatrique avec insuffisance rénale.

Personnes âgées (65 ans ou plus):

Chez les patients hypertendus, les valeurs de l'ASC à l'état d'équilibre étaient augmentées d'environ 35 % chez les personnes âgées (65 – 75 ans) et d'environ 44 % chez les patients très âgés (≥ 75 ans), par rapport aux classes d'âge inférieures. Ceci peut partiellement être lié à une diminution moyenne de la fonction rénale chez ce groupe de patients.

Insuffisance rénale:

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

Insuffisance hépatique:

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

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 sains entraînait une réduction de 28 % de la C_{\max} et de 39 % de l'ASC de l'olmésartan. Des effets moins importants, à savoir une réduction de 4 % de la C_{\max} et de 15 % et

l'ASC, étaient observés lorsque l'olmésartan médoxomil était administré 4 heures avant le chlorhydrate de colésévélam. La demi-vie d'élimination de l'olmésartan était réduite de 50 à 52 %, qu'il ait été administré en concomitance ou 4 heures avant le chlorhydrate de colésévélam (voir rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans des études de toxicité chronique menées chez le rat et le chien, les effets de l'olmésartan médoxomil se sont révélés similaires à ceux des autres antagonistes des récepteurs AT₁ et des IECA: élévation des taux plasmatiques d'urée (BUN) et de créatinine (à la suite de modifications fonctionnelles rénales causées par le blocage des récepteurs AT₁); diminution du poids du cœur; réduction des paramètres des cellules de lignée rouge (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite); signes histologiques d'atteinte rénale (lésions régénératrices de l'épithélium rénal, épaississement de la membrane basale, dilatation des tubules). Ces effets indésirables, provoqués par l'effet pharmacologique de l'olmésartan médoxomil, sont également survenus dans des essais précliniques menés avec d'autres antagonistes des récepteurs AT₁ et IECA; ils peuvent être atténués par l'administration orale simultanée de chlorure de sodium.

Dans ces deux espèces animales, une augmentation de l'activité plasmatique de la rénine et une hypertrophie/hyperplasie des cellules juxta-glomérulaires du rein ont été observées. Ces modifications, qui sont un effet caractéristique de la classe des IECA et des autres antagonistes des récepteurs AT₁, ne sembleraient pas significatives sur le plan clinique.

Comme avec les autres antagonistes des récepteurs AT₁, l'olmésartan médoxomil induit une augmentation de l'incidence des cassures chromosomiques sur des cultures cellulaires, *in vitro*. Aucun effet significatif n'a été observé lors des différentes études *in vivo* utilisant des doses très élevées d'olmésartan médoxomil (jusqu'à 2 000 mg/kg). Globalement, les résultats de l'ensemble des tests de génotoxicité suggèrent qu'il est très peu probable que l'olmésartan exerce des effets génotoxiques dans les conditions d'utilisation clinique.

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

Dans des études de reproduction chez le rat, l'olmésartan médoxomil n'a pas eu d'effet sur la fertilité et aucun signe d'effet tératogène n'a été observé. Comme avec d'autres antagonistes de l'angiotensine II, l'exposition à l'olmésartan médoxomil a réduit la durée de survie de la descendance et une dilatation pelvienne du rein a été observée chez les femelles en fin de gestation et pendant la lactation. Comme avec d'autres antihypertenseurs, l'olmésartan médoxomil s'est révélé plus toxique pendant la gestation chez la lapine que chez la rate; toutefois, aucun signe de toxicité pour le fœtus n'a été observé.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Crospovidone
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose
Polyéthylène glycol

Dioxyde de titane

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

10 mg – 20 mg

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

40 mg

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 10 (échantillon), 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 et 100 comprimés pelliculés sous plaquettes en feuille d'oPA-Alu-PVC.

10, 14, 14 (échantillon), 28, 28 (échantillon), 30, 56, 60, 90, 98 et 100 comprimés pelliculés sous plaquettes en feuille d'oPA-Alu-PVC.

10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 et 100 comprimés pelliculés sous plaquettes en feuille d'oPA-Alu-PVC.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination d'un médicament utilisé ou des déchets dérivés de ce médicament et manipulation du produit

Pas d'exigences particulières.

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

Eurogenerics SA
Esplanade Heysel b22
1020 B-Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Olmesartan EG 10 mg comprimés pelliculés: BE488746

Olmesartan EG 20 mg comprimés pelliculés: BE488773

Olmesartan EG 40 mg comprimés pelliculés: BE488782

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

Date de première autorisation: 02/02/2016.

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

Date d'approbation du texte: 11/2022.

Date de mise à jour du texte: 10/2022.