

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **OLMETEC**[®]

Olmésartan médoxomil

Comprimés à 5 mg, 20 mg et 40 mg

Antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II

Merck Canada Inc.
16750, route Transcanadienne
Kirkland, Québec H9H 4M7

Date de rédaction :
Le 18 août 2011

[®] Marque déposée de Daiichi Sankyo Company, Limited, utilisée sous licence.

Numéro de la demande : 147971

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE	12
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ÉTUDES CLINIQUES	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	18
TOXICOLOGIE	18
BIBLIOGRAPHIE.....	21
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	22

Pr^oOLMETEC[®]
Olmésartan médoxomil

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 5 mg, 20 mg et 40 mg	hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, hydroxypropylcellulose à faible degré de substitution, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune (comprimés à 5 mg seulement)

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

OLMETEC (olmésartan médoxomil) est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée.

OLMETEC peut être administré seul ou en association avec un diurétique thiazidique.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Aucune différence générale n'a été observée sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité chez les personnes âgées, comparativement à leurs cadets. D'autres expériences cliniques n'ont pas permis de révéler de différences en ce qui a trait à la réponse au traitement entre ces groupes de sujets, mais la sensibilité accrue de certaines personnes âgées n'est pas à négliger.

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas encore été établies.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Lorsqu'ils sont utilisés pendant la grossesse, les antagonistes des récepteurs (AT₁) de l'angiotensine (ARA) peuvent causer des lésions, voire la mort, chez le fœtus. Le traitement par OLMETEC (olmésartan médoxomil) doit être interrompu le plus tôt possible lorsqu'une grossesse est détectée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Appareil cardiovasculaire

Hypotension chez les patients présentant une déplétion du volume ou une déplétion sodique : Chez les patients dont le système rénine-angiotensine est activé, entre autres les patients présentant une déplétion du volume et(ou) une déplétion sodique (p. ex., les patients traités au moyen de fortes doses de diurétiques), une hypotension symptomatique peut se manifester suivant l'instauration du traitement par OLMETEC. Le traitement doit être instauré sous supervision médicale étroite. Des considérations semblables s'appliquent aux patients atteints de cardiopathie ischémique ou de maladie cérébrovasculaire chez lesquels une chute excessive de la tension artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position couchée allongée et recevoir, au besoin, une perfusion de solution saline (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Une hypotension transitoire ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui peut généralement être poursuivie sans difficulté une fois la tension artérielle stabilisée.

Sténose valvulaire : En théorie, il se pourrait que les patients ayant une sténose aortique présentent un risque particulier de réduction de la perfusion coronarienne, car ils ne présentent pas une aussi grande réduction de la post-charge.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une déficience légère de la fonction hépatique. Les données sont manquantes quant à l'utilisation de l'olmésartan médoxomil à 20 mg et à 40 mg; il est donc recommandé de commencer par une plus faible dose chez les patients atteints de maladie hépatique modérée, et il ne faut pas excéder la dose maximale de 20 mg par jour d'olmésartan médoxomil. Il faut faire preuve de prudence chez les patients atteints de maladie hépatique, surtout ceux qui présentent des troubles d'obstruction des voies biliaires, car la plus grande partie de l'olmésartan est éliminée par la bile. Aucune donnée n'est disponible sur les patients atteints de maladie hépatique grave; l'utilisation d'OLMETEC n'est donc pas recommandée dans ce groupe de patients (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Fonction rénale

Déficience de la fonction rénale : Une altération de la fonction rénale consécutive à l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone est à prévoir chez les patients sensibles. Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone

(p. ex. les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive grave), le traitement aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine a été associé à l'oligurie, à l'azotémie évolutive et (rarement) à l'insuffisance rénale aiguë et/ou à la mort. Des résultats similaires sont à prévoir chez les patients traités à l'olmésartan médoxomil (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières**).

Dans le cadre d'études portant sur la prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) chez des patients présentant une sténose artérielle rénale unilatérale ou bilatérale, des augmentations de la créatinine sérique ou de l'azote uréique du sang ont été signalées. Aucun patient présentant une sténose artérielle rénale, unilatérale ou bilatérale, n'a suivi de traitement à long terme à l'olmésartan médoxomil, mais des résultats similaires sont à prévoir chez cette population de patients.

L'administration d'olmésartan médoxomil devrait être associée à une évaluation appropriée de la fonction rénale.

Sensibilité/résistance

Hypersensibilité : Des réactions anaphylactiques ont été rapportées, très rarement, chez des patients traités avec l'olmésartan.

Populations particulières

Femmes enceintes : Les médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) peuvent entraîner une morbidité ou une mortalité fœtale ou néonatale lorsqu'ils sont administrés aux femmes enceintes. En cas de grossesse, le traitement par OLMETEC doit être interrompu le plus tôt possible.

L'utilisation d'un ARA n'est pas recommandée durant la grossesse. Les données d'épidémiologie concernant les risques tératogènes à la suite d'une exposition à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (autre classe de produits thérapeutiques interférant avec le SRAA) au cours du premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes; cependant, on ne peut exclure une légère augmentation du risque. Étant donné les preuves actuelles sur le risque relatif aux ARA, des risques semblables peuvent exister pour cette classe de médicaments. Les patientes qui prévoient devenir enceintes devraient passer à d'autres antihypertenseurs dont l'innocuité pour usage durant la grossesse est établie. Il faut cesser immédiatement le traitement aux antagonistes de l'angiotensine II dès que la grossesse est diagnostiquée et, le cas échéant, commencer un traitement de rechange.

On sait que l'utilisation d'un ARA au cours des deuxième et troisième trimestres entraîne une fœtotoxicité chez l'humain (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

On devrait suivre de près les nourrissons qui ont été exposés *in utero* à un ARA pour déceler toute apparition d'hypotension, d'oligurie ou d'hyperkaliémie. Si une oligurie survient, il faut avant tout adopter des mesures de soutien pour régulariser la tension artérielle et supporter la perfusion rénale. Une exsanguinotransfusion, ou dialyse, peut être nécessaire comme moyen afin

de renverser l'hypotension et(ou) comme traitement substitutif dans les cas de dysfonctionnement rénal; cependant, l'expérience limitée avec ces procédures n'a pas été associée à des avantages cliniques significatifs.

On ne sait pas si l'olmésartan peut être éliminé de l'organisme par hémodialyse.

Données chez l'animal

Aucun effet tératogène n'a été observé par suite de l'administration par voie orale de doses atteignant 1 000 mg/kg/jour d'olmésartan médoxomil à des rates enceintes (240 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, selon le nombre de mg/m²) ou de doses atteignant 1 mg/kg/jour à des lapines enceintes (la moitié de la dose maximale recommandée chez l'humain, selon le nombre de mg/m²; l'effet des doses plus fortes sur le développement du fœtus de la lapine n'a pu être évalué, car elles se sont révélées létales). Chez le rat, une diminution significative du poids des petits à la naissance ainsi que du gain de poids a été observée par suite de l'administration de doses $\geq 1,6$ mg/kg/jour. Des retards sur le plan des jalons du développement et une augmentation de l'incidence de la dilatation du bassin du rein proportionnelle à la dose ont également été observés par suite de l'administration de doses ≥ 8 mg/kg/jour. Chez le rat, la dose à laquelle aucun effet toxique n'a été observé sur le plan du développement est de 0,3 mg/kg/jour, c'est-à-dire environ 1/10 de la dose maximale recommandée chez l'humain (40 mg/jour).

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si l'olmésartan est excrété dans le lait maternel chez l'humain, mais de faibles concentrations de cette substance sont sécrétées dans le lait des rates qui allaitent. Or, bon nombre de médicaments sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain, ce qui représente un risque pour le bébé nourri au sein. C'est pourquoi une décision doit être prise concernant la poursuite ou l'interruption de l'allaitement ou du traitement en tenant compte de l'importance de ce dernier pour la santé de la mère.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas encore été établies.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune différence générale n'a été observée sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité chez les personnes âgées, comparativement à leurs cadets. D'autres expériences cliniques rapportées n'ont pas permis de révéler de différences en ce qui a trait à la réponse au traitement entre ces groupes de sujets; cependant, la sensibilité accrue de certaines personnes âgées est un facteur à ne pas négliger (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

L'innocuité d'OLMETEC (olmésartan médoxomil) a été évaluée chez 3 825 patients/sujets traités pour l'hypertension essentielle, y compris 900 patients traités durant au moins 6 mois et plus de 525 patients traités durant au moins 1 an. Parmi ces sujets, 3 275 patients ont reçu de l'olmésartan médoxomil en monothérapie dans le cadre d'études cliniques contrôlées.

Durant ces études, le traitement a dû être interrompu en raison des effets indésirables sur le plan clinique chez 2,4 % (79/3 278) des patients recevant OLMETEC et chez 2,7 % (c.-à-d. 32/1 179) des patients recevant un placebo ou un produit témoin actif.

Le traitement par OLMETEC était bien toléré, avec une incidence d'effets indésirables semblable à celle du groupe placebo. Les effets indésirables étaient généralement légers, transitoires et non liés à la dose d'olmésartan médoxomil. Les effets indésirables potentiellement graves suivants ont été signalés dans le cadre d'un traitement par OLMETEC ou OLMETEC PLUS dans des études contrôlées : syncope et hypotension.

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés aux médicaments et leurs taux approximatifs.

Dans le cadre d'études cliniques à double insu et contrôlées par placebo, les effets indésirables ci-dessous ont été signalés avec OLMETEC chez > 1 % des patients, peu importe le lien avec le médicament à l'étude.

Tableau 1 : Effets indésirables signalés chez > 1 % des patients dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo portant sur l'utilisation d'OLMETEC en monothérapie^a

Appareil Système Organe Termes du MedDRA	Placebo n = 555		Total – olmésartan médoxomil n = 2 540	
	n	%	n	%
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	4	(0,7)	27	(1,1)
Troubles généraux et troubles au site d'administration				
Syndrome pseudo-grippal	16	(2,9)	79	(3,1)
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures	27	(4,9)	83	(3,3)
Bronchite	10	(1,8)	51	(2,0)
Rhinite	9	(1,6)	40	(1,6)
Pharyngite	6	(1,1)	33	(1,3)
Sinusite	11	(2,0)	29	(1,1)
Lésion, empoisonnement et complication liée à une intervention				
Lésion	7	(1,3)	34	(1,3)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hyperglycémie	15	(2,7)	32	(1,3)
Hypertriglycémie	6	(1,1)	29	(1,1)
Troubles de l'appareil locomoteur et affections du tissu conjonctif				
Dorsalgie	8	(1,4)	41	(1,6)
Troubles du système nerveux				
Céphalée	40	(7,2)	141	(5,6)
Étourdissements	5	(0,9)	70	(2,8)
Troubles rénaux et urinaires				
Hématurie	10	(1,8)	49	(1,9)

^aSystèmes de l'organisme sur lesquels le traitement a eu un effet indésirable, tous groupes de traitement confondus, et sur lesquels au moins un effet indésirable a été signalé chez > 1 % des patients, tous groupes confondus.

Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques (< 1 %)

Voici les autres événements indésirables (potentiellement importants) signalés dans le cadre d'études contrôlées ou menées au su dont l'incidence est supérieure à 0,5 %, quel que soit le lien de causalité.

Troubles cardiaques : tachycardie.

Troubles auditifs et labyrinthiques : vertige.

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, dyspepsie, nausée.

Troubles généraux et réactions au site d'administration : douleur thoracique, œdème périphérique.

Infections et infestations : gastro-entérite.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hyperuricémie.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, arthrite, myalgie.

Troubles rénaux et urinaires : albuminurie.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : éruptions cutanées.

Des cas d'œdème du visage ont été signalés chez 5 patients traités avec l'olmésartan médoxomil. D'autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ont été associés à des cas d'œdème angioneurotique.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Dans le cadre d'études cliniques contrôlées, des variations importantes sur le plan clinique concernant des paramètres de laboratoire standards ont été rarement associées à l'administration de l'olmésartan médoxomil.

Hémoglobine et hémocrite : De faibles diminutions des taux d'hémoglobine et d'hématocrite (diminution moyenne d'environ 0,3 g/dL et de 0,3 volume pour cent, respectivement) ont été observées.

Épreuves de la fonction hépatique : Dans des cas peu fréquents, des élévations des taux d'enzymes hépatiques et/ou des taux de bilirubine sérique ont été observées.

	Placebo (n = 555)	Total – olmésartan médoxomil (n = 2 450)
Augmentation du taux de γ GT	13 (2,3 %)	57 (2,2 %)
Augmentation du taux de CPK	6 (1,1 %)	40 (1,6 %)
Augmentation du taux d'ALT	9 (1,6 %)	33 (1,3 %)
Augmentation du taux d'AST	6 (1,1 %)	25 (1,0 %)

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

D'autres événements indésirables signalés, quoique rarement, dans le cadre de la pharmacovigilance incluent : asthénie, œdème angioneurotique, vomissement, hyperkaliémie, rhabdomyolyse, insuffisance rénale aiguë, hausse du taux sanguin de créatinine, alopecie, prurit, urticaire, palpitations, syncope et augmentation du taux sanguin d'acide urique.

Des réactions anaphylactiques ont été rapportées, très rarement, chez les patients traités avec l'olmésartan.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Diurétiques

Les patients qui prennent des diurétiques, surtout ceux chez qui un traitement diurétique a été récemment amorcé, peuvent parfois présenter une baisse excessive de la tension artérielle après avoir commencé à prendre OLMETEC. On peut réduire au minimum le risque d'hypotension symptomatique lié à l'utilisation d'OLMETEC en cessant l'administration du diurétique avant de commencer le traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire**, Hypotension chez les patients présentant une déplétion du volume ou une

déplétion sodique). Aucune interaction médicamenteuse significative du point de vue clinique n'a été associée aux diurétiques thiazidiques.

Agents augmentant le taux de potassium sérique

Comme OLMETEC réduit la production d'aldostérone, il faut administrer un diurétique d'épargne potassique ou des suppléments de potassium uniquement dans les cas d'hypokaliémie documentés et avec des suivis fréquents des taux de potassium sérique. Les substituts de sel contenant du potassium doivent aussi être utilisés avec prudence.

Pravastatine

OLMETEC a réduit la C_{max} et l'ASC de la pravastatine d'environ 25 % et 21 %, respectivement. Cependant, puisque la biodisponibilité de la pravastatine varie grandement, ces résultats ne sont pas considérés comme pertinents du point de vue clinique.

Warfarine

L'administration concomitante d'OLMETEC (olmésartan médoxomil) et de warfarine à des volontaires sains n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de cette dernière substance.

Digoxine

Aucun effet pharmacocinétique ou pharmacodynamique n'a été signalé par suite de l'administration concomitante d'OLMETEC et de digoxine chez des volontaires sains.

Anti-acides

La biodisponibilité de l'olmésartan n'a pas été altérée de façon significative par suite de l'administration concomitante d'OLMETEC et d'anti-acides $[Al(OH)_3/Mg(OH)_2]$.

Enzymes du cytochrome P450

Contrairement à d'autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, l'olmésartan médoxomil n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450. Les interactions avec les médicaments qui inhibent ou qui induisent ces enzymes, ou encore, avec les médicaments qui sont métabolisés par ces enzymes, ne sont pas attendues.

Sels de lithium

À l'instar des autres médicaments qui favorisent l'élimination du sodium, l'olmésartan peut réduire la clairance du lithium. Par conséquent, les taux sériques de lithium doivent être surveillés de près si des sels de lithium sont administrés en concomitance avec l'olmésartan médoxomil. En règle générale, le lithium ne doit pas être administré avec des diurétiques. Les agents diurétiques réduisent la clairance rénale du lithium et entraînent un risque élevé de toxicité au lithium.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2)

Chez les patients âgés ou présentant une hypovolémie (y compris ceux recevant un diurétique) ou une dysfonction rénale, l'administration concomitante d'un AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, y compris l'olmésartan, peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et, éventuellement, une insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont habituellement réversibles. La fonction rénale doit être évaluée périodiquement chez les patients recevant l'olmésartan et un AINS de façon concomitante.

L'effet antihypertensif des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris l'olmésartan, peut être atténué par la prise d'un AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2.

Interactions médicament-aliment

OLMETEC peut être pris avec ou sans nourriture.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les éventuelles interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les constantes biologiques

Les éventuelles interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- **Personnes âgées :** En général, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (voir plus bas pour les recommandations posologiques chez les patients présentant une déficience de la fonction rénale). Si un ajustement à la hausse jusqu'à la dose maximale de 40 mg par jour est nécessaire, la tension artérielle doit être surveillée de près (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières**).
- **Déficience de la fonction hépatique :** Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une déficience légère de la fonction hépatique. Les données sont manquantes quant à l'utilisation de l'olmésartan médoxomil à 20 mg et à 40 mg; il est donc recommandé de commencer par une plus faible dose chez les patients atteints de maladie hépatique modérée, et il ne faut pas excéder la dose maximale de 20 mg d'olmésartan médoxomil par jour. Il faut faire preuve de prudence chez les patients atteints de maladie hépatique, surtout ceux qui présentent des troubles d'obstruction des voies biliaires, car la plus grande partie de l'olmésartan est éliminée par la bile. Aucune donnée n'est disponible sur les patients atteints de maladie hépatique grave; l'utilisation d'OLMETEC n'est donc pas recommandée dans ce groupe de patients (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).
- **Déficience de la fonction rénale :** En raison de l'expérience limitée de doses supérieures dans ce groupe de patients, la dose maximale chez les patients atteints de déficience de la fonction rénale légère ou modérée est de 20 mg d'olmésartan médoxomil une fois par jour. L'utilisation d'olmésartan médoxomil chez les patients atteints de déficience grave de la fonction rénale n'est pas recommandée, car on ne possède qu'une expérience limitée chez ce groupe de patients.
- Le traitement par OLMETEC doit être instauré sous supervision médicale étroite chez les patients qui risquent de présenter une diminution du volume intravasculaire (p. ex., les patients qui prennent des diurétiques, particulièrement ceux qui présentent un trouble de la fonction rénale), et la prescription d'une dose réduite doit être considérée en début de traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale**).

Dose recommandée et réglage de la posologie

La posologie doit être déterminée en fonction des besoins de chaque patient.

La dose de départ généralement recommandée d'OLMETEC (olmésartan médoxomil) est de 20 mg 1 f.p.j. lorsque ce médicament est administré en monothérapie à des patients qui ne présentent pas de diminution de volume intravasculaire. On peut augmenter la dose d'OLMETEC à 40 mg chez les patients dont la tension artérielle doit être abaissée davantage après 2 semaines de traitement. Les doses supérieures à 40 mg ne semblent pas avoir un effet plus important. L'administration de la dose quotidienne en 2 prises n'offre aucun avantage comparativement à l'administration d'une dose équivalente en une seule prise.

OLMETEC peut être pris avec ou sans nourriture.

Traitement concomitant avec des diurétiques

Dans les cas où l'administration d'OLMETEC seul ne parvient pas à maîtriser la tension artérielle, un diurétique thiazidique peut être ajouté au traitement.

Dose oubliée

Les patients qui oublient de prendre une dose doivent attendre l'heure prévue de leur prochaine prise. Ces patients ne doivent pas doubler leur dose.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Il existe peu de données sur le surdosage d'OLMETEC chez l'humain. Les manifestations d'un surdosage les plus probables seraient l'hypotension et la tachycardie; une bradycardie est également susceptible de se manifester en cas de stimulation parasympathique (vagale). En cas d'hypotension symptomatique, un traitement de soutien doit être instauré. On ne sait pas si l'olmésartan peut être éliminé par dialyse.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'olmésartan médoxomil, qui est un promédicament, est hydrolysé en olmésartan durant son absorption dans le tractus gastro-intestinal. L'olmésartan est un antagoniste sélectif des récepteurs du sous-type 1 (AT₁) de l'angiotensine II.

L'angiotensine II est formée à partir de l'angiotensine I au cours d'une réaction catalysée par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA, kininase II). L'angiotensine II est l'agent vasoconstricteur principal du système rénine-angiotensine. Ses effets comprennent la vasoconstriction, la stimulation de la synthèse et de la libération de l'aldostérone, la stimulation cardiaque et la réabsorption du sodium par les reins. L'olmésartan inhibe les effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II en bloquant de façon sélective sa liaison aux récepteurs AT₁ dans le muscle lisse vasculaire. Son activité ne dépend donc pas des voies de la synthèse de l'angiotensine II.

Les récepteurs AT₂ sont également présents dans un bon nombre de tissus, mais ils ne sont pas connus pour jouer un rôle dans l'homéostasie cardiovasculaire. L'affinité de l'olmésartan pour les récepteurs AT₁ est 12 500 fois plus forte que son affinité pour les récepteurs AT₂.

Le blocage du système rénine-angiotensine au moyen d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, empêchant ainsi la biosynthèse de l'angiotensine II à partir de l'angiotensine I, est le mode d'action de nombreux médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension. De plus, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine inhibent la dégradation de la bradykinine, réaction également catalysée par ce type d'enzyme. Puisque l'olmésartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (kininase II), il n'a pas d'effet sur la réponse à la bradykinine. La pertinence clinique de cette différence n'a pas encore été établie.

Le blocage des récepteurs de l'angiotensine II inhibe la rétroaction régulatrice négative de l'angiotensine II sur la sécrétion de la rénine, mais l'augmentation de l'activité de la rénine plasmatique et la hausse du taux d'angiotensine II en circulation qui en découlent ne parviennent pas à contrer l'effet de l'olmésartan sur la tension artérielle.

Pharmacodynamie

L'olmésartan médoxomil, administré à raison de 2,5 mg à 40 mg, inhibe l'effet vasopresseur obtenu avec une perfusion d'angiotensine II de façon proportionnelle à la dose administrée. L'inhibition est de l'ordre de 90 %, 24 heures suivant l'administration de doses > 40 mg.

Les concentrations plasmatiques de l'angiotensine I et de l'angiotensine II ainsi que l'activité de la rénine plasmatique ont augmenté par suite de l'administration d'une dose unique ou de doses répétées d'olmésartan médoxomil à des sujets sains comme à des patients hypertendus. L'administration répétée de doses d'olmésartan médoxomil atteignant 80 mg a eu très peu d'effet sur les taux d'aldostérone et aucun effet sur le taux sérique de potassium.

Pharmacocinétique

Absorption : L'olmésartan médoxomil est rapidement et complètement transformé en olmésartan par l'hydrolyse des esters au cours du processus de bioactivation lorsqu'il est absorbé dans le tractus gastro-intestinal. L'olmésartan semble s'éliminer de façon biphasique, et sa demi-vie d'élimination terminale est d'environ 13 heures. La pharmacocinétique de l'olmésartan est linéaire suivant l'administration par voie orale de doses uniques atteignant 320 mg et de doses multiples atteignant 80 mg. La concentration d'olmésartan à l'état d'équilibre est atteinte après 3 à 5 jours, et aucune accumulation dans le plasma n'a lieu lorsque le médicament est administré une fois par jour.

La biodisponibilité absolue de l'olmésartan est d'environ 26 %. Par suite de l'administration orale, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de l'olmésartan est atteinte en 1 à 2 heures. La nourriture n'a aucune incidence sur la biodisponibilité de l'olmésartan.

Distribution : Le volume de distribution de l'olmésartan est d'environ 17 L. L'olmésartan se lie fortement aux protéines plasmatiques (99 %) et il ne pénètre pas dans les érythrocytes. La liaison de la molécule aux protéines est constante à des concentrations plasmatiques d'olmésartan largement supérieures à l'intervalle des concentrations atteintes grâce aux doses recommandées.

Chez le rat, l'olmésartan a franchi à peine, voire pas du tout, la barrière hémato-encéphalique. Par contre, l'olmésartan a traversé la barrière placentaire chez la rate et a été distribué au fœtus. L'olmésartan a également été excrété dans le lait à de faibles concentrations chez la rate.

Métabolisme et excrétion : Suivant la conversion rapide et complète de l'olmésartan médoxomil en olmésartan au cours du processus d'absorption, cette substance ne subit pratiquement plus de métabolisation. La clairance plasmatique totale de l'olmésartan est de 1,3 L/h, et sa clairance rénale est de 0,6 L/h. Environ 35 % à 50 % de la dose absorbée est excrété dans l'urine, le reste étant éliminé dans les selles par l'intermédiaire de la bile.

Populations et situations particulières

Enfants (< 18 ans) : La pharmacocinétique de l'olmésartan n'a pas fait l'objet de recherches chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : La pharmacocinétique de l'olmésartan a fait l'objet d'études chez les personnes âgées (≥ 65 ans). En règle générale, les concentrations plasmatiques maximales d'olmésartan ont été similaires chez le jeune adulte et la personne âgée. Une accumulation modeste mais statistiquement significative d'olmésartan a été observée chez les personnes âgées ayant reçu des doses répétées. L'aire sous la courbe de concentration (ASC) de l'olmésartan à l'état d'équilibre était 33 % plus importante chez les patients âgés, ce qui correspond à une réduction d'environ 30 % de la clairance rénale (CL_R). Cependant, on ignore la pertinence de ces résultats du point de vue clinique.

Sexe : Des différences mineures ont été observées entre les hommes et les femmes sur le plan de la pharmacocinétique de l'olmésartan. L'ASC et la C_{max} ont été de 10 à 15 % plus élevées chez les femmes que chez les hommes.

Race : L'effet antihypertenseur de l'olmésartan est moins marqué chez les patients de race noire (population présentant généralement de faibles taux de rénine), à l'instar de ce qui a été observé par suite de l'administration d'autres IECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et de bêta-bloquants chez cette population.

Insuffisance hépatique : Une augmentation de l'ASC_{0-∞} et de la C_{max} a été observée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, comparativement aux patients des groupes témoins; l'augmentation de l'ASC était d'environ 60 %.

Insuffisance rénale : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, les concentrations sériques d'olmésartan étaient élevées, comparativement aux sujets présentant une fonction rénale normale. Suivant l'administration de doses répétées, l'ASC était environ 3 fois plus importante chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 20 mL/min). La pharmacocinétique de l'olmésartan chez les patients hémodialysés n'a pas été étudiée.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver à une température comprise entre 15 et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

FORME POSOLOGIQUE : OLMETEC (olmésartan médoxomil) est offert en comprimés pelliculés.

COMPOSITION : OLMETEC contient 5 mg (comprimé jaune, rond), 20 mg (comprimé blanc, rond) ou 40 mg (comprimé blanc, ovale) d'olmésartan médoxomil. Les ingrédients non médicinaux d'OLMETEC sont les suivants : hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, hydroxypropylcellulose à faible degré de substitution, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune (comprimés à 5 mg seulement). Les comprimés à 5, 20 et 40 mg portent respectivement l'inscription C12, C14 et C15 sur une de leurs faces.

CONDITIONNEMENT :

Comprimés à 5 mg : 30 comprimés par flacon.

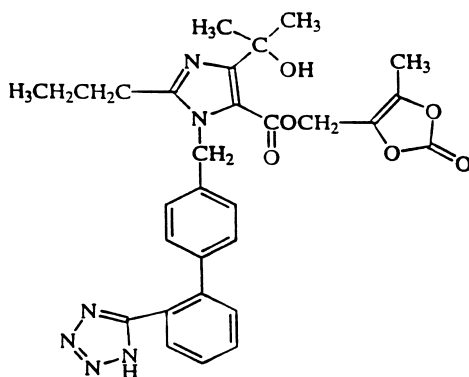
Comprimés à 20 mg ou à 40 mg : plaquettes alvéolées de 7 comprimés (4 plaquettes/boîte).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	olmésartan médoxomil
Nom chimique :	4-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)-2-propyl-1-{4-[2-(1H-tétrazol-5-yl)phényl]benzyl}imidazole-5-carboxylate de (5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)méthyle
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{29}H_{30}N_6O_6$ 558,59
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	L'olmésartan médoxomil est une poudre de couleur blanche à blanc jaunâtre. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau et très peu soluble dans le méthanol.
-------------------------------	---

La constante de dissociation (pKa) de l'olmésartan médoxomil, déterminée par une technique utilisant les rayons UV, est de 4,3 lorsqu'elle est mesurée à 20 °C dans une solution tampon Britton Robinson (I = 0,5).

ÉTUDES CLINIQUES

Données démographiques et protocole d'étude

Les effets antihypertenseurs d'OLMETEC (olmésartan médoxomil) ont été démontrés dans le cadre de 7 études à double insu, contrôlées par placebo et en mode parallèle au cours desquelles des doses de 2,5 à 80 mg ont été administrées durant une période de 6 à 12 semaines. Au total, 548 patients ont reçu un placebo et 2 145 patients ont reçu OLMETEC. Le pourcentage de patients traités avec OLMETEC dans chacun des groupes de dosage était de 13,1 % (groupe recevant 2,5 mg); 27,9 % (groupe recevant 5 mg); 20,8 % (groupe recevant 10 mg); 20,3 % (groupe recevant 20 mg); 9,1 % (groupe recevant 40 mg) et 8,8 % (groupe recevant 80 mg). Dans le groupe placebo, 56,8 % des patients étaient de sexe masculin et 43,2 % de sexe féminin, alors que dans l'ensemble des groupes recevant le traitement par OLMETEC, 51,9 % étaient de sexe masculin et 48,1 % de sexe féminin. Dans le groupe placebo et l'ensemble des groupes recevant le traitement par OLMETEC, 88,5 % et 91,1 % des patients, respectivement, étaient de race blanche. L'âge moyen des patients était de 55,2 ans dans le groupe placebo et de 55,7 ans dans l'ensemble des groupes recevant le traitement par OLMETEC. Environ 80 % des patients étaient âgés de moins de 65 ans et environ 20 % étaient âgés de 65 ans ou plus.

Résultats d'étude

En tout, 2 693 patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée ont participé aux études contrôlées par placebo. Le paramètre d'efficacité principal était la variation par rapport aux valeurs initiales du creux de la tension artérielle diastolique (TAD) en position assise aux moments préétablis de l'évaluation (semaine 6, semaine 8 ou semaine 12). La prise quotidienne d'OLMETEC a été associée à une diminution de la tension artérielle systolique et diastolique. La réponse des patients s'est révélée proportionnelle à la dose administrée. Une dose d'olmésartan médoxomil de 20 mg/jour a permis de réduire le creux de la tension artérielle systolique et diastolique en position assise après correction par rapport au placebo d'environ 10 et 6 mmHg, respectivement ($p < 0,001$), alors qu'une dose de 40 mg/jour a entraîné une réduction additionnelle de 12/7 mmHg ($p < 0,001$), comparativement au placebo. Les doses d'olmésartan médoxomil supérieures à 40 mg ont eu très peu d'effet supplémentaire sur la tension artérielle. Le délai d'action de l'effet antihypertenseur a été d'une semaine, et cet effet était largement manifeste après deux semaines. La prise quotidienne d'OLMETEC a permis de maintenir l'effet antihypertenseur durant 24 heures et a été associée à des rapports creux-pic entre 60 et 80 % pour ce qui est de l'effet sur la tension systolique et la tension diastolique.

L'effet antihypertenseur de l'olmésartan médoxomil, associé ou non à l'hydrochlorothiazide, a été maintenu chez les patients traités durant une période pouvant atteindre 1 an. Aucun signe de tachyphylaxie n'a été observé au cours du traitement à long terme par OLMETEC et aucun effet rebond n'a été signalé suivant l'interruption abrupte du traitement à l'olmésartan médoxomil après un an de traitement.

L'effet antihypertenseur et l'innocuité d'OLMETEC étaient similaires chez l'homme et chez la femme, d'une part, et chez les patients âgés de moins de 65 ans ou de plus de 65 ans, d'autre part. L'effet antihypertenseur de l'olmésartan est moins marqué chez les patients de race noire (population présentant généralement de faibles taux de rénine), à l'instar de ce qui a été observé par suite de l'administration d'autres IECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et de bêta-bloquants chez cette population.

L'ajout d'hydrochlorothiazide a entraîné une baisse de la tension artérielle plus grande que celle causée par chaque composante séparément.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Les résultats des études pharmacologiques, cliniques ou non, révèlent que l'olmésartan, forme active de l'olmésartan médoxomil, est un antagoniste des récepteurs de l'AII qui se lie de façon sélective et compétitive aux récepteurs AT₁ et de façon négligeable aux récepteurs AT₂. L'olmésartan s'est révélé un antagoniste puissant des récepteurs de l'AII, et son effet a été de longue durée chez l'humain comme chez l'animal.

L'effet antihypertenseur de l'olmésartan dépend de l'activité du système rénine-angiotensine, tel que révélé par son efficacité dans le traitement de l'hypertension chez différents modèles d'animaux. Chez le rat, l'olmésartan s'est révélé plus efficace pour traiter les rats atteints d'hypertension rénale, suivi de ceux atteints d'hypertension spontanée, des rats normotendus et des rats atteints d'hypertension DOCA (acétate de désoxycorticostérone)-sel. L'olmésartan a également réduit la tension artérielle de façon significative chez les beagles atteints d'hypertension artérielle de type Goldblatt. L'effet antihypertenseur est proportionnel à la dose administrée et sa durée d'action est longue. Selon les études hémodynamiques menées sur l'olmésartan médoxomil, il semble que l'effet antihypertenseur de cette substance soit attribuable à la dilatation des vaisseaux sanguins dans l'ensemble de l'organisme. Cependant, l'olmésartan médoxomil n'a aucune incidence sur le débit sanguin dans les principaux organes, sauf les reins, où il est accru de façon marquée. Les études ont également révélé que l'olmésartan a amélioré la néphropathie causée par l'hypertension et le diabète chez différents modèles de rats.

Des études pharmacologiques générales ont, pour leur part, révélé que l'olmésartan a peu d'effet sur un éventail de systèmes physiologiques, sauf les effets prévus compte tenu de son activité pharmacologique. Par conséquent, il est attendu que le profil d'effets indésirables de l'olmésartan serait minime suivant l'administration de doses pharmacologiques.

L'effet inhibiteur de l'olmésartan sur la réponse vasopressive de l'AII chez le rat est indépendant du métabolisme par le système cytochrome P450.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

L'olmésartan médoxomil a une faible toxicité orale aiguë chez la souris, le rat et le chien. Des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg ont été administrées à des rats et à des souris, et des doses allant jusqu'à 1 500 mg/kg ont été administrées à des chiens sans entraîner de signes cliniques ou de mortalité. Des études de toxicité intraveineuse ont été effectuées sur l'olmésartan, le métabolite actif, chez des souris et des rats. Des signes cliniques graves ont été observés à toutes les doses administrées aux souris ($\geq 1\ 700$ mg/kg) et aux rats ($\geq 1\ 400$ mg/kg), un effet léthal s'étant manifesté à des doses $\geq 1\ 850$ mg/kg chez les souris et $\geq 1\ 550$ mg/kg chez les rats.

Toxicité à long terme

Des études sur la toxicité de doses répétées d'olmésartan médoxomil administrées par voie orale ont été menées chez la souris, le rat et le chien. Des études ont évalué des doses répétées

(14 jours) d'olmésartan (le métabolite actif) administrées par voie intraveineuse à des rats et des chiens. Ces études ont révélé que l'olmésartan médoxomil était bien toléré par la souris à des doses allant jusqu'à 4 000 mg/kg/jour (90 jours), par le rat à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour (6 mois) et par le chien à des doses allant jusqu'à 160 mg/kg/jour (12 mois). Aucune manifestation clinique liée au traitement n'a été observée à ces concentrations. Des effets clinicopathologiques graves associés à une urémie ont nécessité la nécropsie précoce d'un chien qui avait reçu une dose de 500 mg/kg (étude de 90 jours).

On a signalé des effets sur les paramètres hématologiques (diminution de la numération globulaire des hématies, de l'hémoglobine, de l'hématocrite, du temps de prothrombine, du temps de céphaline activée) chez les rongeurs, des changements des paramètres de chimie clinique (augmentation de l'azote uréique sanguin et de la créatinine) chez les rongeurs et les chiens et des observations à l'examen histopathologique dans les reins des rongeurs et des chiens. Dans les reins, l'hypertrophie et l'hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire, accompagnées d'une augmentation des granules cytoplasmiques, sont considérées comme attribuables aux effets pharmacologiques de l'olmésartan sur le système rénine-angiotensine. À des doses élevées, une régénération tubulaire rénale a été observée chez des rats et des chiens, et une augmentation progressive de la neuropathie chronique a été observée chez les rats.

La diminution du poids du cœur observée chez la souris et le rat était attribuable à la réduction de la charge musculaire cardiaque consécutive à la diminution de la tension artérielle.

Une solution saline donnée à la place de l'eau aux rats traités à l'olmésartan médoxomil a atténué ou éliminé les effets observés.

Les données issues des études portant sur l'administration intraveineuse d'olmésartan durant 14 jours chez le rat et le chien sont conformes aux résultats susmentionnés associés à l'administration orale.

Mutagénicité

L'olmésartan médoxomil et l'olmésartan ont tous deux donné des résultats négatifs dans une épreuve *in vitro* sur la transformation des cellules embryonnaires du hamster syrien et n'ont fourni aucune donnée démontrant une toxicité génétique dans le cadre du test d'Ames (mutagénicité bactérienne). Cependant, ces deux molécules ont été associées à l'induction d'anomalies chromosomiques *in vitro* dans des cellules cultivées (poumon de hamster chinois) et ont donné des résultats positifs pour les mutations de la thymidine kinase, telles que révélées dans le cadre d'une étude *in vitro* sur lymphome de souris. Dans le cadre d'études *in vivo*, l'administration de doses d'olmésartan médoxomil n'a pas été associée à des mutations dans les intestins et les reins de souris transgéniques, à la clastogénicité dans la moelle osseuse de la souris (épreuve du micronoyau), à la réparation de l'ADN dans la synthèse non programmée de l'ADN (UDS) ni à la fragmentation de l'ADN dans le test comète, à des doses orales allant jusqu'à 2 000 mg/kg.

Carcinogénicité

Les études d'oncogénicité ont révélé que l'administration de doses d'olmésartan médoxomil atteignant 2 000 mg/kg/jour durant 2 ans n'était pas carcinogène chez le rat (environ équivalent à 480 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, soit 40 mg/jour sur une base de mg/m²).

Une étude d'oncogénicité de 26 semaines menée chez la souris transgénique C57BL/6 TacfBR-[KO] N5 p53(+/-) traitée à l'olmésartan médoxomil à des doses atteignant 1 000 mg/kg/jour (environ 120 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) n'a révélé aucun potentiel carcinogène.

Études sur la reproduction

L'administration de doses d'olmésartan médoxomil atteignant 1 000 mg/kg/jour (240 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats. Aucun effet tératogène, ni aucun effet significatif sur le nombre de corps jaune, de cellules implantées ou de fœtus morts/vivants n'ont été observés chez les rats recevant des doses atteignant 1 000 mg/kg/jour ou chez les lapins recevant des doses atteignant 1 mg/kg/jour. Selon les études de toxicité périnatale/postnatale menées chez le rat, le niveau sans effet nocif observé pour ce qui est des effets de la toxicité sur le développement est de 0,3 mg/kg/jour d'olmésartan médoxomil.

BIBLIOGRAPHIE

Ball KJ, Williams PA, Stumpe KO. Relative efficacy of an angiotensin II antagonist compared with other antihypertensive agents. Olmesartan medoxomil versus antihypertensives, *J Hypertens* 2001;19(suppl 1):S49-56.

Chrysant SG, Marbury TC, Silfani TN. Use of 24-h ambulatory blood pressure monitoring to assess blood pressure control: A comparison of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate. *Blood Pressure Monitoring* 2006;11:135-141.

Chrysant SG, Marbury TC, Robinson TD. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil compared with amlodipine for mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 2003;17(6):425-32.

Chrysant SG, Weber MA, Wang A, Hinman DJ. Evaluation of antihypertensive therapy with the combination of olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide. *Am J Hypertens* 2004;17(3):252-259.

MacFadyen RJ, Reid JL. Angiotensin receptor antagonists as a treatment for hypertension. *J Hypertens* 1994;12:1333-1338.

Neutel JM. Clinical studies of CS-866, the newest angiotensin II receptor antagonist. *Am J Cardiol* 2001; 87(8A):37C-43C.

Neutel JM, Elliott WJ, Izzo JL, Chen CL, Masonson HN. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil, a new angiotensin II receptor antagonist, as assessed by ambulatory blood pressure measurements. *J Clin Hypertens* 2002;4(5):325-31.

Neutel JM, Smith DH, Silfani TN, Lee Y, Weber MA. Effects of a structured treatment algorithm on blood pressure goal rates in both stage 1 and stage 2 hypertension. *J. Human Hypertension* 2006;255-62.

Neutel JM, Smith DH, Weber MA, Wang AC, Masonson HN. Use of an olmesartan medoxomil-based treatment algorithm for hypertension control. *J Clin Hypertens* 2004;6(4):168-74.

Oparil S, Silfani TN, Walker JF. Role of angiotensin receptor blockers as monotherapy in reaching blood pressure goals. *Am J Hypertens* 2005;18:287-294.

Resnick LM, Catanzaro D, Sealey JE, Laragh JH. Acute vascular effects of the angiotensin II receptor antagonist olmesartan in normal subjects: relation to the renin-aldosterone system. *Am J Hypertens* 2004;17(3):203-8.

Van W Miegheem. A multi-centre, double-blind, efficacy, tolerability and safety study of the oral angiotensin II-antagonist olmesartan medoxomil versus atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Hypertens* 2001;19(suppl 2):174.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **OLMETEC**[®]
(olmésartan médoxomil)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'OLMETEC et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'OLMETEC. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

OLMETEC est utilisé pour faire baisser la tension artérielle.

Une tension artérielle élevée fait travailler plus fort (surcharge) le cœur et les artères. Si cet état persiste pendant une longue période, cela pourrait endommager les vaisseaux sanguins du cerveau, du cœur et des reins et éventuellement entraîner un accident vasculaire cérébral ou une insuffisance cardiaque ou rénale. Une tension artérielle élevée augmente aussi le risque de crise cardiaque. Le fait d'abaisser votre tension artérielle réduit le risque d'apparition de ces affections.

Les effets de ce médicament

OLMETEC contient de l'olmésartan médoxomil. Cette substance inhibe l'action vasoconstrictrice (rétrécissement des vaisseaux sanguins) de l'angiotensine II, hormone produite par l'organisme. OLMETEC fait baisser la tension artérielle en bloquant l'activité de l'angiotensine II, ce qui a un effet relaxant sur les vaisseaux sanguins et fait baisser la tension artérielle.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

OLMETEC ne doit pas être utilisé chez :

- les femmes enceintes et celles qui prévoient le devenir. Si c'est le cas, consultez votre médecin dès que possible;
- les femmes qui allaitent;
- les personnes allergiques à l'olmésartan médoxomil ou à toute autre composante du produit.

OLMETEC n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans).

L'ingrédient médicinal

Olmésartan médoxomil

Les ingrédients non médicinaux

Hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, hydroxypropylcellulose à faible degré de substitution, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune (comprimés à 5 mg seulement).

Les formes posologiques

Comprimé pelliculé : 5 mg (jaune, rond), 20 mg (blanc, rond), 40 mg (blanc, ovale).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

OLMETEC ne doit pas être utilisé durant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant votre traitement par OLMETEC, cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser OLMETEC si :

- Vous effectuez des tâches qui pourraient nécessiter une attention particulière (par exemple, conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines dangereuses). Vous devez éviter d'effectuer ces tâches jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez au médicament.
- Vous prenez d'autres médicaments pour maîtriser votre tension artérielle.
- Vous prenez d'autres médicaments, y compris des produits en vente libre ou à base d'herbes médicinales.
- Vous avez récemment souffert de diarrhée ou de vomissements excessifs.
- Vous êtes atteint(e) d'une maladie du foie ou des reins.
- Vous êtes enceinte ou vous allaitez.
- Vous êtes allergique à ce médicament, à l'un de ses ingrédients ou à une composante de son contenant.

Des réactions allergiques peuvent survenir chez les patients traités avec OLMETEC.

Si vous prenez OLMETEC avec des médicaments utilisés pour réduire la douleur et l'enflure (anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] ou inhibiteurs de la COX-2), vous pourriez observer les effets suivants :

- diminution de la fonction rénale ou insuffisance rénale d'apparition subite. Communiquez immédiatement avec votre médecin ou les services d'urgence d'un hôpital si vous observez une réduction dans la quantité d'urine que vous produisez ou si vous présentez les symptômes suivants : enflure généralisée, faiblesse, essoufflement, pouls irrégulier, perte d'appétit, léthargie et fatigue.
- diminution de la capacité d'OLMETEC à réduire votre tension artérielle. Cela signifie qu'OLMETEC n'est peut-être plus en mesure d'abaisser votre tension artérielle comme il le devrait. Le cas échéant, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

La prise d'OLMETEC pendant la grossesse peut nuire à la santé de votre bébé et même causer son décès. Ce médicament ne doit pas être utilisé durant la grossesse. Si vous prévoyez devenir enceinte durant votre traitement par OLMETEC, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Il se peut qu'OLMETEC passe dans le lait maternel. Vous devriez consulter votre médecin pour savoir si vous pouvez prendre OLMETEC pendant que vous allaitez.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme pour la plupart des médicaments, des interactions médicamenteuses avec OLMETEC sont possibles. Par conséquent, il faut éviter de prendre d'autres médicaments, incluant des médicaments d'ordonnance ou en vente libre, en même temps qu'OLMETEC sans avoir préalablement consulté son médecin ou son pharmacien.

Parmi les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec OLMETEC, on trouve :

- Les médicaments servant à faire baisser la tension artérielle, y compris les diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau).
- Les diurétiques d'épargne potassique (les suppléments de potassium ou les substituts du sel contenant du potassium).
- Les sels de lithium.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou les inhibiteurs de la COX-2, soit des médicaments utilisés pour réduire la douleur et l'enflure.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle

La dose initiale recommandée est de un comprimé à 20 mg une fois par jour. Si votre tension artérielle n'est pas bien maîtrisée, votre médecin peut augmenter la dose à 40 mg et(ou) décider d'ajouter un autre médicament (p. ex., un diurétique thiazidique).

OLMETEC peut être pris avec ou sans nourriture.

Dose excessive

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée

Il est important de prendre OLMETEC tous les jours, tel que prescrit. Toutefois, si vous oubliez de prendre une dose, conformez-vous à votre horaire de prise habituel : n'ajoutez pas une dose pour remplacer celle que vous avez oubliée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Tous les médicaments peuvent avoir des effets inattendus ou indésirables, appelés effets secondaires. Bien que la plupart des patients ne présentent aucun effet indésirable pendant leur traitement par OLMETEC, certains peuvent avoir des étourdissements, des maux de tête, une bronchite, des douleurs au dos, une diarrhée ou une infection des voies respiratoires supérieures.

Signalez les symptômes ci-dessous ou tout autre effet inhabituel à votre médecin ou à votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptômes/effets	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez d'urgence des soins médicaux
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rares Insuffisance rénale d'apparition subite (réduction subite de la quantité d'urine ou absence d'urine, enflure généralisée, faiblesse, essoufflement, pouls irrégulier, perte d'appétit, léthargie et fatigue)			√
Très rares Réactions allergiques (éruptions cutanées, enflure des lèvres, du visage ou du cou, difficulté à respirer ou à parler)			√
Hypotension (étourdissements ou sensation de tête légère, et même évanouissements, peuvent survenir en raison d'une basse tension artérielle)			√
Urine foncée/brune		√	
Douleurs musculaires		√	
Bronchite (difficulté à respirer, faiblesse, forte fièvre, toux et fatigue)		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'OLMETEC, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à une température comprise entre 15 et 30 °C.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable suspecté lié à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- en ligne à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet
- par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345
- en remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
 - par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789, ou
 - par courrier : **Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701D
Ottawa, Ontario
K1A 0K9**

Des étiquettes prépayées, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices pour la déclaration des effets indésirables sont accessibles en ligne sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

ou à Merck Canada Inc. par l'un des deux moyens suivants :

- par téléphone (numéro sans frais) : 1-800-567-2594
- en remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
 - par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-496-9092, ou
 - par courrier : **Merck Canada Inc.
Pharmacovigilance
C.P. 1005
Pointe-Claire-Dorval, QC
H9R 4P8**

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Ni le Programme Canada Vigilance ni Merck ne fournissent de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Merck Canada Inc. au 1-800-567-2594.

Ce dépliant a été préparé par Merck Canada Inc.
Dernière révision : le 18 août 2011.

® Marque déposée de Daiichi Sankyo Company, Limited, utilisée sous licence.

©2011, Merck Canada Inc., filiale de Merck & Co., Inc.
Tous droits réservés.

