
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Belsar 10 mg comprimés pelliculés

Belsar 20 mg comprimés pelliculés

Belsar 40 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Olmésartan médoxomil

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'olmésartan médoxomil.

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'olmésartan médoxomil.

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'olmésartan médoxomil.

Excipient à effet notoire

Belsar 10 mg comprimés pelliculés : Chaque comprimé pelliculé contient 61,6 mg de lactose monohydrate

Belsar 20 mg comprimés pelliculés : Chaque comprimé pelliculé contient 123,2 mg de lactose monohydrate

Belsar 40 mg comprimés pelliculés : Chaque comprimé pelliculé contient 246,4 mg de lactose monohydrate

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés Belsar 10 et 20 mg: comprimés pelliculés blancs et circulaires, respectivement gravés avec C13 et C14 sur l'une des faces.

Comprimé Belsar 40 mg: comprimé pelliculé blanc et ovale, gravé avec C15 sur l'une des faces.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension essentielle chez les adultes.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La dose initiale recommandée d'olmésartan médoxomil est de 10 mg une fois par jour.

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

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

Personnes âgées (65 ans ou plus)

Une adaptation de la dose chez les patients âgés ne s'avère généralement pas nécessaire. (Voir en dessous pour les recommandations de dosage chez les patients atteints d'une insuffisance rénale).

Si une augmentation de la dose journalière jusqu'à la dose maximale de 40 mg s'avère nécessaire, la pression sanguine devra être suivie de près.

Insuffisance rénale

La dose maximale chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine de 20-60 ml/min.) est de 20 mg d'olmésartan médoxomil une fois par jour, compte tenu du peu de données disponibles à des doses plus élevées chez ce groupe de patients. L'utilisation d'olmésartan médoxomil chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min.) n'est pas recommandée étant donné l'expérience limitée acquise pour ce groupe de patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Une adaptation de la dose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ne s'avère généralement pas nécessaire.

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

Population pédiatrique

Enfants et adolescents âgés de 6 à moins de 18 ans :

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

Autres patients pédiatriques

La sécurité et l'efficacité de l'olmésartan médoxomil chez des enfants de 1 à 5 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Olmésartan médoxomil ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 1 an en raison de problèmes de sécurité et de manque de données dans ce groupe d'âge.

Mode d'administration

Pour aider à suivre correctement le traitement, il est recommandé de prendre le Belsar en comprimés pelliculés chaque jour à la même heure au cours ou en dehors des repas, par exemple au moment du petit déjeuner.

Le comprimé doit être avalé avec suffisamment de liquide (p.ex. un verre d'eau). Le comprimé ne peut pas être mâché.

4.3 Contre-indications

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

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

Obstruction des voies biliaires (voir rubrique 5.2).

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réduction du volume intravasculaire:

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

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

Chez les patients dont le tonus vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère ou de maladie rénale grave sous-jacente, y compris une sténose de l'artère rénale), le traitement par d'autres médicaments qui affectent ce système a été associé à des cas d'hypotension aiguë, d'azotémie, d'oligurie ou, plus rarement, d'insuffisance rénale aiguë.

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

Hypertension rénovasculaire:

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

Insuffisance rénale et transplantation rénale:

Lorsque l'olmésartan médoxomil est utilisé chez des patients atteints d'insuffisance rénale, une surveillance régulière des taux sériques de potassium et de créatinine est recommandée. L'utilisation de l'olmésartan médoxomil n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 20 ml/min.) (voir rubriques 4.2 et 5.2). On ne dispose pas de données sur l'administration de l'olmésartan médoxomil chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente ou atteints d'insuffisance rénale en phase terminale (p.ex. ayant une clairance de la créatinine < 12 ml/min.).

Insuffisance hépatique:

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

Hyperkaliémie:

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

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

Avant de considérer l'utilisation concomitante de substances médicinales qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, le rapport risque-bénéfice devrait être évalué et d'autres alternatives considérées (voir rubrique « Double blocage du système rénine-angiotensine aldostérone (SRAA) »).

Les principaux facteurs de risques d'hyperkaliémie sont :

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

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

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

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris le risque 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 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.

Lithium:

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

Sténose des valves aortique et mitrale; cardiomyopathie hypertrophique obstructive:

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

Aldostéronisme primaire:

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

Entéropathie « sprue-like »:

Dans de très rares cas, une diarrhée chronique sévère avec une perte de poids substantielle a été signalée chez des patients prenant de l'olmésartan, des mois ou des années après le début du traitement. Ces symptômes pourraient être causés par une réaction locale d'hypersensibilité retardée.

Des biopsies intestinales ont souvent mis en évidence une atrophie villositaire. Si un patient développe ces symptômes durant un traitement par de l'olmésartan, en l'absence d'autres étiologies évidentes, le traitement par l'olmésartan devrait immédiatement être interrompu et ne devrait pas être réinitialisé. Si la diarrhée ne s'améliore pas au cours de la semaine qui suit l'interruption du traitement, l'avis d'un spécialiste (p.ex. gastroentérologue) doit être envisagé.

Différences liées à l'origine ethnique:

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

Grossesse:

Les antagonistes de l'angiotensine II ne devraient pas être administrés durant la grossesse. A moins qu'une thérapie sur base d'un antagoniste de l'angiotensine II soit considérée comme essentielle, les patientes prévoyant une grossesse devraient passer à d'autres traitements anti-hypertenseurs alternatifs qui ont un profil de sécurité établi en cas de grossesse. Quand une grossesse est diagnostiquée, les traitements avec les antagonistes de l'angiotensine II devraient être arrêtés immédiatement et, si cela est approprié, une thérapie alternative devrait être instaurée (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Divers:

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

Ce médicament contient du lactose. Les patients atteints de problèmes héréditaires rares tels qu'une intolérance au galactose, une déficience en Lapp-lactase ou une malabsorption du glucose-galactose ne devraient pas prendre ce médicament.

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

Effets d'autres médicaments sur l'olmésartan médoxomil:

Autres antihypertenseurs:

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

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

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

Suppléments potassiques et diurétiques d'épargne potassique:

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

Médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS):

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

Le risque de l'utilisation concomitante d'AINS et d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, est la survenue d'une insuffisance rénale aiguë.

En début de traitement, la surveillance de la fonction rénale ainsi que l'hydratation régulière du patient sont recommandées. Par ailleurs, un traitement concomitant peut diminuer les effets antihypertenseurs des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et conduire à une perte partielle de leur efficacité.

Colésévélam, agent séquestrant des acides biliaires:

L'administration concomitante de chlorhydrate de colésévélam agent séquestrant des acides biliaires, réduit l'exposition systémique et la concentration plasmatique maximale de l'olmésartan ainsi que le temps de demi-vie (t_{1/2}). L'interaction médicamenteuse diminue si l'olmésartan médoxomil est administré au moins 4 heures avant le chlorhydrate de colésévélam.

L'administration de l'olmésartan médoxomil au moins 4 heures avant la dose de chlorhydrate de colésévélam doit être prise en compte (voir rubrique 5.2).

Autres médicaments:

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

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

Lithium:

Des augmentations réversibles des concentrations sériques en lithium et de sa toxicité ont été rapportées lors de l'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Par conséquent, l'utilisation combinée d'olmésartan médoxomil et de lithium n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Dans les cas où cette combinaison s'avère nécessaire, il est recommandé de surveiller attentivement le taux de lithium sérique.

Autres médicaments:

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

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

Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue entre l'olmésartan et les médicaments métabolisés par les cytochromes P450 mentionnés ci-dessus.

Population pédiatrique:

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

L'exposition à une thérapie par antagonistes de l'angiotensine II durant le 2^{ème} et 3^{ème} trimestre est connue pour induire une fétotoxicité humaine (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retardement de l'ossification des os du crâne) et toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique).

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

Allaitement

L'olmésartan est excrété dans le lait de rats qui allaitent mais on ignore s'il est excrété dans le lait maternel humain.

Par manque d'information, l'utilisation de Belsar durant l'allaitement est déconseillée. La préférence est donnée à des thérapies alternatives ayant un profil de sécurité mieux démontré durant l'allaitement, d'autant plus lorsqu'il s'agit d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

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

Belsar a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les patients prenant des antihypertenseurs peuvent parfois être pris de vertiges et se sentir fatigués, ce qui peut diminuer leurs capacités de réaction.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité:

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

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

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

Tableau récapitulatif des effets indésirables:

Les effets indésirables repris dans le tableau suivant ont été enregistrés pendant un traitement avec l'olmésartan médoxomil, rapportés par le biais des essais cliniques, des investigations de sécurité post-enregistrement et des effets indésirables spontanés.

La terminologie suivante est utilisée pour définir la fréquence des effets indésirables : Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$).

MedDRA Classe de Système d'Organe	Effet indésirable	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	thrombocytopénie	peu fréquent
Affections du système immunitaire	réactions anaphylactiques	peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	hyperkaliémie	rare
	hypertriglycéridémie	fréquent
	hyperuricémie	fréquent
Affections du système nerveux	étourdissement	fréquent
	maux de tête	fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	vertige	peu fréquent
Affections cardiaques	angine de poitrine	peu fréquent
Affections vasculaires	hypotension	rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	bronchite	fréquent
	toux	fréquent
	pharyngite	fréquent
	rhinite	fréquent
Affections gastro-intestinales	douleurs abdominales	fréquent
	diarrhée	fréquent
	dyspepsie	fréquent
	gastro-entérite	fréquent
	nausées	fréquent
	vomissements	peu fréquent
	entéropathie « sprue-like » (voir rubrique 4.4)	très rare
Affections hépatobiliaires	Hépatite auto-immune*	indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	œdème angioneurotique	rare
	dermatite allergique	peu fréquent
	exanthème	peu fréquent
	prurit	peu fréquent
	rash	peu fréquent
	urticaire	peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	arthrite	fréquent
	douleurs dorsales	fréquent
	spasmes musculaires	rare
	myalgie	peu fréquent
	douleur squelettique	fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	insuffisance rénale aiguë	rare
	hématurie	fréquent
	insuffisance rénale	rare
	infection des voies urinaires	fréquent

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	asthénie	peu fréquent
	douleurs thoraciques	fréquent
	œdème facial	peu fréquent
	fatigue	fréquent
	symptômes de type grippal	fréquent
	léthargie	rare
	malaise	peu fréquent
	douleurs	fréquent
	œdème périphérique	fréquent
Investigations	augmentation du taux de la créatinine	rare
	élévation de la créatine-phosphokinase	fréquent
	élévation de l'urée sanguine	fréquent
	augmentation 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 ont été rapportés en association temporelle avec la prise d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Information supplémentaire concernant les populations spécifiques :

Population pédiatrique

La sécurité de l'olmésartan médoxomil a été évaluée chez 361 enfants et adolescents, âgés de 1 à 17 ans au cours de 2 essais cliniques. Bien que la nature et la gravité des effets indésirables soient similaires à ce qui est observé chez les adultes, la fréquence des effets indésirables suivants est plus élevée chez les enfants:

- L'épistaxis est un effet indésirable fréquent chez les enfants (à savoir $\geq 1/100$ à $<1/10$) qui n'a pas été rapporté chez les adultes.
- Pendant les 3 semaines d'étude en double aveugle, l'incidence de vertiges liés au traitement et de maux de tête a presque doublé chez les enfants de 6 à 17 ans dans le groupe recevant le haut dosage d'olmésartan médoxomil.

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

Personnes âgées (65 ans ou plus)

Chez les personnes âgées, la fréquence de l'hypotension est légèrement augmentée de rare à peu fréquente.

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 la santé déclarent tout effet indésirable suspecté en Belgique via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 BRUXELLES, Madou – Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be et au Luxembourg via le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou la Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antagonistes de l'angiotensine II

Code ATC : C09C A 08

Mécanisme d'action/effets pharmacodynamiques

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

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

Efficacité et sécurité cliniques

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

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

En cas de traitement prolongé, des diminutions maximales de la pression artérielle sont obtenues 8 semaines après l'instauration du traitement. Toutefois après seulement 2 semaines de traitement, un effet important sur la diminution de la pression artérielle peut déjà être observé. Lorsqu'il est associé à l'hydrochlorothiazide, on constate un effet additif sur la diminution de la pression artérielle et, la co-administration est bien supportée.

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

L'étude "Randomised Olmésartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention" (ROADMAP) réalisée chez 4.447 patients souffrant de diabète de type 2, présentant une normo-albuminurie et au moins un facteur de risque cardiovasculaire additionnel, a investigué si un traitement avec l'olmésartan pouvait retarder l'apparition d'une microalbuminurie. Au cours du suivi d'une durée médiane de 3,2 ans, les patients ont reçu soit de l'olmésartan soit un placebo en plus d'autres antihypertenseurs, excepté des inhibiteurs de l'ECA ou des ARBs.

Concernant l'objectif primaire, l'étude a démontré une réduction significative du risque relatif du temps d'apparition d'une microalbuminurie, en faveur de l'olmésartan. Après l'ajustement des différences de la pression artérielle, la réduction du risque n'était plus statistiquement significative. 8.2% (178 sur 2.160) des patients dans le groupe olmésartan et 9.8% (210 sur 2.139) des patients dans le groupe placebo ont développé une microalbuminurie.

Concernant les objectifs secondaires, les événements cardiovasculaires sont apparus chez 96 patients (4.3%) avec l'olmésartan et chez 94 patients (4.2%) avec le placebo. Le taux de mortalité cardiovasculaire était plus élevé avec l'olmésartan en comparaison au traitement par placebo (15 patients (0.7%) vs. 3 patients (0.1%)), malgré des taux similaires en ce qui concerne les AVC non fatals (14 patients (0.6%) vs. 8 patients (0.4%)), les infarctus du myocarde non fatals (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 était numériquement augmentée (26 patients (1.2%) vs. 15 patients (0.7%)), principalement en raison d'un nombre plus élevé d'événements cardiovasculaires mortels.

L'étude « Olmésartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial » (ORIENT) a examiné les effets de l'olmésartan sur les paramètres rénaux et cardiovasculaires chez 577 patients randomisés originaires du Japon ou de la Chine, patients souffrant de diabète de type 2 avec et d'une néphropathie avérée.

Durant un suivi médian de 3,1 années, les patients ont reçu soit de l'olmésartan soit un placebo en plus d'autres antihypertenseurs, parmi lesquels des inhibiteurs de l'ECA.

L'objectif primaire composite (temps écoulé avant le premier événement de doublement de la créatinine sérique, de maladie rénale en phase terminale, de décès toutes causes confondues) est survenu chez 116 patients dans le groupe olméstartan (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 composite secondaire d'évaluation de l'état cardiovasculaire est survenu chez 40 patients traités par de l'olméstartan (14.2%) et 53 patients traités par un placebo (18.7%). Cet objectif cardiovasculaire composite a inclus :

- décès d'origine cardiovasculaire chez 10 patients (3.5%) recevant de l'olméstartan versus 3 patients (1.1%) recevant un placebo,
- toutes causes de mortalité confondues 19 patients (6.7%) versus 20 patients (7.0%),
- AVC non-fatal 8 patients (2.8%) versus 11 patients (3.9%),
- infarctus du myocarde non-fatal 3 patients (1.1%) versus 7 patients (2.5%), respectivement.

Population pédiatrique

Les effets antihypertenseurs de l'olméstartan médoxomil dans la population pédiatrique ont été évalués dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo chez 302 patients hypertendus âgés de 6 à 17 ans. La population étudiée était composée d'une cohorte d'une population noire de 112 patients et d'une cohorte de 190 patients de différentes races, dont 38 noirs. L'étiologie de l'hypertension était principalement l'hypertension artérielle essentielle (87% de la cohorte noire et 67% de la cohorte mixte). Les patients qui pesaient 20 à <35 kg ont été randomisés à 2,5 mg (dose faible) ou 20 mg (dose élevée) d'olméstartan médoxomil une fois par jour et les patients qui pesaient ≥ 35 kg ont été randomisés à 5 mg (dose faible) ou 40 mg (dose élevée) d'olméstartan médoxomil une fois par jour. Olméstartan médoxomil a réduit de manière significative la pression à la fois systolique et diastolique de manière dose-dépendante en fonction du poids. Olméstartan médoxomil à des doses faibles et élevées a considérablement réduit la pression artérielle systolique de respectivement 6,6 et 11,9 mmHg à partir de la ligne de base. Cet effet a également été observé au cours de la période randomisée de 2 semaines de phase de sevrage randomisée, pendant laquelle aussi bien la pression sanguine systolique que diastolique ont montré un rebond statistiquement significatif dans le groupe placebo en comparaison au groupe olméstartan médoxomil. Le traitement a été efficace chez les patients pédiatriques souffrant d'hypertension primaire aussi bien que secondaire. Comme observé dans les populations adultes, les réductions de la pression artérielle ont été plus faibles chez les patients noirs.

Dans la même étude, 59 patients âgés de 1 à 5 ans qui pesaient ≥ 5 kg ont reçu 0,3 mg/kg d'olméstartan médoxomil une fois par jour pendant trois semaines dans une phase en ouvert, puis ont été randomisés pour recevoir de l'olméstartan médoxomil ou un placebo dans une phase en double aveugle. À la fin de la deuxième semaine de sevrage, la pression sanguine moyenne systolique/ diastolique à la dépression était 3/3 mmHg plus basse dans le groupe randomisé recevant de l'olméstartan médoxomil; cette différence de pression sanguine n'était pas statistiquement significative (95% I.C. -2 à 7 / -1 à 7).

Autres informations

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 grands 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 des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

L'olmésartan médoxomil est une pro-drogue. Il est rapidement transformé en un métabolite pharmacologiquement actif, l'olmésartan, par les estérases de la muqueuse intestinale et de la circulation porte pendant l'absorption au niveau du tractus gastro-intestinal. Aucune trace, tant d'olmésartan médoxomil que de résidu médoxomil, n'a été décelée dans le plasma ou les fèces. La biodisponibilité moyenne absolue d'olmésartan en comprimé était de 25,6%.

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

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

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

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

Biotransformation et élimination

La clairance plasmatique totale était généralement de 1,3 l/h (coefficient de variation = 19%) et relativement lent par rapport à la circulation hépatique (environ 90 l/h).

Après une dose orale unique d'olmésartan médoxomil marqué au ^{14}C , 10-16% de la radioactivité administrée étaient éliminés dans les urines (la majeure partie dans les 24 heures suivant l'administration de la dose), le reste de la radioactivité récupérée étant excrété dans les selles.

En se basant sur une disponibilité systémique de 25,6%, il est possible de calculer que l'olmésartan absorbé est éliminé à la fois par voie rénale (environ 40%) et par voie hépato-biliaire (environ 60%). Toute la radioactivité récupérée a été identifiée comme étant liée à l'olmésartan. Aucun autre métabolite significatif n'a été décelé. Le recyclage entéro-hépatique de l'olmésartan est minimal.

Étant donné qu'une grande partie de l'olmésartan est excrétée par la voie biliaire, son utilisation chez les patients atteints d'obstruction biliaire est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Population pédiatrique:

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

Il n'y a pas d'information concernant la pharmacocinétique disponible chez des sujets pédiatriques souffrant d'insuffisance rénale.

Personnes âgées (65 ans et plus):

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

Insuffisance rénale:

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

Insuffisance hépatique:

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

Suite à l'administration répétée chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée, l'ASC moyenne de l'olmésartan était à nouveau environ 65% plus élevée que chez les témoins sains appariés.

Les valeurs des Cmax moyennes d'olmésartan étaient similaires en cas d'insuffisance hépatique par rapport aux sujets sains.

L'olmésartan médoxomil n'a pas été évalué pour les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Interactions médicamenteuses

Colésévélam, agent séquestrant des acides biliaires:

L'administration concomitante de 40 mg d'olmésartan médoxomil et de 3750 mg de chlorhydrate de colésévélam chez des sujets sains a démontré une diminution de 28% de la Cmax et une diminution de 39% de l'ASC de l'olmésartan.

Des effets moins prononcés, de 4% et 15% de réduction, respectivement pour la Cmax et l'ASC, ont été observés lorsque l'olmésartan médoxomil a été administré 4 heures avant le chlorhydrate de colésévélam. La demi-vie d'élimination de l'olmésartan a été réduite de 50 – 52% indépendamment de l'administration concomitante du chlorhydrate de colésévélam ou si l'olmésartan a été pris 4 heures avant le chlorhydrate de colésévélam (voir rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

De la même façon que pour les autres antagonistes des récepteurs AT₁, l'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 de très hautes doses, jusqu'à 2000 mg/kg, d'olmésartan médoxomil.

Globalement, les résultats de l'ensemble des tests de génotoxicité suggèrent que l'olmésartan médoxomil est peu enclin à avoir 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 affecté la fertilité et aucun signe d'effet tératogène n'a été observé. Comme avec d'autres antagonistes de l'angiotensine II, l'exposition à l'olmésartan médoxomil a diminué la durée de survie de la descendance et une dilatation pelvienne du rein a été observée chez les femelles en fin de grossesse et pendant l'allaitement. Comme avec d'autres antihypertenseurs, il a été observé que l'olmésartan médoxomil, lors de la gestation, est plus toxique chez la lapine que chez la ratte; toutefois, aucune indication d'un effet fœtotoxique n'a été observée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline

Lactose monohydrate

Hydroxypropylcellulose

Hydroxypropylcellulose peu substitué

Stéarate de magnésium

Enrobage du comprimé

Dioxyde de titane (E 171)

Talc

Hypromellose

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes multicouches de polyamide/aluminium/polychlorure de vinyle//aluminium.

Boîtes de 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 ou 10 x 28 comprimés pelliculés.

Boîtes de 10, 50 ou 500 comprimés pelliculés en plaquettes perforées (unit dose).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Menarini International O.L. S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxembourg

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique

BELSAR 10 mg comprimés pelliculés : BE256977

BELSAR 20 mg comprimés pelliculés : BE256986

BELSAR 40 mg comprimés pelliculés : BE256995

Luxembourg

BELSAR 10 mg comprimés pelliculés : 2009010078

BELSAR 20 mg comprimés pelliculés : 2009010079

BELSAR 40 mg comprimés pelliculés : 2009010080

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

Date de première autorisation : 13 août 2002

Date de dernier renouvellement : 10 avril 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2023

Date d'approbation : 01/2023