

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ALTEIS 10 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Olmésartan médoxomil..... 10,00
mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipients à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 61,6 mg de lactose monohydraté.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé, blanc, rond, marqué d'un « C13 » sur l'une des faces.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La posologie initiale d'olmésartan médoxomil est de 10 mg par jour en 1 prise. Chez les patients insuffisamment contrôlés à cette dose, la posologie d'olmésartan médoxomil peut être augmentée à la posologie optimale de 20 mg par jour en 1 prise. Si une diminution plus importante de la pression artérielle est nécessaire, la posologie d'olmésartan médoxomil peut être augmentée à 40 mg par jour en 1 prise ou l'association à de l'hydrochlorothiazide (diurétique) peut être envisagée.

L'action antihypertensive de l'olmésartan médoxomil apparaît dans les 2 semaines suivant l'instauration du traitement et atteint son maximum après 8 semaines de traitement environ. En tenir compte lors de l'adaptation posologique de chaque patient.

Sujets âgés (65 ans et plus)

Dans la plupart des cas, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés (voir ci-dessous pour les adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale). Si une augmentation jusqu'à la posologie maximale de 40 mg par jour s'avère nécessaire, la pression artérielle doit être étroitement surveillée.

Insuffisance rénale

Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 20 et 60 ml/min), la posologie maximale d'olmésartan médoxomil est de 20 mg par jour en 1 prise, compte tenu de l'expérience limitée des plus forts dosages dans ce groupe de patients. Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min), l'utilisation d'olmésartan médoxomil est déconseillée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, la posologie initiale recommandée d'olmésartan médoxomil est de 10 mg par jour en 1 prise et la posologie maximale ne doit pas dépasser 20 mg par jour en 1 prise.

Une surveillance étroite de la pression artérielle et de la fonction rénale est recommandée chez les patients insuffisants hépatiques déjà traités par des diurétiques et/ou par d'autres antihypertenseurs.

Population pédiatrique

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

La posologie initiale recommandée d'olmésartan médoxomil chez les enfants et adolescents âgés de 6 à moins de 18 ans est de 10 mg par jour en une prise. Chez les enfants dont l'hypertension artérielle n'est pas suffisamment contrôlée à cette dose, la posologie d'olmésartan médoxomil peut être augmentée à 20 mg par jour en une prise. Si une diminution plus importante de la pression artérielle est nécessaire, la posologie d'olmésartan médoxomil peut être augmentée jusqu'à un maximum de 40 mg chez les enfants pesant 35 kg et plus. Chez les enfants pesant moins de 35 kg, la dose journalière ne doit pas dépasser 20 mg.

Autre population pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité d'olmésartan médoxomil chez les enfants âgés de 1 à 5 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation relative à une posologie ne peut être faite.

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

Mode d'administration

Pour favoriser l'observance au traitement, il est recommandé de prendre ALTEIS chaque jour à la même heure, au cours ou en dehors des repas. Le comprimé doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide (par exemple un verre d'eau). Le comprimé ne doit pas être mâché.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients [mentionnés à la rubrique 6.1](#),
- 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et [4.6](#)),
- Obstruction biliaire ([voir rubrique 5.2](#)),
- L'association d'ALTEIS 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

Hypovolémie

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

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

Chez les patients dont le tonus vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère ou une atteinte rénale sous-jacente, y compris une sténose artérielle rénale), le traitement par d'autres médicaments agissant sur ce système a été associé à des cas d'hypotension aiguë, d'hyperazotémie, d'oligurie ou, plus rarement, à des cas d'insuffisance rénale aiguë. La survenue de tels effets ne peut être exclue avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Hypertension rénovasculaire

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

Insuffisance rénale et transplantation rénale

Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale traités par l'olmésartan médoxomil, un contrôle périodique de la kaliémie et de la créatininémie est recommandé. L'utilisation d'olmésartan médoxomil est déconseillée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min) ([voir rubriques 4.2 et 5.2](#)). Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation d'olmésartan médoxomil chez les patients ayant eu une transplantation rénale récente ou chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 12 ml/min).

Insuffisance hépatique

Il n'y a pas d'expérience chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, aussi, l'utilisation d'olmésartan médoxomil est déconseillée dans cette population ([voir rubrique 4.2 pour les adaptations posologiques chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée](#)).

Hyperkaliémie

L'utilisation de médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone peut entraîner une hyperkaliémie.

Le risque, qui peut être fatal, est augmenté chez les patients âgés, les patients atteints d'insuffisance rénale et les patients diabétiques, les patients traités de façon concomitante par des médicaments susceptibles d'augmenter les taux plasmatiques de potassium et/ou chez les patients présentant des événements intercurrents.

Avant d'envisager l'utilisation concomitante de médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, le rapport bénéfice-risque doit être évalué et d'autres alternatives considérées (voir aussi ci-dessous le paragraphe « Blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone SRAA »).

Les principaux facteurs de risque à considérer pour l'hyperkaliémie sont :

- le diabète, l'insuffisance rénale, l'âge (> 70 ans),

- l'association avec un ou plusieurs médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou un traitement de supplémentation potassique. Certains médicaments ou classes thérapeutiques de médicaments sont susceptibles d'entraîner une hyperkaliémie : sels de régime contenant du potassium, diurétiques épargneurs de potassium, IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2), héparine, immunosuppresseurs tels que ciclosporine ou tacrolimus, triméthoprime,
- les évènements intercurrents, en particulier une déshydratation, une décompensation cardiaque aiguë, une acidose métabolique, une dégradation de la fonction rénale, une dégradation subite de la fonction rénale (par exemple lors d'épisodes infectieux), une lyse cellulaire (par exemple lors d'une ischémie aiguë d'un membre, d'une rhabdomyolyse, d'un traumatisme étendu).

Une étroite surveillance de la kaliémie est recommandée chez les patients à risque.

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 (ARAI) 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, ARAI 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 ARAI ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Lithium

Comme avec les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, l'association au lithium est déconseillée ([voir rubrique 4.5](#)).

Sténose des valves aortique ou mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme avec les autres vasodilatateurs, les patients présentant un rétrécissement aortique ou mitral ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive devront faire l'objet d'une attention particulière.

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. L'utilisation d'olmésartan médoxomil est donc déconseillée chez ces patients.

Entéropathie

De très rares cas de diarrhées chroniques sévères avec perte de poids substantielle ont été rapportés chez les patients traités par olmésartan quelques mois à quelques années après le début du traitement, possiblement causées par une réaction localisée d'hypersensibilité retardée. Les biopsies intestinales des patients ont souvent montré une atrophie villositaire. Si un patient traité par olmésartan médoxomil développe ces symptômes, et en l'absence d'autres étiologies apparentes, le traitement par olmésartan doit être immédiatement arrêté et ne doit pas être repris. Si la diarrhée ne s'améliore pas durant la semaine suivant l'arrêt, le conseil d'un spécialiste (notamment un gastro-entérologue) doit être envisagé.

Angioedème intestinal

Des angioedèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II [y compris olmésartan] (voir rubrique 4.8). Ces patients

présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angioedème intestinal est diagnostiqué, olméstartan doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

Différences ethniques

Comme avec tous les autres antagonistes de l'angiotensine II, la diminution de la pression artérielle sous l'olméstartan médoxomil peut être légèrement plus faible chez les sujets noirs, probablement en raison de la prévalence plus élevée d'un taux de rénine bas dans cette population.

Grossesse

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté ([voir rubriques 4.3](#) et [4.6](#)).

Autres précautions

Comme avec tout antihypertenseur, chez les patients atteints d'une maladie cardiaque ischémique ou d'une maladie ischémique cérébrovasculaire, une diminution trop importante de la pression artérielle peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Effets d'autres médicaments sur l'olméstartan médoxomil

+ Autres antihypertenseurs

L'effet antihypertenseur de l'olméstartan médoxomil peut être majoré par l'utilisation concomitante d'autres antihypertenseurs.

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et 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](#)).

+ Potassium et diurétiques épargneurs de potassium

Comme avec les autres médicaments modifiant le système rénine-angiotensine, l'administration concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium sérique (par exemple l'héparine) peut entraîner une élévation de la kaliémie ([voir rubrique 4.4](#)) et est donc déconseillée.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS (y compris l'acide acétylsalicylique à des doses > 3 g/jour et les inhibiteurs de la COX-2) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II peuvent avoir une action synergique et diminuer la filtration glomérulaire, pouvant entraîner une insuffisance rénale aiguë. Une

surveillance de la fonction rénale en début de traitement et une hydratation correcte du patient sont recommandées. Cette association peut également diminuer l'effet antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et donc en partie leur efficacité.

+ Colesevelam, agent chélateur des acides biliaires

L'administration concomitante de chlorhydrate de colesevelam, agent chélateur des acides biliaires, réduit l'exposition systémique et la concentration plasmatique maximale d'olmésartan et réduit la demi-vie d'élimination. L'administration d'olmésartan médoxomil au moins 4 heures avant l'administration de chlorhydrate de colesevelam diminue le risque d'interaction médicamenteuse. L'administration d'olmésartan médoxomil au moins 4 heures avant la dose de chlorhydrate de colesevelam doit être envisagée (voir rubrique 5.2).

+ Autres médicaments

Une légère diminution de la biodisponibilité de l'olmésartan a été observée après traitement par antiacides (hydroxyde d'aluminium et de magnésium).

L'administration concomitante de warfarine ou de digoxine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de l'olmésartan.

Effets de l'olmésartan médoxomil sur les autres médicaments

+ Lithium

Des augmentations réversibles de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques ont été rapportées en cas d'administration concomitante de lithium avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes de l'angiotensine II. Par conséquent, l'utilisation concomitante de l'olmésartan médoxomil et du lithium est déconseillée ([voir rubrique 4.4](#)). Si cette association s'avère nécessaire, une surveillance stricte de la lithiémie est recommandée.

+ Autres interactions

Des études cliniques spécifiques ont été réalisées chez les volontaires sains avec la warfarine, la digoxine, l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium, l'hydrochlorothiazide et la pravastatine. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée; aucun effet significatif de l'olmésartan médoxomil n'a été observé sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique de la warfarine ou de la digoxine.

In vitro, l'olmésartan n'a pas montré d'effets inhibiteurs cliniquement significatifs sur les enzymes du cytochrome P450 humain 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4, et n'a pas ou peu d'effet inducteur sur l'activité du cytochrome P450 chez le rat. De ce fait, aucune étude d'interaction in vivo avec les inhibiteurs et inducteurs connus des enzymes du cytochrome P450 n'a été réalisée. Aucune interaction clinique significative entre l'olmésartan et les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450, citées ci-dessus, n'est attendue.

Population pédiatrique

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est déconseillée au 1^{er} trimestre de la grossesse ([voir rubrique 4.4](#)). L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse ([voir rubriques 4.3 et 4.4](#)).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques contrôlées disponibles concernant l'utilisation des ARAll au 1er trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe.

A moins que le traitement par ARAll ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAll doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAll au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une f?totoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) ([voir rubrique 5.3](#)).

En cas d'exposition à partir du 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie f?tale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARAll doivent être surveillés sur le plan tensionnel en raison du risque d'hypotension ([voir rubriques 4.3](#) et [4.4](#)).

Allaitement

L'olmésartan est excrété dans le lait de rates allaitantes; mais l'excrétion dans le lait maternel n'est pas connue. En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation d'ALTEIS au cours de l'allaitement, ALTEIS est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

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

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

La possibilité de survenue occasionnelle d'étourdissements ou de fatigue lors du traitement antihypertenseur, pouvant diminuer l'aptitude à réagir, doit être prise en compte.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement par ALTEIS sont des céphalées (7,7%), des syndromes grippaux (4,0%) et des étourdissements (3,7%).

Dans les essais cliniques réalisés en monothérapie, versus placebo, le seul effet indésirable imputable, sans équivoque, au traitement était des étourdissements (2,5% sous olmésartan médoxomil et 0,9% sous placebo).

L'incidence des hypertriglycéridémies (2,0% versus 1,1%) et de l'augmentation de la créatine phosphokinase (1,3% versus 0,7%) était légèrement supérieure sous olmésartan médoxomil que sous placebo.

Tableau listant les effets indésirables

Les effets indésirables observés sous ALTEIS dans les essais cliniques, les études de tolérance après l'autorisation de mise sur le marché et les notifications spontanées sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Les définitions suivantes ont été utilisées dans le but de classer par ordre de fréquence les effets indésirables : très fréquent (?1/10), fréquent (?1/100 à <1/10), peu fréquent (?1/1000 à <1/100), rare (?1/10000 à <1/1000) et très rare (<1/10000).

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypertriglycéridémie	Fréquent
	Hyperuricémie	Fréquent
	Hyperkaliémie	Rare
Affections du système nerveux	Etourdissements	Fréquent
	Céphalées	Fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges	Peu fréquent
Affections cardiaques	Angine de poitrine	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hypotension	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchite	Fréquent
	Pharyngite	Fréquent
	Toux	Fréquent
	Rhinite	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Gastro-entérite	Fréquent
	Diarrhées	Fréquent
	Douleurs abdominales	Fréquent
	Nausées	Fréquent
	Dyspepsie	Fréquent
	Vomissements	Peu fréquent
	Angioedème intestinal	Rare
	Entéropathie (voir rubrique 4.4)	Très rare
Affections hépatobiliaires	Hépatite auto-immune*	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Exanthème	Peu fréquent
	Dermatite allergique	Peu fréquent
	Urticaire	Peu fréquent
	Rash	Peu fréquent
	Prurit	Peu fréquent
	Angio-oedème	Rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthrite	Fréquent
	Douleurs dorsales	Fréquent

Douleurs osseuses	Fréquent	
Myalgies	Peu fréquent	
Spasmes musculaires	Rare	
Affections du rein et des voies urinaires	Hématurie	Fréquent
	Infection des voies urinaires	Fréquent
	Insuffisance rénale aiguë	Rare
	Insuffisance rénale	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleurs	Fréquent
	Douleurs thoraciques	Fréquent
	?dème périphérique	Fréquent
	Syndrome grippal	Fréquent
	Fatigue	Fréquent
	?dème de la face	Peu fréquent
	Asthénie	Peu fréquent
	Malaise	Peu fréquent
	Léthargie	Rare
Investigations	Augmentation des enzymes hépatiques	Fréquent
	Augmentation de l'urée sanguine	Fréquent
	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine	Fréquent
	Hypercréatininémie	Rare

*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 avec des associations comportant des 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 (? 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.

Sujets âgés (65 ans ou plus)

Chez les sujets âgés, la fréquence de l'hypotension est légèrement augmentée, passant 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 santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

L'information concernant le surdosage chez l'homme est limitée. L'effet le plus probable lié au surdosage est l'hypotension. En cas de surdosage, le patient sera étroitement surveillé et un traitement symptomatique sera administré.

Aucune donnée n'est disponible quant à l'élimination de l'olmésartan par dialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antagonistes de l'angiotensine II, code ATC: C09CA08

Mécanisme d'action / Effets pharmacodynamiques

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

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

Efficacité et sécurité clinique

Chez les patients hypertendus, l'olmésartan médoxomil provoque une diminution dose-dépendante et durable de la pression artérielle. Aucune hypotension liée à la première dose, aucun cas de tachyphylaxie lors de l'administration prolongée, ni aucun effet rebond lors de l'arrêt brutal du traitement n'ont été observés.

L'administration d'une dose quotidienne d'olmésartan médoxomil entraîne une diminution progressive et efficace de la pression artérielle sur 24 heures. A dose journalière totale équivalente, l'administration en 1 ou 2 prises entraîne la même diminution de la pression artérielle.

Lors d'un traitement continu, la diminution maximale de la pression artérielle est obtenue 8 semaines après le début du traitement, bien qu'une baisse significative de la pression artérielle

soit déjà observée après 2 semaines de traitement. En association avec l'hydrochlorothiazide, un effet additif sur la diminution de la pression artérielle est observé; cette administration concomitante étant bien tolérée.

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

L'étude ROADMAP (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention study, Etude d'évaluation de l'olmésartan médoxomil dans la prévention de la microalbuminurie chez les patients diabétiques de type II) réalisée chez 4447 patients diabétiques de type 2, normoalbuminuriques et ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire additionnel, a évalué si un traitement par olmésartan médoxomil pouvait retarder l'apparition d'une microalbuminurie. Pendant une période de suivi médiane de 3,2 ans, les patients ont reçu de l'olmésartan médoxomil ou un placebo en complément d'autres antihypertenseurs, à l'exception des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Pour le critère d'évaluation principal, l'étude a démontré une réduction significative du délai d'apparition d'une microalbuminurie, en faveur de l'olmésartan médoxomil. Après ajustement sur le niveau de pression artérielle, cette réduction du risque n'était plus statistiquement significative. 8,2% (178 sur 2160) des patients du groupe traité par l'olmésartan médoxomil et 9,8% (210 sur 2139) des patients du groupe placebo ont développé une microalbuminurie.

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

L'étude ORIENT (Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal disease in Diabetic Nephropathy Trial, Etude d'évaluation de l'olmésartan médoxomil en prévention secondaire chez les patients diabétiques atteints de néphropathie) a évalué les effets de l'olmésartan médoxomil sur les événements rénaux et cardiovasculaires chez 577 patients, randomisés, japonais et chinois, atteints de diabète de type 2 avec une néphropathie avérée. Pendant une période de suivi médiane de 3,1 ans, les patients ont reçu de l'olmésartan médoxomil ou un placebo en complément d'autres antihypertenseurs, y compris des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II.

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

Population pédiatrique

Les effets antihypertenseurs de l'olmésartan médoxomil dans la population pédiatrique ont été évalués dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo chez 302

patients hypertendus âgés de 6 à 17 ans. La population de l'étude était composée d'une cohorte de 112 patients noirs et d'une cohorte multi-ethnique de 190 patients, incluant 38 patients noirs. L'étiologie de l'hypertension était principalement essentielle (87 % de la cohorte de patients noirs et 67 % de la cohorte multi-ethnique). Les patients de poids de 20 à < 35 kg étaient randomisés pour recevoir 2.5 mg (faible dose) ou 20 mg (dose élevée) d'olmésartan médoxomil une fois par jour et les patients de poids ≥ 35 kg étaient randomisés pour recevoir 5 mg (faible dose) ou 40 mg (dose élevée) d'olmésartan médoxomil une fois par jour.

L'olmésartan médoxomil a réduit significativement la pression artérielle systolique et diastolique de façon dépendante de la dose ajustée au poids. L'olmésartan médoxomil à faible dose et à dose élevée a réduit significativement la pression artérielle systolique de 6.6 et 11.9 mmHg respectivement par rapport à l'état initial. Cet effet a été également observé au cours de la période de sevrage randomisée de 2 semaines contrôlée versus placebo, où un effet rebond statistiquement significatif a été observé pour les pressions artérielles systolique et diastolique moyennes dans le groupe placebo par rapport au groupe sous olmésartan.

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 ≥ 5 kg ont reçu 0.3 mg/kg d'olmésartan médoxomil une fois par jour pendant trois semaines en ouvert puis ont été randomisés pour recevoir l'olmésartan médoxomil ou le placebo au cours d'une période en double aveugle. À 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 l'olmésartan médoxomil; cette différence sur la pression artérielle n'était pas statistiquement significative (95 % C.I.-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 (ARAI) 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 ARAII, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARAII 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 ARAII 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 évènements 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'olmésartan médoxomil est une prodrogue.

Au cours de l'absorption par le tractus gastro-intestinal, l'olmésartan médoxomil est rapidement transformé par les estérases de la muqueuse intestinale et de la veine porte en métabolite pharmacologiquement actif, l'olmésartan. Aucune trace d'olmésartan médoxomil sous forme inchangée ou de son résidu médoxomil latéral n'a été décelée dans le plasma ou les selles. La biodisponibilité moyenne absolue d'un comprimé d'olmésartan est de 25,6%.

- La concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}) d'olmésartan est atteinte dans les 2 heures suivant la prise d'olmésartan médoxomil par voie orale. Après administration orale d'une dose unique, la concentration plasmatique d'olmésartan augmente de manière quasi linéaire en fonction de la dose jusqu'à 80 mg.

L'alimentation modifiant peu la biodisponibilité de l'olmésartan, celui-ci peut être administré aussi bien au cours qu'en dehors des repas.

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

L'olmésartan se fixe fortement aux protéines plasmatiques (99,7%). Cependant, la significativité clinique des interactions compétitives entre l'olmésartan et les autres médicaments à forte liaison aux protéines plasmatiques administrés simultanément est faible, comme le confirme l'absence d'interaction cliniquement significative entre l'olmésartan médoxomil et la warfarine. La fixation de l'olmésartan aux cellules sanguines est négligeable. Après administration par voie intraveineuse, le volume de distribution moyen est faible (16-29 l).

Biotransformation et élimination

La clairance plasmatique totale de 1,3 l/h (C_v 19%) est relativement lente par rapport au flux sanguin hépatique (90 l/h). Après administration orale unique d'olmésartan médoxomil radiomarké ^{14}C , 10 à 16% de la radioactivité sont excrétés dans les urines (en majorité dans les 24 heures suivant l'administration), le reste étant excrété dans les selles. Sur la base d'une disponibilité systémique de 25,6%, il peut être calculé que l'olmésartan absorbé est éliminé à la fois par voie rénale (40%) et par voie hépato-biliaire (60%). La totalité de la radioactivité mesurée peut être attribuée à l'olmésartan. Aucun autre métabolite n'a été détecté. Le cycle entéro-hépatique de l'olmésartan est minime.

La majeure partie de l'olmésartan étant éliminée par les voies biliaires, son utilisation chez les patients présentant une obstruction des voies biliaires est contre-indiquée ([voir rubrique 4.3](#)).

Après administration orale répétée, la demi-vie terminale d'élimination de l'olmésartan est de 10 à 15 heures. L'état d'équilibre est atteint dès les premières doses et aucune accumulation n'a été observée après 14 jours de prises répétées. La clairance rénale est d'environ 0,5-0,7 l/h et est indépendante de la dose.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Population pédiatrique

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

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

Sujets âgés (65 ans et plus)

Chez les patients hypertendus, à l'état d'équilibre, l'aire sous la courbe (AUC) est augmentée de 35% chez les sujets âgés (65 à 75 ans) et de 44% chez les sujets très âgés (> 75 ans) par rapport aux sujets plus jeunes. Cette augmentation pourrait en partie être corrélée à la diminution moyenne de la fonction rénale chez cette catégorie de patients.

Insuffisance rénale

Chez les patients insuffisants rénaux, l'AUC à l'état d'équilibre est augmentée respectivement de 62%, 82% et 179% chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, par rapport aux volontaires sains ([voir rubriques 4.2](#) et [4.4](#)).

Insuffisance hépatique

Après administration orale unique, les valeurs de l'AUC d'olmésartan sont augmentées respectivement de 6% et 65% chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère et ceux ayant une insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires sains.

Deux heures après l'administration, la fraction libre d'olmésartan est respectivement de 0,26%, 0,34% et 0,41% chez les volontaires sains, les patients ayant une insuffisance hépatique légère et ceux ayant une insuffisance hépatique modérée. Après administration répétée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, l'AUC moyenne de l'olmésartan est encore augmentée de 65% par rapport aux volontaires sains. Les valeurs moyennes de C_{max} de l'olmésartan sont similaires chez les insuffisants hépatiques et chez les volontaires sains. L'olmésartan médoxomil n'a pas été évalué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère ([voir rubriques 4.2](#) et [4.4](#)).

Interactions médicamenteuses

Colesevelam, agent chélateur des acides biliaires

L'administration concomitante de 40 mg d'olmésartan médoxomil et de 3750 mg de chlorhydrate de colesevelam chez des sujets sains a entraîné une diminution de 28% de la C_{max} et une diminution de 39% de l'AUC de l'olmésartan. Des réductions moindres, de 4% et 15% de la C_{max} et de l'AUC respectivement, ont été observées lorsque l'olmésartan médoxomil était administré 4 heures avant le chlorhydrate de colesevelam. La demi-vie d'élimination de l'olmésartan était réduite de 50 ? 52%, indépendamment du fait que son administration ait été concomitante ou antérieure de 4 heures à l'administration de chlorhydrate de colesevelam (voir rubrique 4.5).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité chronique chez le rat et le chien ont montré que les effets de l'olmésartan médoxomil sont identiques à ceux observés avec les antagonistes des récepteurs AT1 et des IEC: augmentation du taux d'urée sanguine et de la créatinine (du fait des modifications fonctionnelles observées au niveau des reins dues au blocage des récepteurs AT1); diminution de la masse cardiaque; diminution des cellules de la lignée rouge sanguine (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite); signes histologiques d'atteinte rénale (altérations régénératrices de l'épithélium rénal, épaississement de la membrane basale, dilatation des tubules). Ces effets indésirables provoqués par l'effet pharmacologique de l'olmésartan médoxomil, sont également survenus au cours des essais précliniques avec d'autres antagonistes des récepteurs AT1 et avec les IEC et peuvent être atténués par l'administration orale simultanée de chlorure de sodium. Dans ces deux espèces, une augmentation de l'activité rénine plasmatique et une hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires rénales ont été observées. Ces modifications, caractéristiques d'un effet de classe des IEC et des autres antagonistes des récepteurs AT1, ne semblent pas avoir d'incidence clinique.

Comme pour les autres antagonistes des récepteurs AT1, des cultures cellulaires réalisées in vitro montrent que l'olmésartan médoxomil augmente l'incidence des cassures chromosomiques. Aucun effet significatif n'a été observé in vivo à des doses orales très élevées allant jusqu'à 2000 mg/kg d'olmésartan médoxomil. Les données de génotoxicité suggèrent que l'olmésartan n'a pas de potentiel génotoxique dans les conditions d'utilisation thérapeutique.

Aucun potentiel cancérigène n'a été mis en évidence chez le rat (étude de 2 ans) ni chez la souris (étude de 6 mois chez des souris transgéniques).

Les études de reproduction chez le rat n'ont pas montré d'effet sur la fertilité ni de signe de tératogénicité. Comme les autres antagonistes de l'angiotensine II, une diminution de la survie de la descendance ainsi qu'une dilatation de la cavité pyélique du rein ont été observées en fin de grossesse et pendant l'allaitement. Comme les autres antihypertenseurs, la toxicité est plus élevée chez la lapine que chez la rate gestante; cependant, aucun signe de fœtotoxicité n'a été observé.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimé nu: cellulose microcristalline, lactose monohydraté, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose à faible substitution, stéarate de magnésium.

Pelliculage: dioxyde de titane (E171), 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

14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 et 10 x 28 comprimés pelliculés sous plaquettes (Polyamide laminé/Aluminium/PVC/Aluminium).

10, 50 et 500 comprimés pelliculés sous plaquettes individuelles (Polyamide laminé/Aluminium/PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

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

LABORATOIRES MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG SA

1 AVENUE DE LA GARE

1611 LUXEMBOURG

LUXEMBOURG

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

- 34009 362 944 8 6 : plaquette(s) polyamide laminé aluminium PVC-Aluminium de 14 comprimé(s)
- 34009 362 945 4 7 : plaquette(s) polyamide laminé aluminium PVC-Aluminium de 28 comprimé(s)
- 34009 372 066 3 1 : plaquette(s) polyamide laminé aluminium PVC-Aluminium de 30 comprimé(s)
- 34009 362 946 0 8 : plaquette(s) polyamide laminé aluminium PVC-Aluminium de 56 comprimé(s)
- 34009 372 068 6 0 : plaquette(s) polyamide laminé aluminium PVC-Aluminium de 84 comprimé(s)
- 34009 372 069 2 1 : plaquette(s) polyamide laminé aluminium PVC-Aluminium de 90 comprimé(s)
- 34009 362 947 7 6 : plaquette(s) polyamide laminé aluminium PVC-Aluminium de 98 comprimé(s)
- 34009 565 394 2 0 : plaquette(s) individuelles polyamide laminé aluminium PVC-Aluminium de 50 comprimé(s)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

Liste I