

Résumé des Caractéristiques du Produit

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Olmetec 10 mg comprimés pelliculés
Olmetec 20 mg comprimés pelliculés
Olmetec 40 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Olmesartan medoxomil

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'olmesartan medoxomil.
Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'olmesartan medoxomil.
Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'olmesartan medoxomil.

Excipient à effet notoire :

Olmetec 10 mg comprimés pelliculés : Chaque comprimé pelliculé contient 61,6mg lactose monohydrate
Olmetec 20 mg comprimés pelliculés : Chaque comprimé pelliculé contient 123,2mg lactose monohydrate
Olmetec 40 mg comprimés pelliculés : Chaque comprimé pelliculé contient 246,4mg lactose monohydrate
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

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

Comprimé Olmetec 40 mg: comprimé pelliculé blanc et ovale, avec la marque C15 sur l'une des faces.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension essentielle chez les adultes.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes:

La dose initiale recommandée d'olmesartan medoxomil 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'olmesartan medoxomil 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'olmesartan medoxomil 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'olmesartan medoxomil 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 personnes âgées 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'olmesartan medoxomil une fois par jour, compte tenu du peu de données disponibles à des doses plus élevées chez ce groupe de patients. L'utilisation d'olmesartan medoxomil 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'olmesartan medoxomil une fois par jour et elle ne dépassera pas les 20 mg d'olmesartan medoxomil 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'olmesartan medoxomil 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'olmesartan medoxomil ne devrait pas être utilisé chez les patients atteints d'une obstruction des voies biliaires (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique:

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

La dose recommandée d'olmesartan medoxomil chez les enfants à partir de 6 ans et moins de 18 ans est de 10 mg d'olmesartan medoxomil par jour. Chez les enfants dont la tension artérielle n'est pas contrôlée de manière adéquate à ce dosage, la dose d'olmesartan medoxomil peut être augmentée à 20 mg par jour. Si une diminution supplémentaire de la tension artérielle est nécessaire, la dose d'olmesartan medoxomil peut être augmentée au maximum de 40 mg chez les enfants qui pèsent plus de 35 kg. Chez les enfants pesant moins de 35 kg, la dose journalière ne devrait pas dépasser 20 mg.

Autre population pédiatrique:

la sécurité et l'efficacité d'olmesartan medoxomil chez les enfants de 1 à 5 ans n'ont pas encore été déterminés. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Deuxième et troisième trimestre de grossesse (voir rubrique 4.4 et 4.6).

Obstruction des voies biliaires (voir rubrique 5.2).

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réduction du volume intravasculaire:

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

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'olmesartan medoxomil 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'olmesartan medoxomil n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 20 ml/min.) (voir rubrique 4.2 et 5.2). On ne dispose pas de données sur l'administration de l'olmesartan medoxomil 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'olmesartan medoxomil chez ces groupes 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 personnes âgées, 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 aussi : 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 substances médicinales qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou les suppléments potassiques. Certaines substances médicinales ou des classes thérapeutiques de médicaments peuvent provoquer une hyperkaliémie : les substituts de sel contenant du potassium, les diurétiques d'épargne potassique, les IEC, les antagonistes de l'angiotensine II, les produits anti-inflammatoires non stéroïdiens (y inclus les inhibiteurs COX 2), l'héparine, les immunosuppresseurs comme la cyclosporine ou tacrolimus (tracolumus triméthoprim).
- Les événements intercurrents, en particulier la déshydratation, la décompensation cardiaque aiguë, l'acidose métabolique, l'aggravation de la fonction rénale, les soudaines aggravations de la condition rénale (ex. pathologies infectieuses), la lyse cellulaire (ex. ischémie aiguë d'un membre), la rhabdomyolyse, un traumatisme étendu.

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

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

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

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

Lithium:

Comme c'est le cas pour d'autres antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, l'utilisation concomitante de lithium et d'olmesartan medoxomil 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'olmesartan medoxomil chez ces patients n'est donc pas recommandée.

Entéropathie ressemblant à sprue:

Dans des cas très rares, des diarrhées chroniques sévères avec une perte de poids substantielle ont été signalées chez des patients prenant olmesartan quelques mois voire des années après le commencement de la thérapie, probablement causées par une réaction locale d'hypersensibilité retardée.

Les biopsies intestinales de patients ont souvent mis en évidence une atrophie villositaire. Si un patient développe ces symptômes durant le traitement avec olmesartanet en l'absence d'autres étiologies apparentes, le traitement avec olmesartan devrait être immédiatement interrompu et ne devrait pas être recommencé. Si les diarrhées ne s'améliorent pas durant la semaine après l'interruption, d'autre avis de spécialiste (p.e. gastro-entérologue) devrait être considéré.

Différences de l'origine ethnique:

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

Grossesse:

Les antagonistes de l'angiotensine II ne devraient pas être administrés durant la grossesse, à moins qu'une thérapie antagoniste de l'angiotensine II soit considérée comme essentielle. Les patientes prévoyant une grossesse devraient être traitées par des traitements hypertenseurs alternatifs qui ont un profil de sécurité établi en cas de grossesse. Quand une grossesse est diagnostiquée, les traitements avec les antagonistes de l'angiotensine II devraient être stoppés immédiatement et, si cela est approprié, une thérapie alternative devrait être instaurée (voir 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'intolérance au galactose, déficience en Lapp-lactase ou 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'olmesartan medoxomil:

Autres antihypertenseurs:

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

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

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'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

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 sur la diminution de la filtration glomérulaire de façon synergique.

Le risque de l'utilisation concomitante d'AINS et d'inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine II, est la survenue d'une insuffisance rénale aiguë.

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

Colesevelam, agent séquestrant de l'acide biliaire:

L'administration concomitante de colesevelam hydrochloride agent séquestrant de l'acide biliaire réduit l'exposition systémique et la concentration plasmatique maximale d'olmesartan ainsi que la t_{1/2}.

L'administration d'olmesartan médoxomil au moins 4 heures avant colesevelam hydrochloride réduit l'effet des interactions médicamenteuses.

L'administration d'olmesartan médoxomil au moins 4 heures avant la dose de colesevelam hydrochloride doit être prise en compte (voir rubrique 5.2).

Autres médicaments:

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

Effets de l'olmesartan medoxomil sur d'autres médicaments:

Lithium:

Des augmentations, réversibles, des concentrations sériques de lithium et de sa toxicité ont été rapportées lors de l'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ainsi qu'avec des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II. Par conséquent, l'utilisation combinée d'olmesartan medoxomil et de lithium n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

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

Autres médicaments:

Les médicaments étudiés au sein d'essais cliniques spécifiques chez les volontaires sains comprennent la warfarine, la digoxine, un anti-acide (hydroxyde d'aluminium et de magnésium), l'hydrochlorothiazide et la pravastatine. Aucune interaction significative n'a été observée. En particulier, l'olmesartan medoxomil 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'olmesartan medoxomil 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'olmesartan et les médicaments métabolisés par les cytochromes P450 mentionnées ci-dessus.

Population pédiatrique:

Les études portant sur les interactions médicamenteuses n'ont été menées que chez les adultes.

On ignore si les interactions chez les enfants sont similaires à celles chez des 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 rubrique 4.3 et 4.4).

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

L'exposition à une thérapie par antagonistes de l'angiotensine II durant le 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 observés pour l'hypotension (voir rubrique 4.3 et 4.4).

Allaitement:

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

Par manque d'information, l'utilisation de l'Olmotec 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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité :

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

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

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

Résumé des effets indésirables :

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

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

<u>MedDRA</u> Classe de Système d'Organe	<u>Effet indésirable</u>	<u>Fréquence</u>
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 ressemblant à sprue	très rare
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 isolés de rhabdomyolyse ont été rapportés en association avec l'utilisation temporaire d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II.

Informations supplémentaires pour les 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 gens plus âgés, la fréquence d'hypotension a légèrement augmenté 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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
EUROSTATION II
Place Victor Horta, 40/ 40
B-1060 Bruxelles

Website: www.afmps.be

e-mail: adversedrugsreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

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

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

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

Efficacité et sécurité clinique :

Dans l'hypertension, l'olmesartan medoxomil entraîne de façon dose-dépendante une baisse prolongée de la pression sanguine artérielle. Aucun cas d'hypotension due à la première prise d'olmesartan medoxomil 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'olmesartan medoxomil une fois par jour produit une diminution progressive et efficace de la pression artérielle sur 24 heures. Une diminution similaire de la pression artérielle sera obtenue, que la dose totale quotidienne soit prise en une ou deux fois au cours de la journée.

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

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

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

Pour l'objectif principal, l'étude a démontré une diminution significative du risque durant le début de la microalbuminurie, en faveur d'olmésartan. Après l'adaptation des différences de la PA, cette diminution du risque n'était plus statistiquement significative. 8.2% (178 sur 2.160) de patients dans le groupe olmésartan et 9.8% (210 sur 2.139) dans le groupe placebo ont développé une microalbuminurie.

Pour les critères secondaires, les incidents cardiovasculaires apparaissaient chez 96 patients (4.3%) avec olmésartan et chez 94 patients (4.2%) avec placebo. Le taux de mortalité cardiovasculaire était plus élevée avec olmésartan comparé au traitement placebo (15 patients (0.7%) vs. 3 patients (0.1%)), malgré les taux similaires pour les AVC non mortel (14 patients (0.6%) vs. 8 patients (0.4%)), infarctus du myocarde non mortel (17 patients (0.8%) vs. 26 patients (1.2%)) et la mortalité non-cardiovasculaire (11 patients (0.5%) vs. 12 patients (0.5%)). La mortalité globale avec olmésartan avait augmenté numériquement (26 patients (1.2%) vs. 15 patients (0.7%)), qui s'explique principalement par un nombre élevé d'accidents cardiovasculaires mortels.

L'«Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial» (ORIENT) a examiné les effets d'olmésartan sur les résultats rénaux et cardiovasculaires chez 577 patients randomisés Japonnais et Chinois diabétique de type 2 avec une néphropathie avérée.

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

Le critère principal d'évaluation combiné (à temps avant le premier événement du doublement de la créatinine sérique, maladie rénale en phase terminale, décès de toutes causes confondues) est survenu chez 116 patients dans le groupe d'olmésartan (41.1%) et 129 patients dans le groupe placebo (45.4%) (HR 0.97 (95% CI 0.75 à 1.24); p=0.791).

Le paramètre secondaire d'évaluation cardiovasculaire composite est survenu chez 40 patients traités avec olmésartan (14.2%) et 53 patients traités par placebo (18.7%). Ce paramètre d'évaluation cardiovasculaire composite inclue les décès cardiovasculaires chez 10 patients (3.5%) recevant olmésartan versus 3 patients (1.1%) recevant du placebo, toutes mortalités confondues 19 patients (6.7%) versus 20 patients (7.0%), AVC non-mortel 8 patients (2.8%) versus 11 patients (3.9%) et infarctus du myocarde non-mortel 3 patients (1.1%) versus 7 patients (2.5%), respectivement.

Population pédiatrique

Les effets antihypertenseurs d'OLMETEC 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'OLMETEC 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'OLMETEC une fois par jour. OLMETEC a réduit significativement la pression artérielle systolique et diastolique de façon dépendante de la dose ajustée au poids. OLMETEC 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 OLMETEC. 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 5kg ont reçu 0,3 mg/kg d'OLMETEC une fois par jour pendant trois semaines en ouvert puis ont été randomisés pour recevoir OLMETEC 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 OLMETEC ; cette différence de pression artérielle n'était pas statistiquement significative (95 % C.I. -2 à 7/-1 à 7).

Information additionnelle :

«L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant 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'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution:

L'olmesartan medoxomil est une pro-drogue. Il est rapidement transformé en un métabolite pharmacologiquement actif, l'olmesartan, 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'olmesartan medoxomil que de résidu medoxomil, n'a été décelée dans le plasma ou les fèces. La biodisponibilité moyenne absolue d'olmesartan en comprimé était de 25,6%.

La concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}) d'olmesartan est atteinte environ dans les 2 heures suivant la prise d'olmesartan medoxomil par voie orale, et l'augmentation de la concentration plasmatique d'olmesartan 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'olmesartan medoxomil 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'olmesartan.

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

Biotransformation et élimination:

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

Après une dose orale unique d'olmesartan medoxomil 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'olmesartan absorbé est éliminé à la fois par voie rénale (environ 40%) et par voie hépato-biliaire (environ 60%). Toute la radioactivité

récupérée a été identifiée comme étant de l'olmesartan. Aucun autre métabolite significatif n'a été décelé. Le recyclage entéro-hépatique d'olmesartan est minimal.

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

La demi-vie d'élimination finale de l'olmesartan 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'olmesartan a été étudiée dans la population pédiatrique hypertendue âgée de 1 à 16 ans. La clairance de l'olmesartan 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 et plus):

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

Insuffisance rénale:

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

Insuffisance hépatique:

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

À la suite de l'administration répétée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, l'ASC moyenne d'olmesartan a de nouveau été d'environ 65% plus élevé que dans les contrôles sains.

Les valeurs des C_{max} moyennes d'olmesartan étaient similaires dans l'insuffisance hépatique et les sujets sains.

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

Interactions médicamenteuses

Colesevelam, agent séquestrant de l'acide biliaire:

L'administration concomitante de 40 mg d'olmesartan médoxomil et de 3750 mg de colesevelam hydrochloride chez des sujets sains a démontré une diminution de 28% de la C_{max} et une diminution de 39% de l'ASC d'olmesartan.

Une diminution des effets, 4% et 15% de réduction de la C_{max} et de l'ASC respectivement, ont été observés lorsqu'olmesartan médoxomil a été administré 4 heures avant colesevelam hydrochloride. La demi-vie d'élimination d'olmesartan a été réduite de 50 – 52% indépendamment de l'administration concomitante ou préalable de 4 heures à celle du colesevelam hydrochloride (voir rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

Globalement, les résultats de l'ensemble des tests de génotoxicité suggèrent que l'olmesartan medoxomil est peu enclin à avoir des effets génotoxiques dans les conditions d'utilisation clinique. L'olmesartan medoxomil 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'olmesartan medoxomil n'a pas affecté la fertilité et aucun signe d'effet tératogène n'a été observé. Comme avec d'autres antagonistes de l'angiotensine II, l'exposition à l'olmesartan medoxomil a diminué la durée de survie de la descendance et une dilatation pelvienne du rein a été observée chez les femelles en fin de grossesse et pendant l'allaitement. Comme avec d'autres antihypertenseurs, il a été observé que l'olmesartan medoxomil, 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
Monohydrate de lactose
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 MARCHÉ

Daiichi Sankyo Belgium S.A.
Boulevard de France, 3-5
B-1420 Braine-l'Alleud
Tel: +32 (0)2 227 18 80
info@daiichi-sankyo.be

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

OLMETEC 10mg, comprimés pelliculés : BE254852
OLMETEC 20mg, comprimés pelliculés : BE254861
OLMETEC 40mg, comprimés pelliculés : BE254877

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT 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

10/2022

