

## MENTIONS LEGALES COMMUNES COMPLETES

### ALTEIS 10 / 20 / 40 mg, comprimé pelliculé

**DENOMINATION DU MEDICAMENT :** ●ALTEIS 10 mg, comprimé pelliculé ●ALTEIS 20 mg, comprimé pelliculé ●ALTEIS 40 mg, comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE et QUANTITATIVE :** ●ALTEIS 10 mg : Olmésartan médoxomil : 10,00 mg. ●ALTEIS 20 mg : Olmésartan médoxomil : 20,00 mg. ●ALTEIS 40 mg : Olmésartan médoxomil : 40,00 mg. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

**FORME PHARMACEUTIQUE :** ●ALTEIS 10 mg : comprimé pelliculé blanc, rond, marqué d'un « C13 » sur l'une des faces ●ALTEIS 20 mg : comprimé pelliculé blanc, rond, marqué d'un « C14 » sur l'une des faces ●ALTEIS 40 mg : comprimé pelliculé blanc, ovale, marqué d'un « C15 » sur l'une des faces. **DONNEES CLINIQUES :**

**Indications thérapeutiques :** Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. **Posologie et mode d'administration :** Boîtes de 30 : CTJ : 0,42 € à 0,67 €. Boîtes de 90 : CTJ : 0,39 € à 0,63 €. **Adultes** La posologie initiale d'olmésartan médoxomil est de 10 mg par jour en 1 prise. Chez les patients insuffisamment contrôlés à cette dose, la posologie d'olmésartan médoxomil peut être augmentée à la posologie optimale de 20 mg par jour en 1 prise. Si une diminution plus importante de la pression artérielle est nécessaire, la posologie d'olmésartan médoxomil peut être augmentée à 40 mg par jour en 1 prise ou l'association à de l'hydrochlorothiazide (diurétique) peut être envisagée. L'action antihypertensive de l'olmésartan médoxomil apparaît dans les 2 semaines suivant l'instauration du traitement et atteint son maximum après 8 semaines environ. En tenir compte lors de l'adaptation posologique de chaque patient. Pour favoriser l'observance au traitement, il est recommandé de prendre ALTEIS chaque jour à la même heure, au cours ou en dehors des repas. **Sujets âgés** Dans la plupart des cas, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés (voir ci-dessous pour les adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale). Si une augmentation jusqu'à la posologie maximale de 40 mg par jour s'avère nécessaire, la pression artérielle doit être étroitement surveillée. **Insuffisance rénale** Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 20 et 60 ml/min), la posologie maximale d'olmésartan médoxomil est de 20 mg par jour en 1 prise, compte tenu de l'expérience limitée des plus forts dosages dans ce groupe de patients. Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min), l'utilisation d'olmésartan médoxomil est déconseillée (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacocinétiques »). **Insuffisance hépatique** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, la posologie initiale recommandée d'olmésartan médoxomil est de 10 mg par jour en 1 prise et la posologie maximale ne doit pas dépasser 20 mg par jour en 1 prise. Une surveillance étroite de la pression artérielle et de la fonction rénale est recommandée chez les patients insuffisants hépatiques déjà traités par des diurétiques et/ou par d'autres antihypertenseurs. Il n'y a pas d'expérience de l'utilisation d'olmésartan médoxomil chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, aussi elle est déconseillée dans cette population (voir voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacocinétiques »). L'olmésartan médoxomil ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une obstruction biliaire (voir rubrique « Contre-indications »). **Enfants et adolescents** En raison d'un manque de données d'efficacité et de tolérance, ALTEIS ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

**Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubrique « Liste des excipients ») ; 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Grossesse et allaitement ») ; Obstruction biliaire (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

**Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** **Hypovolémie** Une hypotension symptomatique, en particulier après la première prise, peut survenir chez les patients présentant une hypovolémie et/ou une déplétion sodée secondaire à un traitement diurétique intensif, un régime hyposodé, une diarrhée ou des vomissements. Ces anomalies devront être corrigées avant toute administration d'olmésartan médoxomil. **Autres affections liées à la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone** Chez les patients dont le tonus vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère ou une atteinte rénale sous-jacente, y compris une sténose artérielle rénale), le traitement par d'autres médicaments agissant sur ce système a été associé à des cas d'hypotension aiguë, d'hyperazotémie, d'oligurie ou, plus rarement, à des cas d'insuffisance rénale aiguë. La survenue de tels effets ne peut être exclue avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. **Hypertension rénovasculaire** Il existe un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale lorsque les patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère sur un rein fonctionnel unique sont traités par des médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. **Insuffisance rénale et transplantation rénale** Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale traités par l'olmésartan médoxomil, un contrôle périodique de la kaliémie et de la créatininémie est recommandé. L'utilisation d'olmésartan médoxomil est déconseillée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min) (voir rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Propriétés pharmacocinétiques »). Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation d'olmésartan médoxomil chez les patients ayant eu une transplantation rénale récente ou chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 12 ml/min).

**Insuffisance hépatique** Il n'y a pas d'expérience chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, aussi, l'utilisation d'olmésartan médoxomil est déconseillée dans cette population (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » pour les adaptations posologiques chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée). **Hyperkaliémie** L'utilisation de médicaments agissant sur le système

rénine-angiotensine-aldostérone peut entraîner une hyperkaliémie. Le risque, qui peut être fatal, est augmenté chez les patients âgés, les patients atteints d'insuffisance rénale et les patients diabétiques, les patients traités de façon concomitante par des médicaments susceptibles d'augmenter les taux plasmatiques de potassium et/ou chez les patients présentant des événements intercurrents. Avant d'envisager l'utilisation concomitante de médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, le rapport bénéfice-risque doit être évalué et d'autres alternatives considérées. Les principaux facteurs de risque à considérer pour l'hyperkaliémie sont: le diabète, l'insuffisance rénale, l'âge (> 70 ans), l'association avec un ou plusieurs médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou un traitement de supplémentation potassique. Certains médicaments ou classes thérapeutiques de médicaments sont susceptibles d'entraîner une hyperkaliémie : sels de régime contenant du potassium, diurétiques épargneurs de potassium, IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2), héparine, immunosuppresseurs tels que ciclosporine ou tacrolimus, triméthoprime, les événements intercurrents, en particulier une déshydratation, une décompensation cardiaque aiguë, une acidose métabolique, une dégradation de la fonction rénale, une dégradation subite de la fonction rénale (par exemple lors d'épisodes infectieux), une lyse cellulaire (par exemple lors d'une ischémie aiguë d'un membre, d'une rhabdomyolyse, d'un traumatisme étendu). Une étroite surveillance de la kaliémie est recommandée chez les patients à risque. **Lithium** Comme avec les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, l'association au lithium est déconseillée (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). **Sténose des valves aortique ou mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive** Comme avec les autres vasodilatateurs, les patients présentant un rétrécissement aortique ou mitral ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive devront faire l'objet d'une attention particulière. **Hyperaldostéronisme primaire** Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. L'utilisation d'olmésartan médoxomil est donc déconseillée chez ces patients. **Différences ethniques** Comme avec tous les autres antagonistes de l'angiotensine II, la diminution de la pression artérielle sous l'olmésartan médoxomil peut être légèrement plus faible chez les patients de race noire, probablement en raison de la prévalence plus élevée d'un taux de rénine bas dans cette population. **Grossesse** Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques « Contre-indications » et « Grossesse et allaitement »). **Autres précautions** Comme avec tout antihypertenseur, chez les patients atteints d'une maladie cardiaque ischémique ou d'une maladie ischémique cérébrovasculaire, une diminution trop importante de la pression artérielle peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. Ce médicament contient du lactose et est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou de déficit en lactase. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** Les études d'interactions médicamenteuses n'ont été réalisées que chez l'adulte. **Effets d'autres médicaments sur l'olmésartan médoxomil + Potassium et diurétiques épargneurs de potassium** Comme avec les autres médicaments modifiant le système rénine-angiotensine, l'administration concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium sérique (par exemple l'héparine) peut entraîner une élévation de la kaliémie (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») et est donc déconseillée. **Autres antihypertenseurs** L'effet antihypertenseur de l'olmésartan médoxomil peut être majoré par l'utilisation concomitante d'autres antihypertenseurs. **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** Les AINS (y compris l'acide acétylsalicylique à des doses > 3 g/jour et les inhibiteurs de la COX-2) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II peuvent avoir une action synergique et diminuer la filtration glomérulaire, pouvant entraîner une insuffisance rénale aiguë. Une surveillance de la fonction rénale en début de traitement et une hydratation correcte du patient sont recommandées. Cette association peut également diminuer l'effet antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et donc en partie leur efficacité. **Autres médicaments** Une légère diminution de la biodisponibilité de l'olmésartan a été observée après traitement par antiacides (hydroxyde d'aluminium et de magnésium). L'administration concomitante de warfarine ou de digoxine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de l'olmésartan. **Effets de l'olmésartan médoxomil sur les autres médicaments** **Lithium** Des augmentations réversibles de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques ont été rapportées en cas d'administration concomitante de lithium avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes de l'angiotensine II. Par conséquent, l'utilisation concomitante de l'olmésartan médoxomil et du lithium est déconseillée (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Si cette association s'avère nécessaire, une surveillance stricte de la lithiémie est recommandée. **Autres interactions** Des études cliniques spécifiques ont été réalisées chez les volontaires sains avec la warfarine, la digoxine, l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium, l'hydrochlorothiazide et la pravastatine. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée ; aucun effet significatif de l'olmésartan médoxomil n'a été observé sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique de la warfarine ou de la digoxine. *In vitro*, l'olmésartan n'a pas montré d'effets inhibiteurs cliniquement significatifs sur les enzymes du cytochrome P450 humain 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4, et n'a pas ou peu d'effet inducteur sur l'activité du cytochrome P450 chez le rat. De ce fait, aucune étude d'interaction *in vivo* avec les inhibiteurs et inducteurs connus des enzymes du cytochrome P450

n'a été réalisée. Aucune interaction clinique significative entre l'olmésartan et les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450, citées ci-dessus, n'est attendue. **Grossesse et allaitement**

**Grossesse** L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est déconseillée au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est contre-indiquée aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse (voir rubriques « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques contrôlées disponibles concernant l'utilisation des ARAll au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARAll ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAll doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté. L'exposition aux ARAll au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »). En cas d'exposition à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARAll doivent être surveillés sur le plan tensionnel en raison du risque d'hypotension (voir rubriques « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

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

**Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, en cas de conduite de véhicules et d'utilisation de machines, il devra être tenu compte de la survenue occasionnelle d'étourdissements ou de fatigue.

**Effets indésirables**

**Expérience après commercialisation** Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'expérience après commercialisation. Ils sont classés par système d'organes et par ordre de fréquence : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) et très rare ( $< 1/10000$ ) incluant les cas isolés. **Très rare** : Affections hématologiques et du système lymphatique : Thrombocytopenie ; Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hyperkaliémie ; Affections du système nerveux : Étourdissements, céphalées ; Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Toux ; Affections gastro-intestinales : Douleurs abdominales, nausées, vomissements ; Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Prurit, exanthème, rash cutané Manifestations allergiques telles qu'œdème angioneurotique, dermatite allergique, œdème de la face et urticaire ; Affections musculo-squelettiques et systémiques : Crampes musculaires, myalgies ; Affections du rein et des voies urinaires : Insuffisance rénale aiguë et insuffisance rénale (voir aussi Investigations) ; Troubles généraux et anomalies au site d'administration : États asthéniques tels qu'asthénie, fatigue, léthargie, malaise ; Investigations : Résultats anormaux de la fonction rénale tels qu'une augmentation de la créatininémie et de l'urémie, Augmentation des enzymes hépatiques. Des cas isolés de rhabdomyolyse ont été rapportés avec des associations comportant des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Une relation de causalité n'a cependant pas été établie.

**Essais cliniques** Les essais cliniques réalisés en monothérapie, en double aveugle, versus placebo, ont montré que l'incidence totale des effets indésirables était de 42,4% sous olmésartan médoxomil et 40,9% sous placebo. Dans ces essais, le seul effet indésirable imputable, sans équivoque, au traitement était des étourdissements (2,5% sous olmésartan médoxomil et 0,9% sous placebo). Le pourcentage d'arrêts de traitement pour effets indésirables lors d'un traitement au long cours (2 ans) était de 3,7% chez les patients traités par 10 à 20 mg/jour d'olmésartan médoxomil en 1 prise. Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des essais cliniques avec l'olmésartan médoxomil versus substance de référence ou placebo, indépendamment de la causalité ou de l'incidence de ces effets par rapport au placebo. Ils sont listés ci-dessous, classés par système d'organe et par ordre de fréquence, selon les mêmes critères que précédemment :

**Affections du système nerveux central** Fréquents : étourdissements Peu fréquents : vertiges **Affections du système cardiovasculaire** Rare : hypotension Peu fréquent : angine de poitrine **Affections du système respiratoire** Fréquents : bronchite, toux, pharyngite, rhinite **Affections gastro-intestinales** Fréquents : douleurs abdominales, diarrhées, dyspepsie, gastro-entérite, nausées **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Peu fréquent : rash **Affections musculo-squelettiques** Fréquents : arthrite, douleurs dorsales, douleurs osseuses **Affections des voies urinaires** Fréquents : hématurie, infection des voies urinaires **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Fréquents : douleurs thoraciques, fatigue, syndrome grippal, œdèmes périphériques, douleurs **Paramètres biologiques** Dans les essais cliniques contrôlés versus placebo, l'incidence des hypertriglycémies (2,0% versus 1,1%) et de l'augmentation de la créatine phosphokinase (1,3% versus 0,7%) était légèrement supérieure sous olmésartan médoxomil que sous placebo. Les effets indésirables touchant les paramètres biologiques observés au cours des essais cliniques réalisés avec l'olmésartan médoxomil (incluant les essais sans groupe placebo), indépendamment de la causalité ou de l'incidence de ces effets par rapport au placebo, incluaient : **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Fréquents : élévation de la créatine phosphokinase, hypertriglycémie, hyperuricémie Rare : hyperkaliémie **Affections du foie et des voies biliaires** Fréquent : élévation des enzymes hépatiques **Informations supplémentaires pour les populations particulières** Chez les sujets âgés, la fréquence de l'hypotension est

légèrement augmentée, passant de « rare » à « peu fréquente ». **Surdosage** L'information concernant le surdosage chez l'homme est limitée. L'effet le plus probable lié au surdosage est l'hypotension. En cas de surdosage, le patient sera étroitement surveillé et un traitement symptomatique sera administré. Aucune donnée n'est disponible quant à l'élimination de l'olmésartan par dialyse. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

**Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique: antagonistes de l'angiotensine II, code ATC : C09CA08** L'olmésartan médoxomil est un antagoniste sélectif puissant des récepteurs de l'angiotensine II (type AT<sub>1</sub>) actif par voie orale. Il bloque tous les effets de l'angiotensine II faisant intervenir les récepteurs AT<sub>1</sub>, indépendamment de l'origine ou de la voie de synthèse de l'angiotensine II. L'antagonisme sélectif des récepteurs de l'angiotensine II (AT<sub>1</sub>) entraîne une augmentation des taux plasmatiques de rénine et des concentrations d'angiotensine I et II, et une baisse de la concentration plasmatique d'aldostérone. L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone. Elle joue un rôle important dans la physiopathologie de l'hypertension en agissant au niveau des récepteurs de type 1 (AT<sub>1</sub>). Chez les patients hypertendus, l'olmésartan médoxomil provoque une diminution dose-dépendante et durable de la pression artérielle. Aucune hypotension liée à la première dose, aucun cas de tachyphylaxie lors de l'administration prolongée, ni aucun effet rebond lors de l'arrêt brutal du traitement n'ont été observés. L'administration d'une dose quotidienne d'olmésartan médoxomil entraîne une diminution progressive et efficace de la pression artérielle sur 24 heures. A dose journalière totale équivalente, l'administration en 1 ou 2 prises entraîne la même diminution de la pression artérielle. Lors d'un traitement continu, la diminution maximale de la pression artérielle est obtenue 8 semaines après le début du traitement, bien qu'une baisse significative de la pression artérielle soit déjà observée après 2 semaines de traitement. En association avec l'hydrochlorothiazide, un effet additif sur la diminution de la pression artérielle est observé ; cette administration concomitante étant bien tolérée. L'effet de l'olmésartan sur la mortalité et la morbidité n'est pas encore connu. **Propriétés pharmacocinétiques**

**Absorption et distribution** L'olmésartan médoxomil est une prodrogue. Au cours de l'absorption par le tractus gastro-intestinal, l'olmésartan médoxomil est rapidement transformé par les estérases de la muqueuse intestinale et de la veine porte en métabolite pharmacologiquement actif, l'olmésartan. Aucune trace d'olmésartan médoxomil sous forme inchangée ou de son résidu médoxomil latéral n'a été décelée dans le plasma ou les selles. La biodisponibilité moyenne absolue d'un comprimé d'olmésartan est de 25,6%. La concentration plasmatique maximale moyenne (C<sub>max</sub>) d'olmésartan est atteinte dans les 2 heures suivant la prise d'olmésartan médoxomil par voie orale. Après administration orale d'une dose unique, la concentration plasmatique d'olmésartan augmente de manière quasi linéaire en fonction de la dose jusqu'à 80 mg. L'alimentation modifiant peu la biodisponibilité de l'olmésartan, celui-ci peut être administré aussi bien au cours qu'en dehors des repas. Le sexe des patients ne modifie pas de manière cliniquement significative la pharmacocinétique de l'olmésartan. L'olmésartan se fixe fortement aux protéines plasmatiques (99,7%). Cependant, la significativité clinique des interactions compétitives entre l'olmésartan et les autres médicaments à forte liaison aux protéines plasmatiques administrés simultanément est faible, comme le confirme l'absence d'interaction cliniquement significative entre l'olmésartan médoxomil et la warfarine. La fixation de l'olmésartan aux cellules sanguines est négligeable. Après administration par voie intraveineuse, le volume de distribution moyen est faible (16-29 l). **Métabolisme et élimination** La clairance plasmatique totale de 1,3 l/h (Cv 19%) est relativement lente par rapport au flux sanguin hépatique (90l/h). Après administration orale unique d'olmésartan médoxomil radiomarqué <sup>14</sup>C, 10 à 16% de la radioactivité sont excrétés dans les urines (en majorité dans les 24 heures suivant l'administration), le reste étant excrété dans les selles. Sur la base d'une biodisponibilité systémique de 25,6%, il peut être calculé que l'olmésartan absorbé est éliminé à la fois par voie rénale (40%) et par voie hépato-biliaire (60%). La totalité de la radioactivité mesurée peut être attribuée à l'olmésartan. Aucun autre métabolite n'a été détecté. Le cycle entéro-hépatique de l'olmésartan est minime. La majeure partie de l'olmésartan étant éliminée par les voies biliaires, son utilisation chez les patients présentant une obstruction des voies biliaires est contre-indiquée (voir rubrique « Contre-indications »). Après administration orale répétée, la demi-vie d'élimination de l'olmésartan est de 10 à 15 heures. L'état d'équilibre est atteint dès les premières doses et aucune accumulation n'a été observée après 14 jours de prises répétées. La clairance rénale est d'environ 0,5-0,7 l/h et est indépendante de la dose. **Pharmacocinétique dans des populations particulières**

**Sujets âgés** Chez les patients hypertendus, à l'état d'équilibre, l'aire sous la courbe (AUC) est augmentée de 35% chez les sujets âgés (65 à 75 ans) et de 44% chez les sujets très âgés (≥ 75 ans) par rapport aux sujets plus jeunes. Cette augmentation pourrait en partie être corrélée à la diminution moyenne de la fonction rénale chez cette catégorie de patients. **Insuffisance rénale** Chez les patients insuffisants rénaux, l'AUC à l'état d'équilibre est augmentée respectivement de 62%, 82% et 179% chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, par rapport aux volontaires sains (voir rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Insuffisance hépatique** Après administration orale unique, les valeurs de l'AUC d'olmésartan sont augmentées respectivement de 6% et 65% chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère et ceux ayant une insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires sains. Deux heures après l'administration, la fraction libre d'olmésartan est respectivement de 0,26%, 0,34% et 0,41% chez les volontaires sains, les patients ayant une insuffisance hépatique légère et ceux ayant une insuffisance hépatique modérée. Après administration répétée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, l'AUC moyenne de l'olmésartan est encore augmentée de 65% par rapport aux volontaires sains. Les valeurs moyennes de C<sub>max</sub> de l'olmésartan sont similaires chez les insuffisants hépatiques et chez les volontaires sains. L'olmésartan médoxomil n'a pas été évalué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Données de sécurité préclinique** Les études de toxicité chronique chez le rat et le chien ont montré que les effets de l'olmésartan médoxomil sont identiques à ceux

observés avec les antagonistes des récepteurs AT<sub>1</sub> et des IEC : augmentation du taux d'urée sanguine et de la créatinine (du fait des modifications fonctionnelles observées au niveau des reins dues au blocage des récepteurs AT<sub>1</sub>) ; diminution de la masse cardiaque ; diminution des cellules de la lignée rouge sanguine (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) ; signes histologiques d'atteinte rénale (altérations régénératrices de l'épithélium rénal, épaissement de la membrane basale, dilatation des tubules). Ces effets indésirables provoqués par l'effet pharmacologique de l'olmésartan médoxomil, sont également survenus au cours des essais précliniques avec d'autres antagonistes des récepteurs AT<sub>1</sub> et avec les IEC et peuvent être atténués par l'administration orale simultanée de chlorure de sodium. Dans ces deux espèces, une augmentation de l'activité rénine plasmatique et une hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires rénales ont été observées. Ces modifications, caractéristiques d'un effet de classe des IEC et des autres antagonistes des récepteurs AT<sub>1</sub>, ne semblent pas avoir d'incidence clinique. Comme pour les autres antagonistes des récepteurs AT<sub>1</sub>, des cultures cellulaires réalisées *in vitro* montrent que l'olmésartan médoxomil augmente l'incidence des cassures chromosomiques. Aucun effet significatif n'a été observé *in vivo* à des doses orales très élevées allant jusqu'à 2000 mg/kg d'olmésartan médoxomil. Les données de génotoxicité suggèrent que l'olmésartan n'a pas de potentiel génotoxique dans les conditions d'utilisation thérapeutique. Aucun potentiel cancérigène n'a été mis en évidence chez le rat (étude de 2 ans) ni chez la souris (étude de 6 mois chez des souris transgéniques). Les études de reproduction chez le rat n'ont pas montré d'effet sur la fertilité ni de signe de tératogénéité. Comme les autres antagonistes de l'angiotensine II, une diminution de la survie de la descendance ainsi qu'une dilatation de la cavité pyélique du rein ont été observées en fin de grossesse et pendant l'allaitement. Comme les autres antihypertenseurs, la toxicité est plus élevée chez la lapine que chez la rate gestante ; cependant, aucun signe de fœtotoxicité n'a été observé. **DONNEES PHARMACEUTIQUES** **Liste des excipients** Comprimé nu : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose à faible substitution, stéarate de magnésium. Pelliculage: dioxyde de titane (E171), talc, hypromellose. **Incompatibilités** Sans objet. **Durée de conservation** 3 ans. **Précautions particulières de conservation** Pas de précautions particulières de conservation. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 et 10 x 28 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Polyamide laminé/Aluminium/PVC/Aluminium). 10, 50 et 500 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées individuelles (Polyamide laminé/Aluminium/PVC/Aluminium). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **Précautions particulières d'élimination et de manipulation** Pas d'exigences particulières. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE LABORATOIRES MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG** 1 AVENUE DE LA GARE 1611 LUXEMBOURG LUXEMBOURG **EXPLOITANT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE MENARINI FRANCE** 1/7, rue du Jura Zone Silic – Wissous, 94150 RUNGIS **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Boîtes de 30 cp •ALTEIS 10mg : 372 066-3 •ALTEIS 20mg : 372 070-0 •ALTEIS 40mg : 372 074-6. Boîtes de 90 cp •ALTEIS 10mg : 372 069-2 •ALTEIS 20mg : 372 072-3 •ALTEIS 40mg : 372 076-9. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** 29 octobre 2003/07 janvier 2009 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 10/09/2012 **V1A DOSIMETRIE** Sans objet. **INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES** Sans objet. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. Liste I. Coll. et Remb.Sec.Soc. 65%. **PRIX** : Boîtes de 30 cp •ALTEIS 10mg : 12,58 € •ALTEIS 20mg : 19,72 € •ALTEIS 40mg : 20,04 €. Boîtes de 90 cp •ALTEIS 10mg : 35,43 € •ALTEIS 20mg : 55,57 € •ALTEIS 40mg : 56,45 €.

*Les informations recueillies font l'objet de traitements informatiques destinés aux laboratoires MENARINI, pour l'activité de la visite médicale et pour répondre aux obligations légales de transparence et de publication des liens des entreprises. Conformément à la loi 78-17 modifiée par la loi 2004-801, vous pouvez exercer à tout moment votre droit d'accès et de rectification des données vous concernant auprès de MENARINI France 1 rue du Jura – BP 40528 - 94633 RUNGIS Cedex. Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement destiné à l'activité de visite médicale, portant sur des données vous concernant.*

*Vous souhaitez nous faire part de votre avis sur la qualité de l'information médicale délivrée par nos équipes de visiteurs médicaux, les laboratoires MENARINI sont à l'écoute de vos commentaires ou remarques et mettent à votre disposition une adresse email : qualiteVM@menarini.fr*

Sous Licence Daiichi Sankyo Europe GmbH.