RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Olmetec Plus 20mg/12,5mg comprimés pelliculés:
Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'olmesartan medoxomil et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.
Olmetec Plus 20mg/25mg comprimés pelliculés:
Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'olmesartan medoxomil et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient(s) à effet notoire:
Olmetec Plus 20 mg/12,5 mg comprimés pelliculés:
Chaque comprimé pelliculé contient 110,7mg de lactose monohydrate
Olmetec Plus 20 mg/25 mg comprimés pelliculés:
Chaque comprimé pelliculé contient 98,2mg de lactose monohydrate

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.
Olmetec 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.
Olmetec 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.
L'Olmetec Plus, combinaison à dose fixe, est indiqué chez des patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec l'olmesartan medoxomil en monothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

L'Olmetec 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'olmesartan medoxomil en monothérapie. L'Olmetec 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'olmesartan medoxomil à la combinaison à dose fixe peut être envisagé, en tenant compte du fait que l'effet antihypertenseur de l'olmesartan medoxomil 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.

Il est possible d'administrer 20 mg d'olmesartan medoxomil et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec une monothérapie optimale de 20 mg d'olmesartan medoxomil.

Il est possible d'administrer 20 mg d'olmesartan medoxomil et 25 mg d'hydrochlorothiazide chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec 20 mg d'olmesartan medoxomil 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 l' Olmetec 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). L'Olmetec 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
Olmetec 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'olmesartan medoxomil est recommandée et une dose maximum 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 d'expérience d'olmesartan medoxomil chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Olmetec Plus ne devrait pas être utilisé chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3, 5.2), cholestase et obstruction biliaire (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité d'Olmetec Plus chez des enfants et des adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été démontrées. Il n'y a pas de données disponibles.

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 ou 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 trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réduction du volume intra vasculaire
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 du sodium due à un traitement diurétique fort, un régime sans sel, des diarrhées ou des vomissements. Ces conditions doivent être corrigées avant d'administrer Olmetec 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 sévère 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
L'Olmetec 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 < 60 ml/min mais ≥ 30 ml/min). Cependant, chez ces patients, l'Olmetec 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 de l'administration de l'Olmetec 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'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1). Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Insuffisance hépatique
On ne dispose actuellement d'aucune expérience d'olmesartan medoxomil chez les 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'utilisation d'Olmetec 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 aortiques 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'utilisation d'Olmetec Plus n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Effets métaboliques et endocriniens
Un traitement par thiazides peut réduire la tolérance au glucose. Une adaptation de la dose de l'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 thiazides.

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 franche peut être provoquée chez certains patients recevant un traitement par diurétiques thiazidiques.

Déséquilibre des électrolytes
Comme pour tous les patients recevant un traitement diurétique, il est nécessaire de faire une détermination périodique des électrolytes sériques à intervalles appropriés. Les thiazides, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent provoquer un déséquilibre hydro-électrolytique (notamment hypokaliémie, hyponatriémie 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 une diurèse importante, chez les patients qui reçoivent une quantité insuffisante d'électrolytes par voie orale et chez les patients recevant une thérapie concomitante par corticostéroïdes ou ACTH (voir rubrique 4.5).
Inversément, en raison de l'antagonisme au niveau des récepteurs de l'angiotensine-II (AT_1) par la composante olmesartan medoxomil de l'Olmetec Plus, une hyperkaliémie peut se produire, surtout en présence d'une insuffisance rénale et/ou d'une insuffisance cardiaque, ainsi qu'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 l'Olmetec Plus (voir rubrique 4.5).

Rien ne permet de penser que l'olmesartan medoxomil réduirait ou préviendrait une hyponatrémie induite par un diurétique. Le déficit en chlorure est généralement léger et ne nécessite en général aucun traitement.

Les thiazides 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 thiazides avant de tester le fonctionnement de la parathyroïde.

On a montré que les thiazides 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 et un thiazide, l'utilisation concomitante de lithium et d'Olmetec Plus n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

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

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

Angioedème intestinal:
Des angioedèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II [y compris olmesartan medoxomil] (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, olmesartan medoxomil 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 secondaire à angle fermé:
L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut causer une réaction idiosyncrasique, résultant en un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, une myopie aiguë transitoire et en un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes incluent l'apparition aiguë d'une diminution de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire et se produisant typiquement dans les heures ou semaines suite à l'initiation du médicament. Le glaucome aigu à angle fermé non traité peut entraîner une perte permanente de la vision. Le traitement primaire est de mettre fin à l'utilisation d'hydrochlorothiazide le plus vite possible. Des traitements médicamenteux ou chirurgicaux rapides peuvent être considérés si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque dans le développement du glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure un historique d'allergies aux sulfamides 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, Olmetec Plus doit être retiré et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide.

Différences ethniques
Comme c'est le cas pour tous les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, l'effet hypotenseur de l'olmesartan medoxomil est un peu moindre chez les patients de race noire que chez les patients non noirs, peut-être du fait d'une prévalence plus élevée d'un statut à rénine basse dans la population hypertendue de race noire.

Tests anti-dopage
L'hydrochlorothiazide contenu dans ce médicament produit pourrait donner un résultat analytique positif dans un test anti-dopage.

Grossesse
Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne devraient pas être donnés durant la grossesse. A moins que la continuation de la thérapie des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II soit considérée comme essentielle, les patientes qui envisagent 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 des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II devrait être arrêté immédiatement et, le cas échéant, une thérapie alternative devrait être commencée (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, il existe toujours un risque qu'une diminution excessive de la pression artérielle puisse conduire à un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral.

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent se produire chez des patients ayant ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchiale, mais ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez les patients qui ont une telle anamnèse.

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'intolérance au galactose, déficience en Lapp-lactase ou malabsorption du glucose-galactose ne devraient pas prendre ce médicament.

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

Interactions potentielles liées à l'olmesartan medoxomil 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 d'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 thiazides et, par conséquent, le risque de toxicité du lithium peut être augmenté. Dès lors, l'utilisation combinée de l'Olmetec 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 requérant 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 avec une fonction rénale compromise (par exemple, patients déshydratés ou personnes âgées avec 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 envisager

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

Autres antihypertenseurs:
L'effet antihypertenseur de l'Olmetec 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'olmesartan medoxomil:

Utilisation concomitante non recommandée

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

Médicaments qui influencent les taux de potassium :
Sur base de l'expérience dont on dispose concernant l'utilisation d'autres médicaments affectant le système rénine-angiotensine, l'utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments potassiques, de substituts de sel contenant du potassium ou encore d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux sérique de potassium (p.e. 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 l'Olmetec Plus.

Colesevelam, agent séquestrant de l'acide biliaire:

L'administration concomitante de colesevelam hydrochloride agent séquestrant de l'acide biliaire réduit l'exposition systémique et la concentration plasmatique maximale d'olmésartan ainsi que la t1/2).

L'administration d'olmésartan médoxomil au moins 4 heures avant colesevelam hydrochloride réduit l'effet des interactions médicamenteuses. L'administration d'olmésartan médoxomil au moins 4 heures avant la dose de colesevelam hydrochloride doit être prise en compte (voir rubrique 5.2).

Informations complémentaires

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

L'olmesartan medoxomil 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'olmesartan medoxomil 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'olmesartan 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'olmesartan 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 (entre autres : diurétiques kaliurétiques, laxatifs, corticostéroïdes, ACTH, amphotéricine, carbénoxolone, pénicilline G sodique ou dérivés de l'acide salicylique). Cette 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 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 troubles du potassium sérique:
Une surveillance périodique du potassium sérique et de l'ECG est recommandée lorsque l'Olmetec Plus est administré avec des médicaments influencés par des troubles 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 thiazide 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 pressives (par exemple : noradrénaline):
L'effet des amines pressives peut être réduit.

Médicaments utilisés dans le traitement de la goutte (par exemple : probénécid, 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 probénécid ou de sulfinpyrazone peut s'avérer nécessaire. L'administration concomitante d'un thiazide peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

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

Agents cytotoxiques (par exemple : cyclophosphamide, méthotrexate):
Les thiazides 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 dose élevée.

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

Cyclosporine:
Un traitement concomitant par cyclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutteux.

Tétracyclines:
L'administration concomitante de tétracyclines et de thiazides augmente le risque d'augmentation de l'urée induite par les tétracyclines. Cette interaction ne s'applique probablement pas à 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 d'Olmetec Plus n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4).
L'utilisation d'Olmetec Plus est contre-indiquée pendant le 2ème et le 3ème trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Olmesartan medoxomil
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 trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant l'effet tératogène après exposition à des inhibiteurs de l'ECA durant le premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes; cependant une petite augmentation du risque ne peut être exclue.
Bien qu'il n'existe pas d'études épidémiologiques sur le risque des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, des risques similaires peuvent exister pour cette classe de médicaments.
A moins que la continuation de la thérapie des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II est considérée 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 des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II devrait être arrêté immédiatement et, le cas échéant, une thérapie alternative devrait être commencée.

L'exposition de la thérapie des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II durant le 2ème et le 3ème trimestre est connue pour induire une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnion, retard d'ossification du crâne) et toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (Voir rubrique 5.3 « Données de sécurité précliniques »).

En cas d'exposition aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II au cours du 2ème trimestre de la 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 pour l'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 le 2ème et le 3ème trimestre 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 un œdème gestationnel, une hypertension gestationnelle ou une pré-éclampsie en raison du risque de diminution du volume plasmatique et une hypoperfusion placentaire, sans un 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 pourrait être utilisé.

Allaitement:

Olmesartan medoxomil
Parce qu'aucune information n'est disponible concernant l'utilisation d'Olmetec Plus pendant l'allaitement, Olmetec Plus n'est pas recommandé et des traitements alternatifs avec des profils de sécurité mieux établis durant l'allaitement sont préférables, en particulier lors de l'allaitement avec des nourrissons ou des nourrissons prématurés.

Hydrochlorothiazide
L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait humain en petites quantités. Les thiazides en doses élevées provoquant une diurèse peuvent inhiber la production de lait.
L'utilisation d'Olmetec Plus pendant l'allaitement n'est pas recommandé. Si Olmetec Plus est utilisé pendant l'allaitement, les doses doivent être maintenues au plus bas.

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

Olmetec Plus a une influence mineure ou modéré 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, de ce fait leurs capacités de réaction diminuent.

4.8 Effets indésirables

Les effets secondaires les plus fréquemment notifiés durant un traitement avec Olmetec Plus sont maux de tête (2,9%), vertiges (1,9%) et fatigues (1,0%).

L'hydrochlorothiazide peut causer ou aggraver une déplétion du volume, ce qui peut entraîner un désordre des balances électrolytes (voir rubrique 4.4).

Dans des études cliniques portant sur 1.155 patients traités avec des combinaisons olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide à des doses de 20mg/12,5mg ou 20mg/25mg 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 olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide était similaire à celle observée avec le placebo. La fréquence des arrêts de traitement dus à des effets indésirables avec une combinaison olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide 20mg/12,5mg – 20mg/25mg (2%) était également similaire à celle observée avec le placebo (3%). La fréquence globale des effets indésirables sous olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide par rapport au placebo n'a pas semblé être liée à l'âge (< 65 ans contre ≥ 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.

Une investigation supplémentaire a été faite par rapport au profil de sécurité des hautes doses de combinaison d'Olmetec Plus. Chez 3.709 patients, l'olmesartan medoxomil a été donné en combinaison avec l'hydrochlorothiazide dans un dosage de 40mg/12,5mg ou 40mg/25mg.

Le tableau ci-dessous répertorie les effets secondaires observés durant les études cliniques, les recherches de sécurité après l'enregistrement et les effets secondaires spontanés durant un traitement avec Olmetec Plus, également les effets secondaires qui sont connus du profil de sécurité de chaque composant individuel, olmesartan medoxomil et hydrochlorothiazide.

La terminologie suivante est utilisée afin de déterminer les fréquences des effets secondaires comme suit: très fréquent (≥1/10); fréquent (≥1/100, <1/10); peu fréquent (≥1/1.000, <1/100); rare (≥1/10.000, <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	Effet secondaire	Fréquence		
		Olmetec Plus	Olmesartan	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)			indéterminé
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

Troubles du métabolisme et de la nutrition	anorexie			peu fréquent
	glycosurie			fréquent
	hypercalcémie			fréquent
	hypercholestérolémie	peu fréquent		très fréquent
	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
	nervosité			rare
	troubles du sommeil			rare

Affections du système nerveux	état confusionnel			fréquent
	convulsions			rare
	trouble de la conscience (tel que la perte de conscience)	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	réduction du larmoiement			rare
	vision trouble transitoire			rare
	aggravation d'une myopie pré-existante			peu fréquent
	Myopie aiguë et glaucome aigu à angle fermé			fréquence indéterminée
	épanchement choroïdien			fréquence indéterminée
	xanthopsie			rare
Affections de l'oreille et du labyrinthe	vertige	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
	suffocation			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 (voir rubrique 4.4)		rare	
	entéropathie ressemblant à sprue		très rare	
Affections hépatobiliaires	cholécystite aiguë			rare
	jaunisse (ictère cholestatique intrahépatique)			rare

Affections de la peau et du tissus sous-cutanés	dermatite allergique		peu fréquent	
	réactions anaphylactiques cutanées			rare
	œdème angioneurotique	rare	rare	
	réactions similaires au lupus érythémateux cutané			rare
	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	
	mal de dos	peu fréquent	fréquent	
	spasmes musculaires	peu fréquent	rare	
	faiblesse musculaire			rare
	myalgies	peu fréquent	peu fréquent	
	douleur des 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	
	disfonction rénale			rare
	Infection des voies urinaires		fréquent	
Affections des organes de reproduction et du sein	dysfonctionnement 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 créatinine	peu fréquent	rare	fréquent
	élévation de la créatine phosphokinase		fréquent	
	augmentation du glucose sanguin	peu fréquent		
	diminution des valeurs de l'hématocrite	rare		
	diminution du taux d'hémoglobine	rare		
	augmentation des lipides sanguins	peu fréquent		
	diminution du potassium dans le sang	peu fréquent		
	augmentation du potassium dans le sang	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 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 santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

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

On ne dispose pas d'informations spécifiques concernant les effets ou le traitement d'une surdose d'Olmetec Plus.
Le patient doit être surveillé attentivement 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'une surdose. 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.

On prévoit que les manifestations les plus probables d'une surdose en olmesartan medoxomil soient une hypotension et une tachycardie; une bradycardie peut aussi se produire. Une surdose en 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'une surdose 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.

On ne dispose d'aucune information concernant la dialysabilité de l'olmesartan ou de l'hydrochlorothiazide.

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:
L'Olmetec Plus est une combinaison d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, l'olmesartan medoxomil, et d'un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide. L'association de ces deux composants a un effet antihypertenseur additif, réduisant davantage la pression artérielle que ne peut le faire un seul composant.
La prise d'une seule dose d'Olmetec Plus par jour induit une réduction efficace et douce de la pression artérielle pendant l'intervalle de 24 heures entre les prises.

L'olmesartan medoxomil 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'olmesartan bloque les effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II et ses effets stimulants de la sécrétion d'aldostérone en bloquant sa liaison au récepteur de type AT_1 dans certains tissus, notamment le muscle lisse vasculaire et la surrénale. L'action d'olmesartan est indépendante de la source et de la route de synthèse de l'angiotensine II.
L'antagonisme sélectif vis-à-vis des récepteurs de l'angiotensine II (type AT1) par l'olmesartan entraîne une augmentation du taux plasmatique de rénine et des taux d'angiotensine I et II, ainsi qu'une légère diminution du taux plasmatique d'aldostérone.

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

La prise d'olmesartan medoxomil 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 unique journalière 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.

On ne connaît pas encore l'effet de l'olmesartan medoxomil sur la mortalité et la morbidité.

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

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

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

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

Durant un suivi médian de 3,1 années, les patients ont reçu soit olmésartan soit placebo en plus des autres antihypertenseurs incluant les inhibiteurs de l'ECA.
Le critère principal d'évaluation combiné (à temps avant le premier événement du doublement de la créatinine sérique, maladie rénale en phase terminale, décès de toutes causes confondues) est survenu chez 116 patients dans le groupe d'olmésartan (41.1%) et 129 patients dans le groupe placebo (45.4%) (HR 0.97 (95% CI 0.75 à 1.24); p=0.791).

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

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques n'est pas entièrement élucidé. Les thiazides 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 hydrochlorothiazide en monothérapie réduit le risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaire.

Efficacité et sécurité clinique :

La combinaison de l'olmesartan medoxomil et de l'hydrochlorothiazide induit des réductions additives de la pression artérielle, qui augmentent habituellement avec la dose de chaque composant. Dans des études contre placebo, l'administration des combinaisons 20mg/12,5mg et 20mg/25mg d'olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide s'est traduite par des réductions respectives des pressions systoliques et diastoliques moyennes corrigées pour le placebo de 12/7 mm Hg et 16/9 mm Hg respectivement, en valeur de vallée. Ni l'âge, ni la race n'avaient d'influence cliniquement significative sur la réponse au traitement par olmesartan medoxomil/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'olmesartan a donné des réductions supplémentaires des pressions systoliques et diastoliques de 24 heures, mesurées par monitorage 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 olmesartan medoxomil. Les réductions supplémentaires moyenne des pressions systoliques et diastoliques moyennes en vallée 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 olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide s'est maintenue pendant un traitement à long terme (1 an). L'arrêt du traitement par olmesartan medoxomil, avec ou sans traitement concomitant par hydrochlorothiazide, n'a pas induit de rebond hypertensif.

L'effet de la combinaison à dose fixe d'olmesartan/hydrochlorothiazide sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaire est actuellement inconnu.

Information additionnelle :

«L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).
L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.
En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.
Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.
Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

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

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

Le pic plasmatique moyen (C_{max}) d'olmesartan est atteint endéans les 2 heures après la prise d'olmesartan medoxomil par voie orale et l'augmentation de la concentration plasmatique d'olmesartan est quasiment linéaire en fonction de l'augmentation de la dose orale unique et ce jusqu'à environ 80 mg.

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

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

L'olmesartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (99,7%), mais la possibilité d'interactions cliniquement significatives de déplacement de la liaison aux protéines entre l'olmesartan et d'autres médicaments co-administrés fortement liés est faible (comme le confirme l'absence d'interaction cliniquement significative entre l'olmesartan medoxomil et la warfarine). La liaison de l'olmesartan 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'olmesartan medoxomil et d'hydrochlorothiazide en combinaison à dose fixe. L'hydrochlorothiazide est lié aux protéines plasmatiques à raison de 68% et le volume de distribution apparent est de 0,83 à 1,14 L/kg.

Biotransformation et élimination

Olmesartan medoxomil
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'olmesartan medoxomil marqué au ^{14}C, 10 à 16% de la radioactivité administrée étaient éliminés dans l'urine (la majeure partie dans les 24 heures suivant l'administration de la dose), le reste de la radioactivité récupérée étant excrété dans les selles. En se basant sur une disponibilité systémique de 25,6%, il est possible de calculer que l'olmesartan absorbé est éliminé à la fois par voie rénale (environ 40%) et par voie hépato-biliaire (environ 60%). Toute la radioactivité récupérée a été identifiée comme étant de l'olmesartan. Aucun autre métabolite significatif n'a été décelé. La recirculation entéro-hépatique de l'olmesartan est minime. Étant donné qu'une grande partie de l'olmesartan est excrétée par la voie biliaire, son utilisation chez les patients atteints d'obstruction biliaire est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

La demi-vie d'élimination terminale de l'olmesartan varie entre 10 et 15 heures après administration de doses orales multiples. L'état d'équilibre a été 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 l'urine, 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.

Olmetec Plus

La disponibilité systémique de l'hydrochlorothiazide est réduite d'environ 20% lorsqu'il est administré en même temps que l'olmesartan medoxomil, mais cette diminution modeste est sans signification clinique. La cinétique d'olmesartan medoxomil n'est pas influencée par l'administration concomitante d'hydrochlorothiazide.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Personnes âgées (65 ans et plus):
Chez les patients hypertendus, l'aire sous la courbe (AUC) à l'état d'équilibre était augmentée de près de 35% chez les personnes âgés (65 à 75 ans) et d'environ 44% chez les personnes très âgés (≥ 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 âgés sains qu'hypertendus par rapport aux volontaires sains jeunes.

Insuffisance rénale:
Chez les insuffisants rénaux, l'aire sous la courbe à l'état d'équilibre de l'olmesartan 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 (ASC) pour l'olmesartan étaient respectivement 6% et 65% plus élevées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et modérée, par rapport à leurs témoins sains appariés. Deux heures après la prise, la fraction non liée d'olmesartan chez les sujets sains, les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère et ceux atteints d'insuffisance hépatique modérée était respectivement de 0,26%, 0,34% et 0,41%. À la suite de l'administration répétée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, l'ASC moyenne d'olmésartan a de nouveau été d'environ 65% plus élevé que dans les contrôles sains. Les valeurs des C_{max} moyennes d'olmésartan étaient similaires dans l'insuffisance hépatique et les sujets sains.
L'olmesartan medoxomil 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
Colesevelam, agent séquestrant de l'acide biliaire:
L'administration concomitante de 40 mg d'olmésartan médoxomil et de 3750 mg de colesevelam hydrochloride chez des sujets sains a démontré une diminution de 28% de la Cmax et une diminution de 39% de l'ASC d'olmésartan.
Une diminution des effets, 4% et 15% de réduction de la Cmax et de l'ASC respectivement, ont été observés lorsqu'olmésartan médoxomil a été administré 4 heures avant colesevelam hydrochloride. La demi-vie d'élimination d'olmésartan a été réduite de 50 – 52% indépendamment de l'administration concomitante ou préalable de 4heures à celle du colesevelam hydrochloride (voir rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité précliniques

Le potentiel toxique des combinaisons olmesartan medoxomil/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 a été le rein. La combinaison olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide a induit des modifications fonctionnelles rénales (augmentation de l'azote uréique et de la créatinine sérique). 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 olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide a induit une réduction des paramètres des cellules de la lignée rouge (érythrocytes, hémoglobine et 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 inhibiteurs de l'ECA. Ils semblent être provoqués par l'effet pharmacologique de doses élevées d'olmesartan medoxomil et ne semblent avoir aucune importance chez l'homme aux doses thérapeutiques recommandées.

Des études de génotoxicité utilisant l'olmesartan medoxomil 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'olmesartan medoxomil et de l'hydrochlorothiazide n'a pas été évalué puisqu'il n'y avait aucun indice d'effet carcinogène significatif pour les deux composantes individuelles dans les conditions d'utilisation clinique

Il n'y a pas eu de signe de tératogénicité chez les souris ou les rats traités par des combinaisons olmesartan medoxomil/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 olmesartan medoxomil/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, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium

Enrobage du comprimé:
Talc, hypromellose, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer (III) jaune (E172), oxyde de fer (III) rouge (E172)

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 ou 500 comprimés pelliculés à usage hospitalier (unit dose).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Aucune exigence particulière.

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

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

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique
Olmetec Plus 20mg/12,5mg comprimés pelliculés: BE 282746
Olmetec Plus 20mg/25mg comprimés pelliculés: BE 282764

Luxembourg
Olmetec Plus 20mg/12,5mg comprimés pelliculés: 2006020005

- 0422741 : 1*14 comprimés SS BLIST.
- 0422755 : 1*28 comprimés SS BLIST.
- 0422769 : 1*56 comprimés SS BLIST.
- 0422772 : 1*98 comprimés SS BLIST.
- 0422786 : 1*50 comprimés U.D. SS BLIST.

Olmetec Plus 20mg/25mg comprimés pelliculés: 2006020004

- 0422691 : 1*14 comprimés SS BLIST.
- 0422707 : 1*28 comprimés SS BLIST.
- 0422711 : 1*56 comprimés SS BLIST.
- 0422724 : 1*98 comprimés SS BLIST.
- 0422738 : 1*50 comprimés U.D. SS BLIST.

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

A. Date de première autorisation: 08/05/2006
B. Date de dernier renouvellement : 18/03/2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

05/2025