

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **OLMETEC PLUS**<sup>®</sup>

Olmésartan médoxomil et hydrochlorothiazide

Comprimés à 20 mg/12,5 mg, 40 mg/12,5 mg,  
et 40 mg/25 mg

Antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II – Diurétique

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

Date de rédaction :  
Le 16 août 2011

<sup>®</sup> Marque déposée de Daiichi Sankyo Company, Limited, utilisée sous licence.

Numéro de la demande : 147241

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE .....	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	18
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE .....	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	22
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>23</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	23
ÉTUDES CLINIQUES .....	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	26
TOXICOLOGIE .....	27
BIBLIOGRAPHIE.....	30
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>31</b>

# Pr **OLMETEC PLUS**<sup>®</sup>

Olmésartan médoxomil et hydrochlorothiazide

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Présentation et teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Comprimés à 20 mg/12,5 mg, 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg	hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose, hydroxypropylcellulose à faible degré de substitution, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, oxyde de fer rouge, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

OLMETEC PLUS est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée chez les patients pour qui le traitement associatif est approprié.

OLMETEC PLUS n'est pas indiqué comme traitement initial (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Selon les données cliniques publiées, aucune différence n'a été observée sur le plan de la réponse au traitement entre les patients âgés et leurs cadets, mais la sensibilité accrue de certaines personnes âgées est un facteur à ne pas négliger (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**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**.
- En raison du composant hydrochlorothiazide, OLMETEC PLUS (olmésartan médoxomil et hydrochlorothiazide) est contre-indiqué chez les patients atteints d'anurie et ceux qui présentent une hypersensibilité à d'autres substances dérivées des sulfamides.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

Lorsqu'ils sont utilisés pendant la grossesse, les antagonistes des récepteurs (AT<sub>1</sub>) de l'angiotensine (ARA) peuvent causer des lésions, voire la mort, chez le fœtus. Le traitement par OLMETEC PLUS (olmésartan médoxomil et hydrochlorothiazide) 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 PLUS. 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 décubitus dorsal et recevoir, au besoin, une perfusion de solution saline (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Une fois les déséquilibres sur le plan des électrolytes et des liquides rétablis, le traitement peut généralement être poursuivi sans difficulté. Une hypotension transitoire ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement.

**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.

### Fonction endocrinienne et métabolisme

L'évaluation périodique du taux sérique d'électrolytes s'impose à intervalles appropriés pour déceler d'éventuels déséquilibres. Tous les patients recevant un traitement au moyen de diurétiques thiazidiques doivent faire l'objet d'une surveillance pour déceler tout signe clinique de déséquilibre sur le plan des liquides ou des électrolytes : hyponatrémie, alcalose hypochlorémique et hypokaliémie. L'analyse des taux d'électrolytes dans le sérum et dans l'urine est importante dans les cas où les patients présentent des vomissements excessifs ou reçoivent une solution parentérale. Les signes et les symptômes de déséquilibre sur le plan des liquides ou des électrolytes, peu importe la cause, comprennent la sécheresse buccale, la soif, la faiblesse, la léthargie, la somnolence, l'agitation, la confusion, les convulsions, les douleurs et les crampes musculaires, la fatigue musculaire, l'hypotension, l'oligurie, la tachycardie et les troubles gastro-intestinaux comme la nausée et les vomissements.

Une hypokaliémie peut se manifester, surtout en cas de diurèse vive, de cirrhose grave ou de traitement prolongé.

Toute interférence avec la prise adéquate d'électrolytes par voie orale favorisera également une hypokaliémie. L'hypokaliémie peut causer de l'arythmie cardiaque et peut également être un facteur sensibilisant ou amplifiant de la réponse du cœur aux effets toxiques de la digitaline (p. ex., l'augmentation de l'irritabilité ventriculaire).

Bien que la carence en chlorure au cours du traitement au moyen de diurétiques thiazidiques soit généralement d'intensité légère et qu'elle ne nécessite pas de traitement précis, sauf dans des circonstances hors de l'ordinaire (entre autres dans les cas de maladie hépatique ou de néphropathie), le traitement substitutif du chlorure peut se révéler nécessaire dans le cadre du traitement de l'alcalose métabolique.

L'hyponatrémie par dilution peut survenir chez les patients qui présentent de l'œdème par temps chaud. Le traitement approprié consiste à restreindre la consommation d'eau plutôt que d'administrer du sel, sauf dans les rares cas où l'hyponatrémie est potentiellement mortelle. Dans les cas de déplétion sodée, la substitution est le traitement indiqué.

Les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion du magnésium dans l'urine, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie.

Certains patients traités aux diurétiques thiazidiques peuvent présenter une hyperuricémie ou une crise de goutte aiguë.

Une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides peut également être associée au traitement aux diurétiques thiazidiques.

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion du calcium dans l'urine. Ils peuvent également causer de légères élévations intermittentes du calcium sérique chez les patients pour qui un trouble du métabolisme du calcium n'est pas connu. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie cachée. Le traitement aux diurétiques thiazidiques doit être interrompu avant la réalisation des analyses de la fonction parathyroïdienne.

Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire les taux d'iode protéique (PBI) sans que des signes de trouble thyroïdien se manifestent.

La prise de diurétiques thiazidiques peut entraîner une hyperglycémie. Les besoins en insuline ou en hypoglycémifiants oraux des patients diabétiques peuvent être modifiés, et il est possible que des cas de diabète latent se manifestent au cours du traitement aux diurétiques thiazidiques.

### **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/12,5 mg par jour d'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide. 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**).

La prudence est de mise lorsqu'il s'agit de prescrire des diurétiques thiazidiques à des patients qui présentent une déficience de la fonction hépatique ou une maladie évolutive du foie puisqu'il suffit d'un déséquilibre mineur sur le plan des liquides et des électrolytes pour précipiter un coma hépatique.

### **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 traités à l'olmésartan médoxomil. 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 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.

Les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints de néphropathie grave. La prise de diurétiques thiazidiques par des patients atteints de néphropathie risque de précipiter la manifestation de l'azotémie. Des effets cumulés du médicament peuvent se manifester chez des patients présentant une fonction rénale altérée.

Si l'atteinte évolutive des reins devient manifeste, il convient d'interrompre ou de mettre définitivement fin au traitement diurétique.

### **Sensibilité/résistance**

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

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez des patients qui n'ont pas d'antécédents d'allergies ou d'asthme bronchique, mais elles sont davantage susceptibles de se manifester chez les patients qui en ont.

Les diurétiques thiazidiques ont été associés à l'exacerbation ou à l'activation du lupus érythémateux disséminé.

### **Myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé**

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut causer une réaction idiosyncrasique pouvant entraîner une myopie aiguë transitoire et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire d'apparition subite se manifestant généralement dans les heures ou les semaines suivant l'instauration du traitement. En l'absence de traitement, le glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte permanente de la vision. Le principal traitement consiste à cesser l'administration de l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Il est possible qu'un traitement médical ou chirurgical immédiat doive être envisagé si la pression intraoculaire ne peut être maîtrisée. Les facteurs de risque du glaucome aigu à angle fermé pourraient inclure notamment des antécédents d'allergie aux sulfamides ou aux pénicillines.

### **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 PLUS 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 l'état des nourrissons ayant été exposés *in utero* à un ARA pour déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie et 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.

Les diurétiques thiazidiques traversent la barrière placentaire et sont décelés dans le sang du cordon ombilical. L'emploi courant des diurétiques par les femmes enceintes autrement en bonne santé n'est pas recommandé; il expose la mère et le fœtus à des risques inutiles, y compris une jaunisse fœtale ou néonatale, une thrombocytopénie et possiblement à d'autres effets indésirables signalés chez les adultes.

#### Données chez l'animal

Aucun effet tératogène n'a été observé par suite de l'administration d'olmésartan médoxomil et d'hydrochlorothiazide dans un rapport de 1,6:1 à des souris enceintes à des doses orales atteignant 1 625 mg/kg/jour (122 fois la dose maximale recommandée chez l'humain sur une base de mg/m<sup>2</sup>) ou à des rates enceintes recevant des doses orales atteignant 1 625 mg/kg/jour (280 fois la dose maximale recommandée chez l'humain sur une base de mg/m<sup>2</sup>). Cependant, l'administration du médicament à raison de 1 625 mg/kg/jour (dose toxique, voire mortelle pour la mère) à des rates enceintes s'est traduit par une diminution significative du poids des fœtus, comparativement aux animaux du groupe témoin. Chez le rat, la dose à laquelle aucun effet toxique n'a été observé sur le plan du développement, soit 162,5 mg/kg/jour, est d'environ 28 fois la dose d'OLMETEC PLUS maximale recommandée chez l'humain sur une base de mg/m<sup>2</sup> (40 mg d'olmésartan médoxomil / 25 mg d'hydrochlorothiazide/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. Les diurétiques thiazidiques sont décelables dans le lait maternel chez l'humain. 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) :** L'expérience clinique rapportée n'a pas permis de révéler de différences en ce qui a trait à la réponse au traitement entre les patients âgés et leurs cadets; cependant, la sensibilité accrue de certaines personnes âgées est un facteur à ne pas négliger (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### Aperçu des effets indésirables

#### *Olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide*

L'innocuité de l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide a été évaluée chez 1 243 patients traités pour l'hypertension essentielle. Le traitement à l'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide a été bien toléré, l'incidence des événements indésirables étant comparable à celle du placebo. Ces événements étaient généralement d'intensité légère et transitoires, et ils n'étaient pas liés à la dose d'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide administrée.

Dans les études cliniques, la fréquence générale des événements indésirables n'était pas proportionnelle à la dose administrée. Les analyses portant sur le sexe, l'âge et la race des patients n'ont pas révélé de différence entre le groupe olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide et le

groupe placebo. Durant ces études, le traitement a dû être interrompu en raison des effets indésirables chez 2,0 % (25/1 243) des patients hypertendus recevant de l'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide et chez 2,0 % (7/342) des patients recevant un placebo. Les effets indésirables potentiellement graves suivants ont été signalés dans le cadre d'un traitement avec 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'une étude clinique contrôlée par placebo portant sur l'utilisation de l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide, les événements indésirables ci-dessous ont été signalés chez > 1 % des patients (Tableau 1).

**Tableau 1 : Effets indésirables<sup>a</sup> signalés chez > 1 % des patients dans le cadre d'une étude clinique contrôlée par placebo**

	<b>Total – placebo SEUL</b>	<b>Total – HCTZ SEUL</b>	<b>Total – olmésartan médoxomil SEUL</b>	<b>Total – olmésartan médoxomil + HCTZ</b>
	(n = 42)	(n = 88)	(n = 125)	(n = 247)
<b>Appareil Système Organe</b>				
<b>Termes du MedDRA</b>	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Troubles auditifs et labyrinthiques</b>				
Troubles auditifs	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	5 (2,0 %)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Nausée	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)	2 (1,6 %)	7 (2,8 %)
Douleurs abdominales	1 (2,4 %)	1 (1,1 %)	4 (3,2 %)	5 (2,0 %)
Dyspepsie	0 (0,0 %)	4 (4,5 %)	2 (1,6 %)	5 (2,0 %)
Diarrhée	1 (2,4 %)	2 (2,3 %)	4 (3,2 %)	4 (1,6 %)
Gastro-entérite	1 (2,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (1,2 %)
<b>Troubles généraux et troubles au site d'administration</b>				
Fatigue	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)	3 (2,4 %)	5 (2,0 %)
Syndrome pseudo-grippal	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)	1 (0,8 %)	3 (1,2 %)
<b>Troubles du système immunitaire</b>				
Hypersensibilité	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)	1 (0,8 %)	3 (1,2 %)
<b>Infections et infestations</b>				
Infection des voies respiratoires supérieures	0 (0,0 %)	6 (6,8 %)	8 (6,4 %)	16 (6,5 %)
Infections des voies urinaires	1 (2,4 %)	1 (1,1 %)	1 (0,8 %)	8 (3,2 %)
Pharyngite	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)	1 (0,8 %)	4 (1,6 %)
Rhinite	2 (4,8 %)	0 (0,0 %)	3 (2,4 %)	4 (1,6 %)
Sinusite	1 (2,4 %)	2 (2,3 %)	3 (2,4 %)	3 (1,2 %)
<b>Lésion, empoisonnement et complication liée à une intervention</b>				
Lésion	0 (0,0 %)	3 (3,4 %)	1 (0,8 %)	6 (2,4 %)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Hyperuricémie	1 (2,4 %)	2 (2,3 %)	0 (0,0 %)	10 (4,0 %)
Hyperglycémie	1 (2,4 %)	2 (2,3 %)	0 (0,0 %)	5 (2,0 %)
Hyperlipémie	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)	1 (0,8 %)	4 (1,6 %)
Augmentation de l'azote uréique du sang	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	4 (1,6 %)
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et affections du tissu conjonctif</b>				
Dorsalgie	1 (2,4 %)	2 (2,3 %)	3 (2,4 %)	5 (2,0 %)
Myalgie	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)	4 (3,2 %)	5 (2,0 %)
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Étourdissements	1 (2,4 %)	7 (8,0 %)	1 (0,8 %)	23 (9,3 %)
Céphalée	3 (7,1 %)	4 (4,5 %)	11 (8,8 %)	13 (5,3 %)

**Tableau 1 : Effets indésirables<sup>a</sup> signalés chez > 1 % des patients dans le cadre d'une étude clinique contrôlée par placebo**

	<b>Total – placebo SEUL</b>	<b>Total – HCTZ SEUL</b>	<b>Total – olmésartan médoxomil SEUL</b>	<b>Total – olmésartan médoxomil + HCTZ</b>
	(n = 42)	(n = 88)	(n = 125)	(n = 247)
<b>Appareil Système Organe</b>				
<b>Termes du MedDRA</b>	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>				
Hématurie	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	6 (2,4 %)
Pyurie	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)	1 (0,8 %)	4 (1,6 %)
Résultats anormaux aux analyses d'urine	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	4 (1,6 %)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Toux	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (1,6 %)	5 (2,0 %)
<b>Troubles vasculaires</b>				
Hypotension	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (1,2 %)

<sup>a</sup> Événements indésirables signalés chez > 1 % des patients du groupe olmésartan médoxomil + HCTZ

Voici les autres événements indésirables dont l'incidence est supérieure à 1,0 %, qu'ils soient ou non associés au traitement, signalés chez plus que 1 200 patients hypertendus recevant l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide dans le cadre des études cliniques contrôlées ou menées au su.

Troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales, dyspepsie, diarrhée.

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

Infections et infestations : gastro-entérite.

Investigations : hausse des taux d'alanine aminotransférase, d'aspartate aminotransférase, de créatine phosphokinase et de gammaglutamyltransférase.

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

Troubles du système nerveux : vertige.

Troubles rénaux et urinaires : hématurie.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux.

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

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

Des cas d'œdème du visage ont été signalés chez 2/1 243 patients traités à l'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide. Des 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 des paramètres de laboratoire standards ont été rarement associées à l'administration de l'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide.

*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 = 42)	HCTZ (n = 88)	Olmésartan médoxomil (n = 125)	Olmésartan médoxomil + HCTZ (n = 247)
Augmentation du taux de CPK	2 (4,8 %)	2 (2,3 %)	3 (2,4 %)	4 (1,6 %)
Augmentation du taux de $\gamma$ GT	1 (2,4 %)	1 (1,1 %)	3 (2,4 %)	3 (1,2 %)
Augmentation du taux d'ALT	2 (4,8 %)	1 (1,1 %)	3 (2,4 %)	3 (1,2 %)
Augmentation du taux d'AST	1 (2,4 %)	1 (1,1 %)	3 (2,4 %)	3 (1,2 %)

*Créatinine et azote uréique du sang :* Des augmentations de la créatinine sérique et de l'azote uréique du sang supérieures à 50 % ont été signalées chez 1,3 % des patients. Dans le cadre des études cliniques sur l'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide, aucun patient n'a dû interrompre son traitement en raison de l'augmentation de l'azote uréique du sang ou de la créatinine.

*Hémoglobine et hémocrite :* Une diminution des taux d'hémoglobine et d'hématocrite supérieure à 20 % a été observée chez 0,0 % et chez 0,4 % (un patient), respectivement, des patients traités à l'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide, comparativement à 0,0 % et 0,0 %, respectivement, chez les patients du groupe placebo. Aucun patient n'a dû interrompre son traitement en raison d'une anémie.

### **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, augmentation 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**

#### **Olmésartan médoxomil – hydrochlorothiazide**

*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.

L'administration d'un anti-inflammatoire non stéroïdien peut réduire les effets diurétique, natriurétique et antihypertensif des diurétiques de l'anse, des diurétiques d'épargne potassique et des diurétiques thiazidiques. Par conséquent, les patients qui prennent OLMETEC PLUS en concomitance avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déterminer si l'effet diurétique escompté est obtenu.

### **Olmésartan médoxomil**

#### *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 de l'olmésartan. On peut réduire au minimum le risque d'hypotension symptomatique lié à l'utilisation d'olmésartan 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.

#### *Warfarine*

L'administration concomitante d'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'olmésartan médoxomil 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'anti-acides [Al(OH)<sub>3</sub>/Mg(OH)<sub>2</sub>].

#### *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 métabolisent ces enzymes, ou encore, avec les médicaments qui entraînent leur production ne sont pas à prévoir.

## **Hydrochlorothiazide**

Les médicaments ci-dessous peuvent interagir avec les diurétiques thiazidiques.

### *Agents augmentant le taux de potassium sérique*

La prise concomitante de diurétiques d'épargne potassique (p. ex., la spironolactone, le triamterène et l'amiloride), de suppléments de potassium ou les substituts de sel contenant du potassium pourraient entraîner une augmentation du potassium sérique.

Puisque l'olmésartan réduit la production d'aldostérone, il faut administrer les diurétiques d'épargne potassique et les suppléments de potassium uniquement dans les cas d'hypokaliémie documentés et avec des suivis fréquents du taux sérique de potassium dès l'instauration du traitement à l'olmésartan médoxomil chez ces patients. Les substituts de sel contenant du potassium doivent également être utilisés avec prudence. La prise concomitante de diurétiques thiazidiques peut atténuer les éventuels effets de l'olmésartan sur le potassium sérique.

### *Alcool, barbituriques et narcotiques*

Il se peut que les cas d'hypotension orthostatique soient aggravés.

### *Médicaments antidiabétiques (agents oraux et insuline)*

En raison du risque d'hyperglycémie chez les patients qui prennent des diurétiques thiazidiques, il se peut qu'un ajustement posologique de l'antidiabétique soit nécessaire.

### *Cholestyramine et résines de colestipol*

L'absorption de l'hydrochlorothiazide est altérée en présence de résines échangeuses d'anions. Il suffit d'une seule dose de cholestyramine ou de résine de colestipol pour que les molécules se lient à l'hydrochlorothiazide et réduisent de 85 % et de 43 %, respectivement l'absorption de cette substance dans le tractus gastro-intestinal.

### *Corticostéroïdes, corticotrophine*

L'intensification de la déplétion des électrolytes, surtout l'hypokaliémie, peut survenir.

### *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.

### *Autres médicaments antihypertenseurs*

Il est possible d'observer un effet diurétique additif ou un effet anti-hypertenseur potentialisé.

### *Amines pressives (p. ex. la norépinéphrine)*

La prise de diurétiques peut réduire la réponse aux amines pressives, mais cet effet n'est pas suffisamment marqué pour exclure leur emploi.

*Myorelaxants, agents non polarisants (p. ex., la tubocurarine)*

Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la réponse aux myorelaxants.

### **Interactions médicament-aliment**

OLMETEC PLUS 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**

- OLMETEC PLUS (olmésartan médoxomil et hydrochlorothiazide) ne doit pas être utilisé comme traitement initial.
- La posologie doit être déterminée en fonction des besoins de chaque patient.
- Pour réduire le risque d'effets indésirables liés à la dose administrée, il est généralement recommandé d'amorcer le traitement associatif uniquement chez les patients qui n'ont pas obtenu les résultats escomptés en suivant la monothérapie.
- La posologie d'OLMETEC PLUS doit être établie en réglant séparément la posologie des deux composantes du médicament.

### **Dose recommandée et réglage de la posologie**

#### **Substitution du traitement**

Une fois l'état du patient stabilisé grâce à la prise des deux composantes du médicament, tel que décrit ci-dessous, le traitement par OLMETEC PLUS peut se substituer au schéma instauré, pourvu que les doses ayant permis de stabiliser le patient correspondent à celles de l'association fixe.

#### **Ajustement de la dose en fonction de l'effet clinique**

OLMETEC PLUS est offert en comprimés dosés à 20 mg/12,5 mg, 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg. Les patients dont la tension artérielle n'est pas maîtrisée de façon adéquate grâce à l'olmésartan médoxomil ou à l'hydrochlorothiazide pris seuls peuvent passer au traitement par OLMETEC PLUS à raison d'une prise par jour. La posologie doit être déterminée en fonction des besoins de chaque patient. Selon la réponse sur le plan de la tension artérielle, la posologie peut être ajustée à intervalles de 2 à 4 semaines.

L'effet antihypertenseur d'OLMETEC PLUS est proportionnel à la dose de ses deux composantes selon une gamme de teneurs comprises entre 10 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). La posologie d'OLMETEC PLUS est d'un comprimé une fois par jour. Il n'est pas recommandé de prendre plus d'un comprimé par jour.

**Personnes âgées :** En général, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (voir plus bas 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/25 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/12,5 mg d'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide 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 à modérée est de 20 mg/12,5 mg 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. Chez les patients présentant une déficience de la fonction rénale encore plus grave, des diurétiques de l'anse sont préférables aux diurétiques thiazidiques. Par conséquent, OLMETEC PLUS n'est pas recommandé chez ces patients.

Le traitement par OLMETEC PLUS 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 GARDES ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale**).

En règle générale, les effets indésirables (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**) de l'olmésartan médoxomil sont rares et indépendants de la dose administrée. Les effets indésirables de l'hydrochlorothiazide, pour leur part, sont essentiellement liés à la dose administrée (surtout l'hypokaliémie). Certains phénomènes indépendants de la dose administrée (p. ex., la pancréatite) sont associés à la prise d'hydrochlorothiazide. Les traitements fondés sur l'association d'olmésartan médoxomil et d'hydrochlorothiazide, peu importe la teneur, seront éventuellement accompagnés des deux types d'effets indésirables proportionnels à la dose administrée. Pour réduire le risque d'effets indésirables liés à la dose administrée, il est généralement recommandé d'amorcer le traitement associatif uniquement chez les patients qui n'ont pas obtenu les résultats escomptés en suivant la monothérapie.

### **Monothérapie à l'olmésartan médoxomil**

La dose de départ généralement recommandée d'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 faire passer la dose de départ 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. Il semble également que 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.

- **Personnes âgées :** En général, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (voir plus bas 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/12,5 mg d'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide 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 à 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 PLUS 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 une altération 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**).

Dans les cas où l'administration d'olmésartan médoxomil seul ne parvient pas à maîtriser la tension artérielle, l'hydrochlorothiazide peut être ajouté au traitement en commençant par des doses de 12,5 mg qui passeront ensuite à 25 mg 1 f.p.j.

L'hydrochlorothiazide est efficace à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg 1 f.p.j. Chez les patients qui prennent de l'hydrochlorothiazide, l'olmésartan médoxomil peut être ajouté au traitement à raison de 20 mg 1 f.p.j., dose qui passera à 40 mg chez les patients dont la tension artérielle n'est pas adéquatement maîtrisée. En cas d'administration de fortes doses d'hydrochlorothiazide en monothérapie, de déplétion du volume ou d'hyponatrémie, la prudence

est de mise lorsqu'il s'agit d'ajouter de l'olmésartan médoxomil au traitement ou de passer à OLMETEC PLUS puisque ces ajustements pourraient entraîner une diminution marquée de la tension artérielle (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale**). Avant d'ajouter l'olmésartan médoxomil au traitement, il convient de considérer la réduction de la dose d'hydrochlorothiazide à 12,5 mg.

### **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.

### **Olmésartan médoxomil**

Il existe peu de données sur le surdosage 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.

### **Hydrochlorothiazide**

Les signes et les symptômes de surdosage les plus courants chez l'humain sont ceux qui sont causés par la déplétion des électrolytes (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et la déshydratation consécutive à une diurèse excessive. Dans les cas où de la digitaline a été administrée en concomitance avec l'hydrochlorothiazide, l'hypokaliémie risque d'accentuer l'arythmie cardiaque. Le degré auquel l'hydrochlorothiazide est éliminé par hémodialyse n'a pas été établi.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

#### **Olmésartan médoxomil**

L'olmésartan médoxomil, qui est un promédicament, est hydrolysé en olmésartan durant son absorption dans le tractus gastro-intestinal.

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 AT<sub>1</sub> dans le muscle lisse vasculaire. Son activité ne dépend donc pas des voies de la synthèse de l'angiotensine II.

Les récepteurs AT<sub>2</sub> sont également présents dans un bon nombre de tissus, mais ils sont surtout connus pour le rôle qu'ils jouent dans l'homéostasie cardiovasculaire. L'affinité de l'olmésartan pour les récepteurs AT<sub>1</sub> est 12 500 fois plus forte que son affinité pour les récepteurs AT<sub>2</sub>.

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 rénine plasmatique et la hausse du taux d'angiotensine II qui en découlent ne parviennent pas à contrer l'effet de l'olmésartan sur la tension artérielle.

### **Hydrochlorothiazide**

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Les diurétiques thiazidiques agissent sur les mécanismes tubulo-rénaux de la réabsorption des électrolytes, ce qui augmente directement l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités à peu près équivalentes. De façon indirecte, l'activité diurétique de l'hydrochlorothiazide permet de réduire le volume du plasma, ce qui favorise l'activité de la rénine plasmatique, augmente la sécrétion d'aldostérone, accroît la perte de potassium par l'urine et diminue le potassium sérique. Le lien entre la rénine et l'aldostérone est médié par l'angiotensine II. Par conséquent, l'administration concomitante d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II a tendance à renverser la perte potassique associée à la prise de ces diurétiques.

Le mécanisme de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques n'est pas parfaitement élucidé.

### **Pharmacodynamie**

#### **Olmésartan médoxomil**

L'olmésartan médoxomil, administré à raison de 2,5 mg à 40 mg, inhibe l'effet vasopresseur obtenu avec une perfusion d'angiotensine II. La durée de l'effet inhibiteur est proportionnelle à la dose administrée. Par exemple, les doses d'olmésartan médoxomil > 40 mg donnent lieu à une inhibition > 90 %, 24 heures après l'administration.

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.

## **Hydrochlorothiazide**

La diurèse commence 2 heures après l'administration orale d'hydrochlorothiazide, atteint son sommet approximativement en 4 heures et dure environ de 6 à 12 heures.

## **Pharmacocinétique**

### **Absorption :**

#### **Olmésartan médoxomil**

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 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.

#### **Hydrochlorothiazide**

Le suivi des concentrations plasmatiques durant au moins 24 heures a révélé que la demi-vie plasmatique varie de 5,6 heures à 14,8 heures.

### **Distribution :**

#### **Olmésartan**

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.

#### **Hydrochlorothiazide**

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire, mais pas la barrière hémato-encéphalique, et cette substance est excrétée dans le lait maternel.

### **Métabolisme et excrétion :**

#### **Olmésartan médoxomil**

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 excrétée dans l'urine, le reste étant éliminé dans les matières fécales par l'intermédiaire de la bile.

### Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé, mais il est rapidement éliminé par les reins. Au moins 61 % de la dose orale est éliminée sous forme inchangée après 24 heures.

### **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 ( $\geq 65$  ans) :** La pharmacocinétique de l'olmésartan a fait l'objet d'études chez les personnes âgées ( $\geq 65$  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), conformément à ce qui a été observé par suite de l'administration d'autres IECA, d'antagonistes de récepteurs de l'angiotensine et de bêta-bloquants chez cette population.

**Insuffisance hépatique :** Une augmentation de l' $ASC_{0-\infty}$  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 PLUS (olmésartan médoxomil et hydrochlorothiazide) est offert en comprimés pelliculés.

COMPOSITION : OLMETEC PLUS est offert aux doses suivantes :

20 mg/12,5 mg : comprimé pelliculé jaune rougeâtre, rond, d'environ 8,5 mm de diamètre portant l'inscription C22 en creux sur l'une de ses faces. Chaque comprimé contient 20 mg d'olmésartan médoxomil et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

40 mg/12,5 mg : comprimé pelliculé jaune rougeâtre, de forme ovale mesurant environ 15 x 7 mm, portant l'inscription C23 en creux sur l'une de ses faces. Chaque comprimé contient 40 mg d'olmésartan médoxomil et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

40 mg/25 mg : comprimé pelliculé rose, de forme ovale mesurant environ 15 x 7 mm, portant l'inscription C25 en creux sur l'une de ses faces. Chaque comprimé contient 40 mg d'olmésartan médoxomil et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Chaque comprimé, toutes teneurs confondues, contient les ingrédients non médicinaux suivants : hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose, hydroxypropylcellulose de basse substitution, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, oxyde de fer rouge, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

CONDITIONNEMENT :

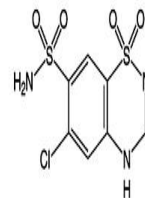
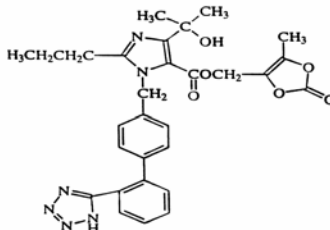
Comprimés à 20 mg/12,5 mg, 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg : plaquettes alvéolées de 7 comprimés (4 plaquettes/boîte).

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	Olmésartan médoxomil	Hydrochlorothiazide
Nom chimique :	1H-imidazole-5-acide carboxylique, 4-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)-2-propyl-1- {[2'-(1H-tétrazol-5-yl)[1,1'-biphényle]-4yl] méthyl} -(5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)méthyl ester	1,1-dioxyde de 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfamide
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> 558,6	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> 297,7
Formule développée :		



#### Propriétés physicochimiques :

- poudre de couleur blanche à blanc jaunâtre
- pratiquement insoluble dans l'eau et très peu soluble dans le méthanol

- poudre cristalline de couleur blanche ou blanc cassé
- légèrement soluble dans l'eau, mais très soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium.

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).

Les valeurs de pKa sont de 8,6 et de 9,9 (cotes de 7,9 et 9,2 selon le Dollery's Therapeutic Drugs)

## ÉTUDES CLINIQUES

### Données démographiques et protocole d'étude

Les effets antihypertenseurs de l'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide ont été démontrés dans le cadre d'études cliniques menées auprès de 1 230 des 2 757 patients atteints d'hypertension essentielle légère ou modérée, exposés à une association d'olmésartan médoxomil (2,5 mg à 40 mg) et d'hydrochlorothiazide (12,5 mg à 25 mg). Parmi ces études cliniques, on comptait une étude factorielle contrôlée par placebo (n = 502) menée auprès de patients légèrement ou modérément hypertendus traités au moyen d'associations d'olmésartan médoxomil (10 mg, 20 mg, 40 mg ou placebo) et d'hydrochlorothiazide (12,5 mg, 25 mg ou placebo) durant 8 semaines. À l'échelle des groupes de traitement, le pourcentage de patients de sexe masculin variait de 48,7 % à 65,9 %, et l'âge moyen variait de 49,9 à 54,7 ans. Au moins 58,1 % des participants, tous groupes de traitement confondus, étaient de race blanche, et la plupart des patients (au moins 76,1 %) étaient âgés de < 65 ans.

### Résultats d'étude

L'administration une fois par jour de 20 mg d'olmésartan médoxomil et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, de 40 mg d'olmésartan médoxomil et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide ou de 40 mg d'olmésartan médoxomil et de 25 mg d'hydrochlorothiazide a donné lieu à une réduction moyenne de l'ordre de 17/8 à 24/14 mm Hg des valeurs du creux de la tension artérielle systolique et diastolique (24 heures après l'administration) après correction par rapport au placebo. L'effet antihypertenseur de cette association médicamenteuse sur le creux de la tension artérielle était proportionnel à la teneur de chacune de ses composantes (voir le tableau ci-dessous). Aucun changement notable du creux de la fréquence cardiaque n'a été observé par suite de l'administration du traitement associatif dans le cadre de l'étude contrôlée par placebo.

**Tableau 2 : Modification de la tension artérielle systolique et diastolique en position assise (mm Hg) après correction des valeurs par rapport au placebo**

Dose d'HCTZ	Dose d'olmésartan médoxomil			
	0 mg	10 mg	20 mg	40 mg
0 mg	--	7/5	12/5	13/7
12,5 mg	5/1	17/8*	17/8*	16/10*
25 mg	14/5	19/11*	22/11*	24/14*

L'effet antihypertenseur s'est manifesté en moins d'une semaine et il avait presque atteint sa valeur maximale après quatre semaines de traitement. Les 6 associations médicamenteuses se sont révélées significativement plus efficaces que le placebo pour réduire la tension artérielle diastolique en position assise à la semaine 8 ( $p < 0,05$ ). La réduction de la tension artérielle diastolique en position assise après correction des valeurs par rapport au placebo était à peu près additive comme l'illustrent les valeurs suivantes : 5 mm Hg à 9 mm Hg pour 10 mg à 40 mg d'olmésartan médoxomil + 12,5 mg d'HCTZ et 9 mm Hg à 14 mm Hg pour 10 mg à 40 mg d'olmésartan médoxomil + 25 mg d'HCTZ, comparativement à 3 mm Hg à 6 mm Hg pour 10 mg à 40 mg d'olmésartan médoxomil en monothérapie et 2 mm Hg à 5 mm Hg pour 12,5 mg à 25 mg d'HCTZ en monothérapie.

Les résultats de l'analyse des variables liées au paramètre secondaire d'efficacité sur la tension artérielle systolique en position assise ont révélé que les 6 associations médicamenteuses composées d'olmésartan médoxomil et d'HCTZ ont eu des effets comparables à ceux observés sur la tension artérielle diastolique en position assise à la semaine 8. La réduction de la tension artérielle systolique était généralement plus prononcée que celle de la tension artérielle diastolique. La réduction de la tension artérielle systolique en position assise après correction des valeurs par rapport au placebo était à peu près additive comme l'illustrent les valeurs suivantes : 14 mm Hg à 17 mm Hg pour 10 mg à 40 mg d'olmésartan médoxomil + 12,5 mg d'HCTZ et 20 mm Hg à 24 mm Hg pour 10 mg à 40 mg d'olmésartan médoxomil + 25 mg d'HCTZ, comparativement à 7 mm Hg à 13 mm Hg pour 10 mg à 40 mg d'olmésartan médoxomil en monothérapie et 6 mm Hg à 14 mm Hg pour 12,5 mg à 25 mg d'HCTZ en monothérapie. Les résultats des analyses portant sur la tension artérielle diastolique et systolique en position debout étaient conformes aux résultats liés à la tension artérielle en position assise.

Les résultats de l'analyse du taux de réponse étaient conformes aux résultats des variations de la tension artérielle à la semaine 8 par rapport aux valeurs initiales. Le taux de patients ayant répondu au traitement a augmenté lorsque l'HCTZ était associée à l'olmésartan médoxomil et lorsque les doses d'olmésartan médoxomil et d'HCTZ étaient augmentées. Le taux de patients ayant répondu au traitement le plus élevé (92 %) a été attribué à l'association médicamenteuse dont la teneur des composantes était la plus élevée (40 mg d'olmésartan médoxomil + 25 mg d'HCTZ).

Le sexe des patients n'avait pas d'incidence sur l'effet antihypertenseur, mais il y avait trop peu de sujets pour déterminer les différences de taux de réponse entre les participants de différentes races, ou encore entre les participants âgés de plus de 65 ans et leurs cadets. L'effet antihypertenseur de l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide a été maintenu durant une période atteignant deux ans, tel qu'observé dans le cadre d'études cliniques à long terme. La réponse générale au traitement associatif s'est révélée similaire entre les patients de race noire et les autres dans le cadre de l'étude contrôlée par placebo.

Le traitement associant l'olmésartan médoxomil à raison de 10 mg, 20 mg ou 40 mg et l'hydrochlorothiazide à 12,5 mg ou à 25 mg a été bien toléré et s'est révélé statistiquement plus efficace que le placebo pour réduire la tension artérielle diastolique en position assise à la semaine 8. L'importance de la réduction de la tension artérielle a augmenté proportionnellement aux doses d'olmésartan médoxomil et d'HCTZ administrées. Aucun effet rebond n'a été signalé sur le plan de la tension artérielle diastolique en position assise suivant l'interruption du traitement associatif composé d'olmésartan médoxomil et d'HCTZ.

Dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III sur les soins de soutien, menée à double insu et contrôlée par placebo sur l'association d'olmésartan médoxomil à 20 mg et d'HCTZ à 12,5 mg ou à 25 mg chez des patients présentant une hypertension essentielle non maîtrisée par l'olmésartan en monothérapie, une réduction statistiquement significative de la TA diastolique diurne moyenne a été atteinte après 8 semaines de traitement associatif à raison de 25 mg d'HCTZ, résultats qui n'ont pas été obtenus par suite du traitement à raison de 12,5 mg d'HCTZ. Cependant, l'efficacité de la dose de 12,5 mg d'HCTZ a été démontrée dans huit autres études sur les soins de soutien.

Les études cliniques sur OLMETEC PLUS ne comprenaient pas suffisamment de sujets âgés de 65 ans ou plus pour déterminer si la réponse que présente cette population de patients est différente de celle de leurs cadets (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Pharmacologie chez l'animal**

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 AT<sub>1</sub> et de façon négligeable aux récepteurs AT<sub>2</sub>. 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 possible de prévoir que le profil d'effets indésirables de l'olmésartan serait minime suivant l'administration de doses pharmacologiques.

L'association de l'olmésartan médoxomil et de l'HCTZ (selon un rapport de 1:10 et 1:100) a permis une réduction plus marquée de la tension artérielle chez les rats présentant une hypertension spontanée que l'olmésartan médoxomil ou l'HCTZ administrés en monothérapie, ce qui signifie que l'association de ces deux substances a un effet additif sur la tension artérielle. L'activité de la rénine plasmatique a augmenté chez les animaux traités à l'olmésartan médoxomil ou à l'olmésartan médoxomil/HCTZ grâce à l'activité pharmacologique de l'olmésartan. Le volume urinaire et l'excrétion totale du sodium et du potassium ont augmenté chez les animaux traités à l'HCTZ ou à l'olmésartan médoxomil/HCTZ grâce à l'activité pharmacologique de l'HCTZ.

## 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 létal 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.

Parallèlement, l'association olmésartan médoxomil/HCTZ a eu des effets considérés comme secondaires à l'activité pharmacologique de l'olmésartan et de l'HCTZ sur les reins. Chez le rat, l'administration par voie orale de l'association olmésartan médoxomil/HCTZ durant 26 semaines a donné lieu à des altérations histopathologiques rénales qui se sont inscrites dans la gamme de

changements associés à la néphropathie évolutive chronique et à l'aggravation des altérations rénales chez le rat traitées au moyen de l'association olmésartan médoxomil/HCTZ. Le niveau sans effet nocif observé était de 16,25 mg/kg/jour chez le rat. Les résultats de l'étude de toxicité de 26 semaines sur l'administration orale du traitement menée chez le chien ont révélé que l'association olmésartan médoxomil/HCTZ a causé l'hypertrophie et l'éosinophilie du tubule rénal. Le niveau sans effet nocif observé de l'association olmésartan médoxomil/HCTZ était de 6,5 mg/kg/jour chez le mâle, en fonction des cas d'éosinophilie tubulaire associés à des doses  $\geq$  13 mg/kg/jour, et de 52 mg/kg/jour chez la femelle.

### **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.

L'administration de l'association olmésartan médoxomil/HCTZ à des concentrations atteignant 5 411 µg/plaque n'a été associée à aucune mutation génique mise en évidence dans le cadre de l'épreuve bactérienne *in vitro* ou de l'épreuve du micronoyau sur la moelle osseuse de la souris *in vivo* selon un rapport de 20:12,5 mg/kg, à des doses atteignant 3 144 mg/kg. Aucune synergie dans l'activité clastogène n'a été révélée entre l'olmésartan médoxomil et l'HCTZ administrés en association selon les rapports 40:12,5; 20:12,5; 10:12,5 µg/mL, dans le cadre de l'épreuve d'anomalies chromosomiques *in vitro* sur le poumon du hamster chinois.

### **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 480 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, soit 40 mg/jour sur une base de mg/m<sup>2</sup>).

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

### **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.

L'association olmésartan/HCTZ n'a eu aucun effet sur le développement embryo-fœtal chez la souris. Dans les études de toxicité embryo-fœtales menées chez les rats traités au moyen de l'association olmésartan médoxomil/HCTZ à raison de doses atteignant 1 625 mg/kg/jour, des retards de développement proportionnels au degré d'exposition de la mère ont été observés. Le niveau sans effet nocif observé pour ce qui est du retard de développement était de 162,5 mg/kg/jour. Aucune étude périnatale/postnatale n'a été menée sur l'association olmésartan médoxomil/HCTZ.

## **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, 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.

Giles T, Oparil S, Silfani T, et al. Comparison of increasing doses of olmesartan medoxomil, losartan potassium, and valsartan in patients with essential hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; 9(3):187-195.

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.

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.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Pr OLMETEC PLUS®

(olmésartan médoxomil et hydrochlorothiazide)

**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 PLUS 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 PLUS. 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 PLUS est utilisé pour faire baisser la tension artérielle lorsqu'un traitement par un seul médicament n'est pas efficace.

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 PLUS est une association de deux médicaments. L'olmésartan médoxomil inhibe l'action vasoconstrictrice (rétrécissement des vaisseaux sanguins) de l'angiotensine II, hormone produite par l'organisme. L'hydrochlorothiazide favorise la diurèse (le fait d'uriner). Par conséquent, il diminue la quantité d'eau qui se trouve dans l'organisme, ce qui est bénéfique pour les patients présentant une tension artérielle élevée.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas OLMETEC PLUS si :

- Vous êtes allergique à l'olmésartan médoxomil, à l'hydrochlorothiazide ou à tout autre ingrédient qui entre dans sa composition.
- Vous êtes allergique aux dérivés des sulfamides.
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Si c'est le cas, consultez votre médecin dès que possible.
- Vous allaitez.

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

Si vous n'êtes pas certain(e) de pouvoir entreprendre le traitement par OLMETEC PLUS, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

##### Les ingrédients médicinaux

Olmésartan médoxomil et hydrochlorothiazide

##### Les ingrédients non médicinaux importants

Hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose, hydroxypropylcellulose de basse substitution, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, oxyde de fer rouge, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

##### Les formes posologiques

Comprimé pelliculé : 20 mg/12,5 mg (jaune rougeâtre, rond), 40 mg/12,5 mg (jaune rougeâtre, ovale) ou 40 mg/25 mg (rose, ovale).

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### **Mises en garde et précautions importantes**

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

##### **Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser OLMETEC PLUS 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, de goutte, de diabète ou de lupus érythémateux, ou vous prenez déjà des diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau).
- Vous avez de la difficulté à uriner.
- Vous êtes allergique à la pénicilline ou aux dérivés des sulfamides.
- Vous devez subir une intervention chirurgicale, peu importe laquelle, et une anesthésie générale.
- 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 PLUS.

L'un des composants d'OLMETEC PLUS peut causer des troubles oculaires pouvant entraîner une perte de la vision. Les symptômes de troubles oculaires peuvent se manifester dans les heures et les semaines suivant le début du traitement avec OLMETEC PLUS. Si vous présentez les symptômes suivants, avisez immédiatement votre médecin :

- perte de la vision
- douleur oculaire

Si vous prenez OLMETEC PLUS 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 PLUS à réduire votre tension artérielle. Cela signifie qu'OLMETEC PLUS 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 PLUS 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 PLUS, communiquez immédiatement avec votre médecin.

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

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme pour la plupart des médicaments, des interactions médicamenteuses 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 PLUS sans avoir préalablement consulté son médecin ou son pharmacien. Parmi les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec OLMETEC PLUS, 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 (médicaments qui éliminent l'eau)
- Les suppléments de potassium ou les substituts du sel contenant du potassium
- Les sels de lithium

- Les agents antidiabétiques (insuline)
- Les résines qui réduisent les taux élevés de cholestérol
- Les corticostéroïdes
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou les inhibiteurs de la COX-2, soit des médicaments utilisés pour réduire la douleur et l'enflure
- Les sympathomimétiques
- Les anesthésiques
- Certains médicaments contre la douleur et l'arthrite
- Les dérivés du curare (relaxants musculaires)
- L'allopurinol (traitement de la goutte)
- L'amantadine
- Les médicaments cytotoxiques (traitement du cancer)
- Les anticholinergiques
- La cyclosporine
- La digoxine (médicament pour le cœur)

Évitez les boissons alcoolisées jusqu'à ce que vous ayez abordé la question avec votre médecin. La consommation d'alcool peut altérer la tension artérielle.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

La posologie doit être déterminée en fonction des besoins de chaque patient. OLMETEC PLUS ne doit pas être utilisé comme traitement initial.

### Dose habituelle

La dose généralement recommandée varie de 20/12,5 mg à 40/25 mg une fois par jour. Il faut prendre OLMETEC PLUS tous les jours en se conformant aux directives du médecin afin de maintenir la stabilité de la tension artérielle.

OLMETEC PLUS 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 PLUS 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 PLUS, certains peuvent présenter

des étourdissements, des maux de tête, des nausées, de la fatigue et des infections 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	
Peu fréquents	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)			√
	Bronchite (difficulté à respirer, faiblesse, forte fièvre, toux et fatigue)		√	
	Troubles oculaires pouvant entraîner une perte de la vision (diminution de la vision, douleur oculaire)		√	
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)			√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'OLMETEC PLUS, 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 SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné 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](http://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<sup>MC</sup> Canada à l'adresse [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://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 16 août 2011.

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

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

