Belsar Plus

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BELSAR PLUS 20 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
BELSAR PLUS 20 mg/25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Belsar Plus 20 mg/12,5 mg comprimés pelliculés:
Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'olmésartan médoxomil et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.
Belsar Plus 20 mg/25 mg comprimés pelliculés:
Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'olmésartan médoxomil et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipients à effet notoire:
Belsar Plus 20 mg/12,5 mg comprimés pelliculés: chaque comprimé pelliculé contient 110,7 mg de lactose monohydrate.
Belsar Plus 20 mg/25 mg comprimés pelliculés: chaque comprimé pelliculé contient 98,2 mg de lactose monohydrate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Belsar Plus 20 mg/12,5 mg comprimés pelliculés:
comprimé pelliculé rond, jaune rougeâtre de 8,5 mm, portant la mention C22 gravée sur 1 face.
Belsar Plus 20 mg/25 mg comprimés pelliculés:
comprimé pelliculé rond, rosé de 8,5 mm, portant la mention C24 gravée sur 1 face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension essentielle.

Belsar Plus, combinaison à dose fixe, est indiqué chez des patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec l'olmésartan médoxomil en monothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes:
Belsar Plus ne sera pas utilisé comme traitement initial, mais chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec 20 mg d'olmésartan médoxomil en monothérapie. Le Belsar Plus s'administre une fois par jour, pendant ou en dehors des repas.

Si cela s'avère cliniquement approprié, un passage direct d'une monothérapie par 20 mg d'olmésartan médoxomil à la combinaison à dose fixe peut être envisagé, en tenant compte du fait que l'effet antihypertenseur de l'olmésartan médoxomil est maximal environ 8 semaines après le début du traitement (voir rubrique 5.1). Une titration de la dose de chaque composant individuel est conseillée :

20 mg d'olmésartan médoxomil/12,5 mg d'hydrochlorothiazide peut être administré aux patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec une monothérapie optimale de 20 mg d'olmésartan médoxomil.

20 mg d'olmésartan médoxomil/25 mg d'hydrochlorothiazide peut être administré aux patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec 20 mg d'olmésartan médoxomil et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Personnes âgées (65 ans ou plus):
Chez les personnes âgées, on recommande la même posologie de la combinaison que pour les adultes.

Insuffisance rénale:
Une surveillance périodique de la fonction rénale est recommandée quand le Belsar Plus est utilisé chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine de 30 à 60 ml/min.) (voir rubrique 4.4). Le Belsar Plus est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique:
Belsar Plus devrait être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.4, 5.2). Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée, une dose initiale de 10 mg par jour d'olmésartan médoxomil est recommandée et la dose maximale ne devrait pas dépasser 20 mg par jour.
Une surveillance étroite de la pression artérielle et de la fonction rénale est conseillée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique qui prennent des diurétiques et/ou des antihypertenseurs.
Il n'y a pas de données sur l'administration de l'olmésartan médoxomil à des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.
Belsar Plus ne devrait pas être utilisé chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3, 5.2), de cholestase ou d'une obstruction biliaire (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique:
La sécurité et l'efficacité de Belsar Plus chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Le comprimé doit être avalé avec suffisamment de liquide (p.ex. un verre d'eau). Le comprimé ne peut pas être mâché et doit être pris chaque jour à la même heure.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à d'autres substances dérivées des sulfamides (puisque l'hydrochlorothiazide est un médicament dérivé des sulfamides).

- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

- Hypokaliémie réfractaire, hypercalcémie, hyponatrémie et hyperuricémie symptomatique.

- Insuffisance hépatique sévère, cholestase et obstruction des voies biliaires.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).

- L'association de Belsar Plus à des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^2) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réduction du volume intravasculaire:
Une hypotension symptomatique, notamment après la prise de la première dose, peut se produire chez les patients présentant une diminution du volume sanguin et/ou des pertes de sodium dues à un traitement diurétique important, un régime pauvre en sel, des diarrhées ou des vomissements. Ces conditions doivent être corrigées avant d'administrer Belsar Plus.

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

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

Insuffisance rénale et transplantation rénale:
Belsar Plus ne devrait pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatine < 30 ml/min.) (voir rubrique 4.3). Il ne faut pas ajuster la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min et < 60 ml/min). Cependant, chez ces patients, Belsar Plus doit être administré avec prudence et une surveillance périodique des taux sériques de potassium, de créatinine et d'acide urique est recommandée. Une azotémie associée aux diurétiques thiazidiques peut se produire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Si une insuffisance rénale évolutive devient manifeste, une réévaluation soigneuse du traitement est nécessaire, en envisageant d'arrêter le traitement diurétique. On ne dispose d'aucune expérience concernant l'administration de Belsar Plus à des patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA):
Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARA II ou d'aliskirène n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1). Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Insuffisance hépatique:
On ne dispose actuellement d'aucune expérience concernant l'administration d'olmésartan médoxomil aux patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. En outre, de petites variations du bilan hydro-électrolytique pendant le traitement par thiazides peut induire un coma hépatique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou d'une maladie évolutive du foie. Dès lors, il faut être prudent chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.2). L'administration de Belsar Plus est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, une cholestase ou une obstruction des voies biliaires (voir rubriques 4.3, 5.2).

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

Aldostéronisme primaire:
Les patients atteints d'aldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux antihypertenseurs qui agissent en inhibant le système rénine-angiotensine. L'administration de Belsar Plus n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Effets métaboliques et endocriniens:
Un traitement par diurétiques thiazidiques peut réduire la tolérance au glucose. Une adaptation de la dose d'insuline ou des hypoglycémiants oraux peut s'avérer nécessaire chez les patients diabétiques (voir rubrique 4.5). Un diabète sucré latent peut se manifester pendant un traitement par diurétiques thiazidiques.
Des augmentations des taux de cholestérol et des triglycérides sont des effets indésirables connus comme étant associés à un traitement par diurétique thiazidique.
Une hyperuricémie peut se produire ou une goutte manifeste peut être provoquée chez certains patients recevant un traitement par diurétiques

thiazidiques.

Déséquilibre des électrolytes:
Comme pour tout patient recevant un traitement diurétique, il est nécessaire de doser périodiquement les électrolytes sériques.
Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent provoquer un déséquilibre hydro-électrolytique (notamment une hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique). Les signaux d'alarme d'un tel déséquilibre sont les suivants: sécheresse buccale, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleurs ou crampes musculaires, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux tels que nausées ou vomissements (voir rubrique 4.8).
Le risque d'hypokaliémie est surtout marqué chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique, chez les patients avec diurèse importante, chez les patients qui reçoivent une quantité insuffisante d'électrolytes par voie orale ou chez les patients recevant une thérapie concomitante par corticostéroïdes ou ACTH (voir rubrique 4.5).
Inversement, en raison de l'antagonisme au niveau des récepteurs de l'angiotensine-II (AT_1) par la composante olmésartan médoxomil du Belsar Plus, une hyperkaliémie peut se produire, surtout en présence d'une insuffisance rénale et/ou d'une insuffisance cardiaque, ainsi que d'un diabète sucré. Une surveillance attentive du taux de potassium sérique est recommandée chez les patients à risque.
Diurétiques d'épargne potassique, suppléments potassiques ou substituts de sel contenant du potassium et autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux sériques de potassium (par exemple, l'héparine) doivent être co-administrés avec prudence avec le Belsar Plus (voir rubrique 4.5).
Rien ne permet de penser que l'olmésartan médoxomil réduirait ou préviendrait une hyponatrémie induite par un diurétique. Le déficit en chlorure est généralement léger et ne nécessite en général aucun traitement.
Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire du calcium et provoquer une augmentation intermittente et légère du calcium sérique en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. L'hypercalcémie peut indiquer une hyperparathyroïdie cachée. Il faut arrêter les diurétiques thiazidiques avant de tester le fonctionnement de la parathyroïde.
On a montré que les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion urinaire de magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie.
Une hyponatrémie dilutionnelle peut se produire chez les patients œdémateux par temps chaud.

Lithium:
Comme c'est le cas pour d'autres médicaments contenant des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) et un diurétique thiazidique, l'utilisation concomitante de lithium et de Belsar Plus n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Entéropathie « sprue-like »:
Dans de très rares cas, une diarrhée chronique sévère avec une perte de poids substantielle a été signalée chez des patients prenant de l'olmésartan, des mois ou des années après le début du traitement. Ces symptômes pourraient être causés par une réaction locale d'hypersensibilité retardée.
Des biopsies intestinales ont souvent mis en évidence une atrophie villositaire. Si un patient développe ces symptômes durant un traitement par de l'olmésartan, en l'absence d'autres étiologies évidentes, le traitement par l'olmésartan devrait immédiatement être interrompu et ne devrait pas être réinitialisé. Si la diarrhée ne s'améliore pas au cours de la semaine qui suit l'interruption du traitement, l'avis d'un spécialiste (p.ex. gastroentérologue) doit être demandé.

Angioedème intestinal
Des angioedèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II [y compris l'olmésartan] (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angioedème intestinal est diagnostiqué, l'olmésartan doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en oeuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

Epanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu par fermeture secondaire de l'angle:
L'hydrochlorothiazide, un sulfamidé, peut provoquer une réaction idiosyncrasique, entraînant un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, une myopie transitoire aiguë et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes incluent l'apparition aiguë d'une diminution de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire, se produisant typiquement quelques heures ou semaines après le début du traitement. Le glaucome à angle fermé non traité peut entraîner une perte permanente de la vision. Le traitement primaire consiste à arrêter l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Il peut être nécessaire d'envisager des traitements médicaux ou chirurgicaux rapides si la pression intraoculaire demeure incontrôlée. Les facteurs de risque de développer un glaucome aigu à angle fermé sont des antécédents d'allergie aux sulfamidés ou à la pénicilline.

Cancer de la peau non mélanome:
Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'HCTZ pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'HCTZ doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'HCTZ peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

Toxicité respiratoire aiguë
De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'œdème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, le traitement avec Belsar Plus doit être interrompu et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA suite à la prise d'hydrochlorothiazide.

Différences liées à l'origine ethnique:
Comme c'est le cas pour tous les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, l'effet hypotenseur de l'olmésartan médoxomil est un peu moindre chez les patients de race noire que chez les patients non noirs, peut-être suite à une prévalence plus élevée d'une rénine basse dans la population hypertendue de race noire.

Tests anti-dopage:
L'hydrochlorothiazide contenu dans ce médicament pourrait causer un résultat d'analyse positif lors d'un contrôle antidopage.

Grossesse:
Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne devraient pas être donnés durant la grossesse. A moins que la poursuite du traitement par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II soit considérée comme essentielle, les patientes qui envisagent une grossesse devraient passer à d'autres traitements antihypertenseurs dont le profil de sécurité durant la grossesse a été établi. Quand la grossesse est diagnostiquée, le traitement des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II devrait être arrêté immédiatement et, le cas échéant, une thérapie alternative devrait être initialisée (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Divers:
En cas d'artériosclérose généralisée, chez des patients atteints de cardiopathie ischémique ou de maladie cérébrovasculaire ischémique, le risque qu'une diminution excessive de la pression artérielle cause un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral est toujours présent.

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez des patients ayant ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchial, mais ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez ces patients-là.

Une exacerbation ou une activation d'un lupus érythémateux disséminé ont été signalées lors de l'utilisation de diurétiques thiazidiques.

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

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

Interactions potentielles liées à l'olmésartan médoxomil et à l'hydrochlorothiazide:

Utilisation concomitante non recommandée

Lithium:
Des augmentations réversibles des taux sériques et de la toxicité du lithium ont été rapportées lors de l'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et, dans de rares cas, avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. En outre, la clairance rénale du lithium est réduite par les diurétiques thiazidiques et, par conséquent, le risque de toxicité du lithium peut être augmenté. Dès lors, l'utilisation combinée de Belsar Plus et de lithium n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Si cette combinaison s'avère nécessaire, il est recommandé de surveiller attentivement les taux sériques de lithium.

Utilisation concomitante nécessitant la prudence

Baclofène:
Une potentialisation de l'effet antihypertenseur peut se produire.

Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS):
Les AINS (par exemple, l'acide acétylsalicylique à > 3 g/jour, les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS non sélectifs) peuvent réduire l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.
Chez certains patients à fonction rénale compromise (par exemple, patients déshydratés ou personnes âgées présentant une fonction rénale compromise), la co-administration d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'agents qui inhibent la cyclooxygénase peut entraîner une détérioration supplémentaire de la fonction rénale, y compris une éventuelle insuffisance rénale aiguë, qui est habituellement réversible. Dès lors, la combinaison doit être administrée avec précaution, en particulier chez les personnes âgées. Les patients doivent être hydratés de manière appropriée et il faut monitorer la fonction rénale après l'instauration d'un traitement concomitant et périodiquement par la suite.

Utilisation concomitante à prendre en considération

Amifostine:
Une potentialisation de l'effet antihypertenseur peut se produire.

Autres antihypertenseurs:
L'effet antihypertenseur du Belsar Plus peut être renforcé par l'utilisation concomitante d'autres médicaments antihypertenseurs.

Alcool, barbituriques, stupéfiants ou antidépresseurs:
Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut se produire.

Interactions potentielles liées à l'olmésartan médoxomil:

Utilisation concomitante non recommandée

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

Médicaments qui influencent les taux de potassium:
Sur base de l'expérience dont on dispose concernant l'utilisation d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, l'utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments potassiques, de substituts de sel contenant du potassium ou encore d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux sérique de potassium (par exemple : héparine, IEC) peut entraîner une augmentation du taux sérique de potassium (voir rubrique 4.4). Il est conseillé de surveiller les taux plasmatiques de potassium si des produits affectant le taux de potassium doivent être prescrits en combinaison avec le Belsar Plus.

Colésévélam, agent séquestrant des acides biliaires:
L'administration concomitante de chlorhydrate de colésévélam, agent séquestrant des acides biliaires, réduit l'exposition systémique et la concentration plasmatique maximale de l'olmésartan ainsi que le temps de demi-vie ($t_{1/2}$).
L'interaction médicamenteuse diminue si l'olmésartan médoxomil est administré au moins 4 heures avant le chlorhydrate de colésévélam.
L'administration de l'olmésartan médoxomil au moins 4 heures avant la dose de chlorhydrate de colésévélam doit être prise en compte (voir rubrique 5.2).

Informations complémentaires

Après un traitement par anti-acide (hydroxyde d'aluminium ou de magnésium), on a observé une modeste réduction de la biodisponibilité de l'olmésartan.

L'olmésartan médoxomil n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie de la warfarine ni sur la pharmacocinétique de la digoxine.

L'administration concomitante d'olmésartan médoxomil et de pravastatine n'a pas eu d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique de l'une ou de l'autre substance chez des sujets sains.

L'olmésartan n'a pas eu d'effets inhibiteurs cliniquement pertinents sur les enzymes du cytochrome P450 humain 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 *in vitro*, et n'a pas eu d'effets inducteurs, sinon des effets minimes, sur les activités du cytochrome P450 du rat. On ne prévoit pas d'interactions cliniquement significatives entre l'olmésartan et les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 citées ci-dessus.

Interactions potentielles liées à l'hydrochlorothiazide:

Utilisation concomitante non recommandée

Médicaments qui influencent les taux de potassium:
L'effet de déplétion potassique de l'hydrochlorothiazide (voir rubrique 4.4) peut être potentialisé par l'administration concomitante d'autres médicaments associés à une perte de potassium et à une hypokaliémie (par exemple : diurétiques kaliurétiques, laxatifs, corticostéroïdes, ACTH, amphotéricine, carbénoxolone, pénicilline G sodique ou dérivés de l'acide salicylique). Une telle administration concomitante n'est dès lors pas recommandée.

Utilisation concomitante requérant la prudence

Sels de calcium:
Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter les taux sériques du calcium en raison d'une réduction de son excrétion. Si des suppléments de calcium doivent être prescrits, il sera nécessaire de surveiller les taux sériques de calcium et d'adapter la dose de calcium en conséquence.

Résines de colestyramine et colestipol:
L'absorption de l'hydrochlorothiazide est réduite en présence de résines échangeuses d'anions.

Glycosides digitaliques:
Une hypokaliémie ou une hypomagnésiémie induites par les thiazides peuvent favoriser la survenue d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques.

Médicaments influencés par des modifications du potassium sérique:
Une surveillance périodique du potassium sérique et de l'ECG est recommandée lorsque le Belsar Plus est administré avec des médicaments influencés par des modifications du potassium sérique (par exemple : glycosides digitaliques et anti-arythmiques) et avec des médicaments qui induisent des torsades de pointes (tachycardie ventriculaire) (y compris certains anti-arythmiques), l'hypokaliémie étant un facteur prédisposant aux torsades de pointes (tachycardie ventriculaire):

- Anti-arythmiques de classe Ia (par exemple : quinidine, hydroquinidine, disopyramide).
- Anti-arythmiques de classe III (par exemple : amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide).
- Certains médicaments antipsychotiques (par exemple : thioridazine, chlorpromazine, levomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol).
- Autres (par exemple : bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfénadine, vincamine IV).

Relaxants non dépolarisants des muscles squelettiques (par exemple : tubocurarine):
L'effet des relaxants non dépolarisants des muscles squelettiques peut être potentialisé par l'hydrochlorothiazide.

Anticholinergiques (par exemple : atropine, bipéridène):
Augmentation de la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques suite à une réduction de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange de l'estomac.

Antidiabétiques (oraux et insuline):
Le traitement par un diurétique thiazidique peut influencer la tolérance au glucose. Une adaptation de la posologie du médicament antidiabétique peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.4).

Metformine:
La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle associée à l'hydrochlorothiazide.

Bêta-bloquants et diazoxide:
L'effet hyperglycémiant des bêta-bloquants et du diazoxide peut être renforcé par les thiazides.

Amines vasopressives (par exemple : noradrénaline):
L'effet des amines vasopressives peut être diminué.

Médicaments utilisés dans le traitement de la goutte (par exemple : probénécide, sulfinpyrazone et allopurinol):
Une adaptation de la dose des médicaments uricosuriques peut être nécessaire parce que l'hydrochlorothiazide peut augmenter le taux sérique d'acide urique. Une augmentation de la dose de probénécide ou de sulfinpyrazone peut s'avérer nécessaire. L'administration concomitante d'un diurétique thiazidique peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Amantadine:
Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter le risque d'effets indésirables induits par l'amantadine.

Agents cytotoxiques (par exemple, cyclophosphamide, méthotrexate):
Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire l'excrétion rénale des médicaments cytotoxiques et peuvent potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.

Salicylés:
L'hydrochlorothiazide peut renforcer l'effet toxique sur le système nerveux central des salicylés administrés à haute dose.

Méthyldopa:
Il y a eu des rapports isolés d'anémie hémolytique lors de l'utilisation concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthyldopa.

Ciclosporine:
Un traitement concomitant par ciclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutte.

Tétracyclines:
L'administration concomitante de tétracyclines et de diurétiques thiazidiques augmente le risque d'hyperuricémie induite par les tétracyclines. Il est peu probable que cette interaction s'applique égalementà la doxycycline.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse (voir rubrique 4.3):
Etant donné les effets des différents composants de ce produit combiné sur la grossesse, l'utilisation de Belsar Plus n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4).
L'utilisation de Belsar Plus est contre-indiquée pendant le 2ème et le 3ème trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Olmésartan médoxomil:
L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II n'est pas recommandée durant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est contre-indiquée durant le 2ème et le 3ème trimestres de grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant l'effet tératogène après exposition à des IEC (Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion) durant le premier trimestre de grossesse n'ont pas été concluants; cependant une petite augmentation du risque ne peut être exclue.
Bien qu'il n'existe pas d'études épidémiologiques sur le risque lié aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, des risques similaires peuvent exister pour cette classe de médicaments.
A moins que la poursuite du traitement par un antagoniste de l'angiotensine II ne soit considérée comme essentielle, les patientes envisageant une grossesse devraient être dirigées vers d'autres traitements antihypertenseurs dont le profil de sécurité durant la grossesse a été établi. Quand la grossesse est diagnostiquée, le traitement par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II devrait être arrêté immédiatement, et, le cas échéant une thérapie alternative devrait être commencée.

L'exposition durant les 2ème et 3ème trimestres à un traitement par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est connue pour induire une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification du crâne) et toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). (Voir rubrique 5.3 « Données de sécurité préclinique »).

En cas d'exposition aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II au cours du 2ème trimestre de grossesse, une échographie de la fonction rénale et du crâne est recommandée. Les nourrissons dont les mères ont pris des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II devraient être étroitement surveillés en raison du risque d'hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide:
L'expérience est limitée avec l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, surtout pendant le premier trimestre. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse le placenta. Basé sur le mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son usage durant les 2ème et 3ème trimestres peut compromettre la perfusion foeto-placentaire et peut provoquer des effets fœtaux et néonatals comme l'ictère, des troubles de l'équilibre électrolytique et une thrombocytopénie.

L'hydrochlorothiazide ne devrait pas être utilisé pour traiter un œdème gestationnel, une hypertension gestationnelle ou une pré-éclampsie en raison du risque de diminution du volume plasmatique et d'une hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne devrait pas être utilisé pour une hypertension essentielle chez des femmes enceintes sauf dans des situations exceptionnelles où aucun autre traitement ne pourrait être utilisé.

Allaitement:

Olmésartan médoxomil:
Parce qu'aucune information n'est disponible concernant l'utilisation de Belsar Plus pendant l'allaitement, Belsar Plus n'est pas recommandé et des traitements alternatifs avec des profils de sécurité mieux établis durant l'allaitement sont préférables, particulièrement en cas d'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

Hydrochlorothiazide:
L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait humain en petites quantités. Les diurétiques thiazidiques à hauts dosages provoquent une diurèse intense qui peut inhiber la production de lait.
L'utilisation de Belsar Plus pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Belsar Plus est utilisé pendant l'allaitement, les doses doivent être maintenues aussi basses que possible.

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

Belsar Plus a une influence mineure ou modérée sur la conduite et sur la capacité à utiliser des machines. Des patients prenant des antihypertenseurs peuvent parfois être pris de vertiges et se sentir fatigués, ce qui peut diminuer leurs capacités de réaction.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment notifiés au cours d'un traitement avec Belsar Plus sont : maux de tête (2,9%), vertiges (1,9%) et fatigue (1,0%).

L'hydrochlorothiazide peut causer ou aggraver une déplétion du volume, ce qui peut entraîner un déséquilibre électrolytique (voir rubrique 4.4).

Dans des études cliniques portant sur 1.155 patients traités avec des combinaisons d'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide à des doses de 20 mg/12,5 mg ou 20 mg/25 mg, et 466 patients traités avec un placebo pendant des périodes allant jusqu'à 21 mois, la fréquence globale des effets indésirables sous traitement combiné par olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide était similaire à celle observée avec le placebo.
La fréquence des arrêts de traitement dus à des effets indésirables avec une combinaison d'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide 20 mg/12,5 mg – 20 mg/25 mg (2%) était également similaire à celle observée avec le placebo (3%). La fréquence globale des effets indésirables sous olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide par rapport au placebo n'a pas semblé être liée à l'âge (< 65 ans versus ≥ 65 ans), au sexe ou à la race, bien que la fréquence des vertiges ait été un peu plus importante chez les patients âgés de ≥ 75 ans.

De plus, la sécurité de Belsar Plus à hautes doses a été investiguée dans des études cliniques chez 3.709 patients recevant l'olmésartan médoxomil en combinaison à l'hydrochlorothiazide à un dosage de 40 mg/12,5 mg ou 40 mg/25 mg.
Le tableau ci-dessous répertorie les effets indésirables observés durant les études cliniques, les études PASS (post-authorization safety studies) et les effets indésirables spontanés durant un traitement avec Belsar Plus, ainsi que les effets indésirables liés aux composants individuels, l'olmésartan médoxomil et l'hydrochlorothiazide (HCTZ), déjà décrits pour ces substances.

La terminologie suivante est utilisée afin de déterminer les fréquences des effets indésirables: très fréquent (≥1/10); fréquent (≥1/100 à <1/10); peu fréquent (≥1/1.000 à <1/100); rare (≥1/10.000 à <1/1.000); très rare (<1/10.000); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA Système de Classification d'Organes	Effets indésirables	Fréquence		
		Belsar Plus	Olmésartan	HCTZ
Infections et infestations	sialadénite			rare
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes).	Cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde).			fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	anémie aplasique			rare
	dépression de la moelle osseuse			rare
	anémie hémolytique			rare
	leucopénie			rare
	neutropénie/agranulocytose			rare
	thrombocytopénie		peu fréquent	rare
Affections du système immunitaire	réactions anaphylactiques		peu fréquent	peu fréquent
	anorexie			peu fréquent
	glycosurie			fréquent
	hypercalcémie			fréquent
	hypercholestérolémie	peu fréquent		très fréquent

Troubles du métabolisme et de la nutrition	hyperglycémie			fréquent
	hyperkaliémie		rare	
	hypertriglycéridémie	peu fréquent	fréquent	très fréquent
	hyperuricémie	peu fréquent	fréquent	très fréquent
	hypochlorémie			fréquent
	alkalose hypochlorémique			très rare
	hypokaliémie			fréquent
	hypomagnésémie			fréquent
	hyponatrémie			fréquent
	hyperamylasémie			fréquent
Affections psychiatriques	apathie			rare
	dépression			rare
	agitation			rare
	troubles du sommeil			rare
Affections du système nerveux	état confusionnel			fréquent
	convulsions			rare
	troubles de la conscience (tel que la perte de connaissance)	rare		
	vertiges/étourdissements	fréquent	fréquent	fréquent
	maux de tête	fréquent	fréquent	rare
	perte d'appétit			peu fréquent
	paresthésie			rare
	vertige postural	peu fréquent		
	somnolence	peu fréquent		
	syncope	peu fréquent		
Affections oculaires	diminution des sécrétions lacrymales			rare
	vision trouble transitoire			rare
	aggravation d'une myopie pré-existante			peu fréquent
	myopie aiguë, glaucome aigu par fermeture de l'angle			fréquence indéterminée
	épanchement choroïdien			fréquence indéterminée
	xanthopsie			rare
Affections de l'oreille et du labyrinthe	vertiges	peu fréquent	peu fréquent	rare
Affections cardiaques	angine de poitrine		peu fréquent	
	arythmies cardiaques			rare
	palpitations	peu fréquent		

Affections vasculaires	embolie			rare
	hypotension	peu fréquent	rare	
	angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée)			rare
	hypotension orthostatique	peu fréquent		peu fréquent
	thrombose			rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	bronchite		fréquent	
	toux	peu fréquent	fréquent	
	dyspnée			rare
	pneumonie interstitielle			rare
	pharyngite		fréquent	
	oedème pulmonaire			rare
	détresse respiratoire			peu fréquent
	rhinite		fréquent	
	syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)			très rare
Affections gastro-intestinales	douleurs abdominales	peu fréquent	fréquent	fréquent
	constipation			fréquent
	diarrhée	peu fréquent	fréquent	fréquent
	dyspepsie	peu fréquent	fréquent	
	irritation gastrique			fréquent
	gastro-entérite		fréquent	
	météorisme			fréquent
	nausées	peu fréquent	fréquent	fréquent
	pancréatite			rare
	iléus paralytique			très rare
	vomissements	peu fréquent	peu fréquent	fréquent
	angioedème intestinal		rare	
	entéropathie « sprue-like » (voir rubrique 4.4)		très rare	
Affections hépatobiliaires	cholécystite aiguë			rare
	jaunisse (ictère cholestatique intrahépatique)			rare
	Hépatite auto-immune*		indéterminée	
	dermatite allergique		peu fréquent	
	réactions anaphylactiques cutanées			rare
	œdème angioneurotique	rare	rare	
	réactions similaires au lupus érythémateux cutané			rare

Affections de la peau et du tissus sous-cutanés	eczéma	peu fréquent		
	érythème			peu fréquent
	exanthème		peu fréquent	
	réactions de photosensibilité			peu fréquent
	prurit		peu fréquent	peu fréquent
	purpura			peu fréquent
	rash	peu fréquent	peu fréquent	peu fréquent
	réactivation d'un lupus érythémateux cutané			rare
	nécrolyse épidermique toxique			rare
	urticaire	rare	peu fréquent	peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	arthralgie	peu fréquent		
	arthrite		fréquent	
	douleurs dorsales	peu fréquent	fréquent	
	spasmes musculaires	peu fréquent	rare	
	faiblesse musculaire			rare
	myalgies	peu fréquent	peu fréquent	
	douleur dans les extrémités	peu fréquent		
	parésie			rare
	douleur squelettique		fréquent	
Affections du rein et des voies urinaires	insuffisance rénale aiguë	rare	rare	
	hématurie	peu fréquent	fréquent	
	néphrite interstitielle			rare
	insuffisance rénale		rare	
	dysfonction rénale			rare
	infection des voies urinaires		fréquent	
Affections des organes de reproduction et du sein	dysfonction érectile	peu fréquent		peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	asthénie	fréquent	peu fréquent	
	douleur thoracique	fréquent	fréquent	
	œdème facial		peu fréquent	
	fatigue	fréquent	fréquent	
	fièvre			rare
	symptômes de type grippal		fréquent	
	léthargie		rare	
	malaise	rare	peu fréquent	

	douleur		fréquent	
	œdème périphérique	fréquent	fréquent	
	faiblesse	peu fréquent		
Investigations	augmentation de l'alanine-aminotransférase	peu fréquent		
	augmentation de l'aspartate aminotransférase	peu fréquent		
	augmentation du calcium dans le sang	peu fréquent		
	augmentation de la créatininémie	peu fréquent	rare	fréquent
	augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang		fréquent	
	augmentation du glucose sanguin	peu fréquent		
	diminution des valeurs de l'hématocrite sanguin	rare		
	diminution du taux d'hémoglobine	rare		
	augmentation des lipides sanguins	peu fréquent		
	hypokaliémie	peu fréquent		
	hyperkaliémie	peu fréquent		
	augmentation de l'urée dans le sang	peu fréquent	fréquent	fréquent
	augmentation du taux d'azote uréique du sang	rare		
	augmentation de l'acide urique	rare		
	augmentation de la gamma-glutamyl-transférase	peu fréquent		
	augmentation des enzymes hépatiques		fréquent	

*Des cas d'hépatite auto-immune avec un temps de latence de quelques mois à plusieurs années, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été signalés après la mise sur le marché de l'olmésartan.

Des cas isolés de rhabdomyolyse ont été rapportés en association temporelle avec la prise d'inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II.

Cancer de la peau non mélanome : d'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Des informations spécifiques concernant les effets ou le traitement d'un surdosage de Belsar Plus ne sont pas disponibles.
Le patient doit être surveillé étroitement et recevoir un traitement symptomatique de même qu'un traitement de soutien. La prise en charge dépend du temps passé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. Il est suggéré de faire vomir le patient et/ou de pratiquer un lavage d'estomac. Le charbon actif peut être utile dans le traitement d'un surdosage. Les électrolytes et la créatinine sériques devraient être contrôlés fréquemment. S'il se produit une hypotension, le patient doit être mis en décubitus et on doit lui administrer rapidement du liquide et des sels de remplacement.

Les manifestations les plus probables d'un surdosagee d'olmésartan médoxomil sont une hypotension et une tachycardie; une bradycardie peut aussi se produire. Un surdosage d'hydrochlorothiazide est associé à une déplétion en électrolytes (hypokaliémie, hypochlorémie) et à une déshydratation due à une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents d'un surdosage sont des nausées et une somnolence. Une hypokaliémie peut induire des spasmes musculaires et/ou peut accentuer des arythmies cardiaques associées à l'administration concomitante de glycosides digitaliques ou de certains médicaments antiarythmiques.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques.
Code ATC: C09D A 08

Mécanisme d'action / effets pharmacodynamiques

Le Belsar Plus est une combinaison d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, l'olmésartan médoxomil, et d'un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide. L'association de ces deux composants a un effet antihypertenseur additif, réduisant davantage la pression artérielle qu'un seul composant.
La prise d'une seule dose de Belsar Plus par jour induit une réduction efficace et graduelle de la pression artérielle pendant l'intervalle de 24 heures entre les prises.

L'olmésartan médoxomil est un antagoniste sélectif des récepteurs de l'angiotensine II (type AT_1), actif par voie orale. L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone et elle joue un rôle important dans la physiopathologie de l'hypertension. Les effets de l'angiotensine II sont une vasoconstriction, une stimulation de la synthèse et de la libération d'aldostérone, une stimulation cardiaque et une réabsorption rénale du sodium. L'olmésartan bloque les effets vasoconstricteurs stimulants de la sécrétion d'aldostérone de l'angiotensine II en bloquant sa liaison au récepteur de type AT_1 dans certains tissus, notamment le muscle lisse vasculaire et la surrénale. L'action de l'olmésartan est indépendante de la source et de la route de synthèse de l'angiotensine II. L'antagonisme sélectif des récepteurs de l'angiotensine II (type AT1) par l'olmésartan entraîne une augmentation du taux plasmatique de rénine et des taux d'angiotensine I et II, ainsi qu'une légère diminution des taux plasmatiques d'aldostérone.

Dans l'hypertension, l'olmésartan médoxomil induit une réduction dose-dépendante prolongée de la pression artérielle. Aucun cas d'hypotension lié à la première prise d'olmésartan médoxomil n'a été constaté. Il n'est fait état d'aucun cas de tachyphylaxie lors de traitement prolongé, ni de rebond hypertensif après arrêt brutal du traitement.

La prise d'olmésartan médoxomil une fois par jour induit une diminution progressive et efficace de la pression artérielle pendant l'intervalle de 24 heures entre les prises. Une dose journalière unique a induit une diminution de la pression artérielle similaire à celle obtenue avec deux prises par jour, pour une même dose journalière totale.

En traitement continu, on obtient des réductions maximales de la pression artérielle 8 semaines après l'instauration du traitement, mais une partie substantielle de l'effet hypotenseur s'observe déjà après seulement 2 semaines de traitement.

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

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

Concernant l'objectif primaire, l'étude a démontré une réduction significative du risque relatif du temps d'apparition d'une microalbuminurie, en faveur de l'olmésartan. Après l'ajustement des différences de la pression artérielle, la réduction du risque n'était plus statistiquement significative. 8,2% (178 sur 2.160) des patients dans le groupe olmésartan et 9,8% (210 sur 2.139) des patients dans le groupe placebo ont développé une microalbuminurie.

Concernant les objectifs secondaires, les événements cardiovasculaires sont apparus chez 96 patients (4,3%) avec l'olmésartan et chez 94 patients (4,2%) avec le placebo. Le taux de mortalité cardiovasculaire était plus élevé avec l'olmésartan en comparaison au traitement par placebo (15 patients (0,7%) vs 3 patients (0,1%)), malgré des taux similaires en ce qui concerne les AVC non fatals (14 patients (0,6%) vs 8 patients (0,4%)), les infarctus du myocarde non fatals (17 patients (0,8%) vs 26 patients (1,2%)) et la mortalité non-cardiovasculaire (11 patients (0,5%) vs 12 patients (0,5%)). La mortalité globale avec l'olmésartan était numériquement augmentée (26 patients (1,2%) vs 15 patients (0,7%)), principalement en raison

d'un nombre plus élevé d'événements cardiovasculaires mortels.

L'étude « Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial » (ORIENT) a examiné les effets de l'olmésartan sur les paramètres rénaux et cardiovasculaires chez 577 patients randomisés, patients originaires du Japon ou de la Chine, souffrant de diabète de type 2 et d'une néphropathie avérée.
Durant un suivi médian de 3,1 années, les patients ont reçu soit de l'olmésartan soit un placebo en plus d'autres antihypertenseurs, parmi lesquels des IEC.
L'objectif primaire composite (temps écoulé avant le premier événement de doublement de la créatinine sérique, de maladie rénale en phase terminale, de décès toutes causes confondues) est survenu chez 116 patients dans le groupe olmésartan (41,1%) et 129 patients dans le groupe placebo (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75 à 1,24); p=0,791). Le paramètre composite secondaire d'évaluation de l'état cardiovasculaire est survenu chez 40 patients traités par de l'olmésartan (14,2%) et 53 patients traités par un placebo (18,7%). Cet objectif cardiovasculaire composite a inclus décès d'origine cardiovasculaire chez 10 patients (3,5%) recevant de l'olmésartan versus 3 patients (1,1%) recevant un placebo, toutes causes de mortalité confondues 19 patients (6,7%) versus 20 patients (7,0%), AVC non-fatal 8 patients (2,8%) versus 11 patients (3,9%), infarctus du myocarde non-fatal 3 patients (1,1%) versus 7 patients (2,5%), respectivement.

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques n'est pas entièrement élucidé. Les diurétiques thiazidiques influencent les mécanismes tubulaires rénaux de la réabsorption des électrolytes, ce qui augmente directement l'excrétion du sodium et du chlore en quantités approximativement équivalentes. L'effet diurétique de l'hydrochlorothiazide réduit le volume plasmatique, augmente l'activité rénine plasmatique et augmente la sécrétion de l'aldostérone, ce qui entraîne des augmentations de la perte de potassium et de bicarbonate par l'urine et une réduction du taux sérique de potassium. La relation entre la rénine et l'aldostérone est médiée par l'angiotensine II et par conséquent, l'administration concomitante d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II a tendance à inverser la perte de potassium associée à l'utilisation des diurétiques thiazidiques. Avec l'hydrochlorothiazide, la diurèse débute environ 2 heures après la prise et l'effet maximal est atteint environ 4 heures après la prise, tandis que l'effet persiste pendant environ 6 à 12 heures.

Des études épidémiologiques ont montré qu'un traitement prolongé par l'hydrochlorothiazide en monothérapie réduit le risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaires.

Efficacité et sécurité cliniques

La combinaison de l'olmésartan médoxomil et de l'hydrochlorothiazide induit une réduction additionnelle de la pression artérielle, qui augmente habituellement avec la dose de chaque composant. Dans des études versus placebo, l'administration des combinaisons 20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg d'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide s'est traduite par des réductions des pressions systoliques et diastoliques moyennes corrigées pour le placebo de 12/7 mm Hg et 16/9 mm Hg respectivement. Ni l'âge, ni le sexe n'avaient d'influence cliniquement significative sur la réponse au traitement par la combinaison olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide.

L'administration de 12,5 mg et de 25 mg d'hydrochlorothiazide chez des patients insuffisamment contrôlés avec une monothérapie par 20 mg d'olmésartan a donné des réductions supplémentaires des pressions systoliques et diastoliques de 24 heures, mesurées par suivi en ambulatoire de la pression artérielle, atteignant respectivement 7/5 mm Hg et 12/7 mm Hg par rapport au niveau de base de la monothérapie par olmésartan médoxomil. Les réductions supplémentaires moyennes des pressions systoliques et diastoliques par rapport aux valeurs initiales, mesurées de manière conventionnelle, ont été respectivement de 11/10 mm Hg et de 16/11 mm Hg.

L'efficacité du traitement combiné par olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide s'est maintenue pendant un traitement à long terme (1 an). L'arrêt du traitement par olmésartan médoxomil, avec ou sans traitement concomitant par hydrochlorothiazide, n'a pas induit de rebond hypertensif.
L'effet de la combinaison à dose fixe d'olmésartan/hydrochlorothiazide sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires est actuellement inconnu.

Autre information:

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux grands essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).
L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 atteints de néphropathie diabétique.
En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension a été observée.
Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similitude de leurs propriétés pharmacodynamiques.
Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice d'ajouter de l'aliskirène à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été numériquement plus fréquents dans le groupe aliskirène que dans le groupe placebo; de même les effets indésirables et certains événements indésirables graves particulièrement relevants chez ces patients tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskirène que dans le groupe placebo.

Cancer de la peau non mélanome : d'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'HCTZ (dose cumulative ≥ 50 000 mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95% : 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95% : 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCTZ : 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95% : 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

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

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

Les aliments ont eu un effet minime sur la biodisponibilité de l'olmésartan qui peut, par conséquent, être administré avec ou sans nourriture.

Aucune différence cliniquement significative liée au sexe des patients n'a été observée dans la pharmacocinétique de l'olmésartan.

L'olmésartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (99,7%), mais le risque d'interactions cliniquement significatives avec d'autres médicaments à forte liaison aux protéines plasmatiques administrés simultanément est faible (comme le confirme l'absence d'interaction cliniquement significative entre l'olmésartan médoxomil et la warfarine). La liaison de l'olmésartan aux cellules sanguines est négligeable. Le volume de distribution moyen après administration intraveineuse est faible (16 à 29 litres).

Hydrochlorothiazide:
Le délai moyen pour atteindre les pics d'hydrochlorothiazide a été de 1,5 à 2 heures après administration orale d'olmésartan médoxomil et d'hydrochlorothiazide en combinaison à dose fixe. L'hydrochlorothiazide est lié aux protéines plasmatiques à raison de 68%, et son volume de distribution apparent est de 0,83 à 1,14 L/kg.

Biotransformation et élimination

Olmésartan médoxomil:
La clairance plasmatique totale était habituellement de 1,3 L/h (coefficient de variation = 19%) et relativement plus faible que le débit sanguin hépatique (environ 90 L/h). Après une dose orale unique d'olmésartan médoxomil marqué au ^{14}C, 10 à 16% de la radioactivité administrée étaient éliminés dans les urines (la majeure partie dans les 24 heures suivant l'administration de la dose), le reste de la radioactivité récupérée étant excrété dans les selles. En se basant sur une disponibilité systémique de 25,6%, il est possible de calculer que l'olmésartan absorbé est éliminé à la fois par voie rénale (environ 40%) et par voie hépato-biliaire (environ 60%). Toute la radioactivité récupérée a été identifiée comme étant de l'olmésartan. Aucun autre métabolite significatif n'a été décelé. La recirculation entéro-hépatique de l'olmésartan est minime. Étant donné qu'une grande partie de l'olmésartan est excrétée par voie biliaire, son utilisation chez les patients atteints d'obstruction biliaire est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

La demi-vie d'élimination terminale de l'olmésartan varie entre 10 et 15 heures après administration de doses orales multiples. L'état d'équilibre est atteint après les quelques premières prises et aucune accumulation n'a été décelable après 14 jours de prises répétées. La clairance rénale a été d'environ 0,5 à 0,7 L/h et elle était indépendante de la dose.

Hydrochlorothiazide:
L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé chez l'homme et il est excrété dans les urines, quasi entièrement sous forme active inchangée. Environ 60% de la dose orale sont éliminés sous forme active inchangée dans les 48 heures. La clairance rénale est de 250 à 300 ml/min. La demi-vie d'élimination terminale de l'hydrochlorothiazide est de 10 à 15 heures.

Belsar Plus

La disponibilité systémique de l'hydrochlorothiazide est réduite d'environ 20% lorsqu'il est administré en même temps que l'olmésartan médoxomil, mais cette diminution modeste n'est pas cliniquement significative. La cinétique de l'olmésartan médoxomil n'est pas influencée par l'administration concomitante d'hydrochlorothiazide.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Personnes âgées (65 ans ou plus):
Chez les patients hypertendus, l'aire sous la courbe (ASC) à l'état d'équilibre était augmentée de près de 35% chez les personnes âgées (65 à 75 ans) et d'environ 44% chez les personnes très âgées (≥ 75 ans) par rapport au groupe plus jeune (voir rubrique 4.2).
Des données limitées semblent indiquer que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est réduite aussi bien chez les personnes âgées saines qu'hypertendues par rapport aux volontaires sains jeunes.

Insuffisance rénale:
Chez les insuffisants rénaux, l'aire sous la courbe à l'état d'équilibre de l'olmésartan a augmenté de 62%, 82% et 179% chez les patients atteints, respectivement, d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, par rapport aux témoins sains (voir rubriques 4.2, 4.4).
La demi-vie de l'hydrochlorothiazide est allongée chez les patients présentant une altération de leur fonction rénale.

Insuffisance hépatique:
Après administration orale d'une dose unique, les valeurs de l'aire sous la courbe pour l'olmésartan étaient respectivement 6% et 65% plus élevées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et modérée, par rapport aux contrôles sains appariés. Deux heures après la prise, la fraction non liée d'olmésartan chez les sujets sains, les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère et ceux atteints d'insuffisance hépatique modérée était respectivement de 0,26%, 0,34% et 0,41%. Suite à une 'administration répétée chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée, l'ASC moyenne de l'olmésartan était environ 65% plus élevée que chez les contrôles sains appariés. Les valeurs des C_{max} moyennes de l'olmésartan étaient similaires dans l'insuffisance hépatique et les sujets sains. L'olmésartan médoxomil n'a pas été évalué pour les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2, 4.4).
L'insuffisance hépatique n'a pas significativement influencé la pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide.

Interactions médicamenteuses

Colésévélam, agent séquestrant des acides biliaires:
L'administration concomitante de 40 mg d'olmésartan médoxomil et de 3750 mg de chlorhydrate de colésévélam chez des sujets sains a démontré une diminution de 28% de la Cmax et une diminution de 39% de l'ASC de l'olmésartan.
Des effets moins prononcés, de 4% et 15% de réduction, respectivement pour la Cmax et l'ASC, ont été observés lorsque l'olmésartan médoxomil a été administré 4 heures avant le chlorhydrate de colésévélam. La demi-vie d'élimination de l'olmésartan a été réduite de 50 – 52% indépendamment

de l’administration concomitante du chlorhydrate de colésévélam ou si l’olmésartan a été pris 4 heures avant le chlorhydrate de colésévélam (voir rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité préclinique

Le potentiel toxique des combinaisons d’olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide a été évalué chez le rat et le chien dans des études de toxicité chronique à doses orales répétées, pendant une période allant jusqu’à six mois.
Comme c'est le cas pour les substances individuelles et pour les autres médicaments de cette classe, le principal organe cible toxicologique de la combinaison est le rein. La combinaison d’olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide a induit des modifications fonctionnelles rénales (augmentation de l'azote uréique et de la créatinine dans le sérum). Les doses élevées ont induit une dégénérescence tubulaire et une régénération dans les reins des rats et des chiens, probablement par un changement des processus hémodynamiques (perfusion rénale réduite résultant d’une hypotension avec hypoxie tubulaire et dégénérescence des cellules tubulaires).
En outre, la combinaison d’olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide a induit une réduction des paramètres des cellules de la lignée rouge (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) et une diminution du poids du cœur chez les rats. Ces effets ont également été observés avec d'autres antagonistes des récepteurs AT_1 et avec des IEC. Ils semblent être provoqués par l’effet pharmacologique de doses élevées d’olmésartan médoxomil et ne semblent avoir aucune importance chez l’homme aux doses thérapeutiques recommandées.

Des études de génotoxicité utilisant l'olmésartan médoxomil et l'hydrochlorothiazide combinés et chacune des composantes individuelles n’ont montré aucun signe d’activité génotoxique cliniquement pertinente.

L’effet carcinogène potentiel de la combinaison de l’olmésartan médoxomil et de l’hydrochlorothiazide n’a pas été évalué.

Il n’y a pas eu de signe de tératogénicité chez les souris ou les rats traités par des combinaisons olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide. Comme prévu pour cette classe de médicaments, un effet fœtotoxique a été observé chez les rats, établi par une réduction significative du poids corporel des fœtus, lorsque les rates ont été traitées avec des combinaisons d’olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide pendant leur gestation (voir rubriques 4.3, 4.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:
Cellulose microcristalline
Monohydrate de lactose
Hyprolose faiblement substituée
Hyprolose
Stéarate de magnésium

Enrobage du comprimé:
Talc
Hypromellose
Dioxyde de titane (E 171)
Oxyde de fer (III) jaune (E 172)
Oxyde de fer (III) rouge (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes multi-couches de polyamide/aluminium/polychlorure de vinyle/aluminium.

Boîtes de 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 et 10 x 28 comprimés pelliculés.
Boîtes de 10, 50 et 500 comprimés pelliculés à usage hospitalier (unit dose).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg, Luxembourg

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique
Belsar Plus 20 mg/12,5 mg comprimés pelliculés: BE282782
Belsar Plus 20 mg/25 mg comprimés pelliculés: BE282791

Luxembourg
Numéros d'autorisation de mise sur le marché:

- Belsar Plus 20 mg/12,5 mg comprimés pelliculés: 2011111329
- Belsar Plus 20 mg/25 mg comprimés pelliculés: 2011111330

Numéros nationaux:

- Belsar Plus 20 mg/12,5 mg 14 comprimés pelliculés: 0422514
- Belsar Plus 20 mg/12,5 mg 28 comprimés pelliculés: 0422528
- Belsar Plus 20 mg/12,5 mg 50 comprimés pelliculés – unit dose: 0422559
- Belsar Plus 20 mg/12,5 mg 56 comprimés pelliculés: 0422531
- Belsar Plus 20 mg/12,5 mg 98 comprimés pelliculés: 0422545
- Belsar Plus 20 mg/25 mg 14 comprimés pelliculés: 0422464
- Belsar Plus 20 mg/25 mg 28 comprimés pelliculés: 0422478
- Belsar Plus 20 mg/25 mg 50 comprimés pelliculés – unit dose: 0422501
- Belsar Plus 20 mg/25 mg 56 comprimés pelliculés: 0422481
- Belsar Plus 20 mg/25 mg 98 comprimés pelliculés: 0422495

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

Date de première autorisation: 08/05/2006
Date de dernier renouvellement: 07/06/2011

10. DATE MISE À JOUR DU TEXTE

01/2025

DATE D'APPROBATION DU TEXTE

03/2025