

## MENTIONS LEGALES COMMUNES COMPLETES

**ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg**

**ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg**

**DENOMINATION DU MEDICAMENT** •ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé •ALTEISDUO 20 mg/25 mg, comprimé pelliculé •ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé •ALTEISDUO 40 mg/25 mg, comprimé pelliculé **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** •ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg Olmésartan médoxomil 20,00 mg / Hydrochlorothiazide 12,50 mg pour un comprimé pelliculé. •ALTEISDUO 20 mg/25 mg Olmésartan médoxomil 20,00 mg / Hydrochlorothiazide 25 mg pour un comprimé pelliculé. Excipient : lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ». •ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg Olmésartan médoxomil 40,00 mg Hydrochlorothiazide 12,50 mg pour un comprimé pelliculé. Chaque comprimé pelliculé contient 233,90 mg de lactose monohydraté. •ALTEISDUO 40 mg/25 mg Olmésartan médoxomil 40,00 mg Hydrochlorothiazide 25 mg pour un comprimé pelliculé. Chaque comprimé pelliculé contient 221,40 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ». **FORME PHARMACEUTIQUE** : •ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé, jaune-rougeâtre, rond, marqué d'un «C22» sur l'une des faces. •ALTEISDUO 20 mg/25 mg Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé, rose, rond, marqué d'un «C24» sur l'une des faces. •ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé, jaune rougeâtre, ovale, marqué d'un « C23 » sur l'une des faces. •ALTEISDUO 40 mg/25 mg Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé, rose, ovale, marqué d'un « C25 » sur l'une des faces. **DONNEES CLINIQUES Indications thérapeutiques** •ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg – 20 mg/25 mg Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. ALTEISDUO est une association fixe indiquée chez des patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par olmésartan médoxomil seul. •ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg – 40 mg/25 mg Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. ALTEISDUO est une association fixe indiquée chez des patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 40 mg d'olmésartan médoxomil seul. **Posologie et mode d'administration** •ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg – 20 mg/25 mg CTJ : 0,66 € en boîte de 30 cp et 0,58 € en boîte de 90 cp. •ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg – 40 mg/25 mg CTJ : 0,67 € en boîte de 30 cp et 0,59 € en boîte de 90 cp. **Adultes** •ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg – 20 mg/25 mg ALTEISDUO ne doit pas être utilisé en traitement de première intention mais doit être utilisé chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 20 mg d'olmésartan médoxomil seul. ALTEISDUO sera administré en une prise par jour, au cours ou en dehors des repas. Le passage d'une monothérapie par 20 mg d'olmésartan médoxomil à cette association fixe peut être envisagé en fonction de la situation clinique, en tenant compte du fait que l'action antihypertensive de l'olmésartan médoxomil atteint son maximum après 8 semaines de traitement environ (voir rubrique «Propriétés pharmacodynamiques»). L'adaptation progressive des doses de chaque composant pris individuellement est recommandée : ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg peut être administré chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil en monothérapie à la dose optimale de 20 mg, ALTEISDUO 20 mg/25 mg peut être administré chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil 20 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg. •ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg – 40 mg/25 mg La posologie recommandée de ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg et de ALTEISDUO 40 mg/25 mg est d'un comprimé par jour. ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 40 mg d'olmésartan médoxomil seul. ALTEISDUO 40 mg/25 mg peut être administré chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'association fixe ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg. Pour des raisons de commodité, les patients qui prennent de l'olmésartan médoxomil et de l'hydrochlorothiazide séparément sous forme de comprimés peuvent prendre à la place le dosage de ALTEISDUO correspondant aux mêmes doses de ces deux composants. ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg – 40 mg/25 mg peut être pris au cours ou en dehors des repas. **Sujets âgés (65 ans et plus)** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés. •ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg – 40 mg/25 mg **Insuffisance rénale** •ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg – 20 mg/25 mg Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min), une surveillance périodique de la fonction rénale est recommandée (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). ALTEISDUO est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique «Contre-indications»). •ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg – 40 mg/25 mg ALTEISDUO est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min), la posologie maximale d'olmésartan médoxomil est de 20 mg par jour en une prise, compte tenu

de l'expérience limitée des plus forts dosages dans ce groupe de patients, et une surveillance périodique est recommandée. Par conséquent, ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg – 40 mg/25 mg est contre-indiqué à tous les stades de l'insuffisance rénale (voir rubriques «Contre-indications», «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi» et «Propriétés pharmacocinétiques»). **Insuffisance hépatique** •**ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg – 20 mg/25 mg** Chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée, ALTEISDUO doit être utilisé avec prudence (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacocinétiques »). Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, la posologie initiale recommandée d'olmésartan médoxomil est de 10 mg par jour en une prise et la posologie maximale ne doit pas dépasser 20 mg en une prise par jour. Une surveillance étroite de la pression artérielle et de la fonction rénale est recommandée chez les patients insuffisants hépatiques traités par des diurétiques et/ou par d'autres antihypertenseurs. Il n'y a pas d'expérience de l'utilisation de l'olmésartan médoxomil chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. ALTEISDUO ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques «Contre-indications» et «Propriétés pharmacocinétiques»), une cholestase ou une obstruction biliaire (voir rubrique «Contre-indications»). •**ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg – 40 mg/25 mg** Chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère, ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg doivent être utilisés avec prudence (voir rubriques «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi» et «Propriétés pharmacocinétiques»). Une surveillance étroite de la pression artérielle et de la fonction rénale est recommandée chez les patients insuffisants hépatiques traités par des diurétiques et/ou par d'autres antihypertenseurs. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, la posologie initiale recommandée d'olmésartan médoxomil est de 10 mg par jour en une prise et la posologie maximale ne doit pas dépasser 20 mg en une prise par jour. Il n'y a pas d'expérience de l'utilisation de l'olmésartan médoxomil chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg ne doivent pas être utilisés chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques «Contre-indications» et «Propriétés pharmacocinétiques»), de même que chez ceux ayant une cholestase ou une obstruction biliaire (voir rubrique «Contre-indications»). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité d'ALTEISDUO chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Le comprimé doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide (par exemple un verre d'eau). Le comprimé ne doit pas être mâché et doit être pris au même moment chaque jour. **Contre-indications** •**ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg – 20 mg/25 mg** Hypersensibilité à l'une des substances actives, à l'un des excipients (voir rubrique «Liste des excipients») ou à d'autres substances dérivées des sulfamides (l'hydrochlorothiazide étant une substance dérivée 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 ; 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Grossesse et allaitement »). •**ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg – 40 mg/25 mg** Hypersensibilité à l'une des substances actives, à l'un des excipients (voir rubrique « Liste des excipients ») ou à d'autres substances dérivées des sulfamides (l'hydrochlorothiazide étant une substance dérivée des sulfamides) ; Insuffisance rénale (voir rubriques «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi» et «Propriétés pharmacocinétiques») ; Hypokaliémie réfractaire, hypercalcémie, hyponatrémie et hyperuricémie symptomatique ; Insuffisance hépatique modérée à sévère, cholestase et obstruction des voies biliaires (voir rubrique «Propriétés pharmacocinétiques») ; 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi» et «Grossesse et allaitement»). **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 de ALTEISDUO. **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 des 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. **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** •**ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg – 20 mg/25 mg** ALTEISDUO ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), (voir rubrique «Contre-indications»). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min). Cependant, chez ces patients, ALTEISDUO doit être

administré avec prudence et un contrôle périodique de la kaliémie, de la créatininémie et de l'uricémie est recommandé. Une hyperazotémie, associée à un traitement par un diurétique thiazidique, peut survenir chez les patients ayant une insuffisance rénale. Si une insuffisance rénale progressive s'installe, il est nécessaire de réévaluer avec attention le traitement et de considérer l'arrêt du diurétique. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de ALTEISDUO chez les patients ayant eu une transplantation rénale récente. •**ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg – 40 mg/25 mg** ALTEISDUO ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min), la posologie maximale d'olmésartan médoxomil est de 20 mg par jour en une prise. Cependant, chez ces patients, ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg doivent être administrés avec prudence et un contrôle périodique de la kaliémie, de la créatininémie et de l'uricémie est recommandé. Une hyperazotémie, associée à un traitement par un diurétique thiazidique, peut survenir chez les patients ayant une insuffisance rénale. Si une insuffisance rénale progressive s'installe, il est nécessaire de réévaluer avec attention le traitement et de considérer l'arrêt du diurétique. Par conséquent, ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg sont contre-indiqués à tous les stades de l'insuffisance rénale (voir rubrique «Contre-indications»). Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de ALTEISDUO chez des patients ayant eu une transplantation rénale récente. **Insuffisance hépatique**

•**ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg – 20 mg/25 mg** Il n'y a actuellement pas d'expérience de l'utilisation de l'olmésartan médoxomil chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. De plus, des déséquilibres hydro-électrolytiques mineurs au cours d'un traitement par des dérivés thiazidiques, peuvent induire un coma hépatique chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou une atteinte hépatique progressive. Aussi, une attention devra être portée aux patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »). ALTEISDUO est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, une cholestase et une obstruction biliaire (voir rubriques «Contre-indications» et « Propriétés pharmacocinétiques »). •**ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg – 40 mg/25 mg** Il n'y a actuellement pas d'expérience de l'utilisation de l'olmésartan médoxomil chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, la dose maximale d'olmésartan médoxomil est de 20 mg. De plus, des déséquilibres hydro-électrolytiques mineurs au cours d'un traitement par des dérivés thiazidiques, peuvent induire un coma hépatique chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou une atteinte hépatique progressive. Aussi, ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg sont contre-indiqués chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère, une cholestase et une obstruction biliaire (voir rubriques «Contre-indications» et «Propriétés pharmacocinétiques»). Une attention devra être portée aux patients ayant une insuffisance hépatique légère (voir rubrique «Posologie et mode d'administration»). **Sténose des valves aortique et 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 de ALTEISDUO est donc déconseillée chez ces patients. **Effets métaboliques ou endocriniens** Le traitement par des dérivés thiazidiques peut altérer la tolérance au glucose. Chez les patients diabétiques, une adaptation de la posologie de l'insuline ou des hypoglycémisants oraux peut être nécessaire (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). Un traitement par dérivés thiazidiques peut révéler un diabète sucré latent. Un traitement par diurétique thiazidique peut être associé à une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides. Chez certains patients, le traitement par dérivé thiazidique peut entraîner une hyperuricémie ou une crise de goutte. **Déséquilibre hydro-électrolytique** Comme pour tout patient traité par diurétiques, un bilan électrolytique doit être effectué à intervalles réguliers. Les dérivés thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner un déséquilibre hydro-électrolytique (notamment une hypokaliémie, une hyponatrémie et une alcalose hypochlorémique). Les signes d'alerte de ces déséquilibres hydro-électrolytiques sont une sécheresse buccale, une sensation de soif, une faiblesse, une léthargie, une somnolence, une nervosité, des douleurs ou crampes musculaires, une fatigue musculaire, une hypotension, une oligurie, une tachycardie et des troubles gastro-intestinaux tels que nausées ou vomissements (voir rubrique «Effets indésirables»). Le risque d'hypokaliémie est augmenté chez les patients présentant une cirrhose hépatique, une diurèse importante, chez les patients dont l'apport oral d'électrolytes est insuffisant et chez les patients traités de manière concomitante par des corticostéroïdes ou de l'ACTH (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). Inversement, l'activité antagoniste de l'olmésartan médoxomil sur les récepteurs de l'angiotensine II (AT<sub>1</sub>) peut entraîner une hyperkaliémie, en particulier en cas d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance cardiaque et de diabète sucré. Chez ces patients à risque, une surveillance appropriée de la kaliémie est recommandée. La prudence est de rigueur en cas d'association de ALTEISDUO à des diurétiques épargneurs de potassium, des suppléments potassiques ou à des substituts du sel contenant du potassium ainsi qu'à d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium sérique (par exemple l'héparine) (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). Aucune donnée n'indique que l'olmésartan médoxomil puisse réduire ou prévenir une hyponatrémie induite par les diurétiques. L'hypochlorémie est en général légère et ne nécessite habituellement pas de traitement spécifique. Les dérivés thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence d'anomalie connue du métabolisme du calcium. L'apparition d'une hypercalcémie peut être le signe d'une hyperparathyroïdie sous-jacente. Le traitement par des dérivés thiazidiques devra être

interrompu avant d'explorer la fonction parathyroïdienne. Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter l'excrétion urinaire du magnésium et entraîner une hypomagnésémie. Une hyponatrémie par dilution peut survenir chez les patients présentant des œdèmes en période de chaleur. **Lithium** Comme avec les autres médicaments associant des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et des dérivés thiazidiques, l'association d'ALTEISDUO au lithium est déconseillée (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

**Différences ethniques** •**ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg – 20 mg/25 mg** 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 sujets noirs, probablement en raison de la prévalence plus élevée d'un taux de rénine bas dans cette population. •**ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg – 40 mg/25 mg** Comme avec toutes les autres spécialités contenant un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, la diminution de la pression artérielle sous ALTEISDUO peut être légèrement plus faible chez les sujets noirs, probablement en raison de la prévalence plus élevée d'un taux de rénine bas dans cette population. **Test antidopage** Cette spécialité contient de l'hydrochlorothiazide, principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage. **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** •**ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg – 20 mg/25 mg** Dans les cas d'athérosclérose, chez les patients atteints d'une maladie cardiaque ischémique ou d'une maladie ischémique cérébrovasculaire, il y a toujours un risque qu'une diminution trop importante de la pression artérielle puisse entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir, plus particulièrement chez les patients présentant des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique, mais également chez les patients n'ayant pas ce type d'antécédents. Une exacerbation ou une activation de lupus érythémateux disséminé a été rapportée lors de traitement par diurétiques thiazidiques Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). •**ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg – 40 mg/25 mg** 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. Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir, plus particulièrement chez les patients présentant des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique, mais également chez les patients n'ayant pas ce type d'antécédents. Une exacerbation ou une activation de lupus érythémateux disséminé a été rapportée lors de traitement par diurétiques thiazidiques. Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

**Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** Interactions potentielles liées à la fois à l'olmésartan médoxomil et l'hydrochlorothiazide **Association déconseillée + 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, rarement, avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. En outre, la clairance rénale du lithium étant réduite par les dérivés thiazidiques, le risque de toxicité d'un traitement au lithium pourrait être majoré. Par conséquent, l'utilisation concomitante de ALTEISDUO 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. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Baclofène** Majoration possible de l'effet antihypertenseur. **+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** Les AINS (c'est-à-dire l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour), les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS non-sélectifs) peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques et des antagonistes de l'angiotensine II. Chez certains patients dont la fonction rénale est altérée (par exemple les patients déshydratés ou âgés avec une fonction rénale altérée), l'association d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'inhibiteurs de la cyclo-oxygénase peut accentuer la détérioration de la fonction rénale, pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale aiguë, habituellement réversible. Aussi, l'association devra être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients devront être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale devra être envisagée après l'initiation de l'association thérapeutique, puis périodiquement. **Associations à prendre en compte + Amifostine** Majoration possible de l'effet antihypertenseur. **+ Autres agents antihypertenseurs** L'effet antihypertenseur de ALTEISDUO peut être majoré par l'utilisation concomitante d'autres antihypertenseurs. **+ Alcool, barbituriques, narcotiques ou antidépresseurs** Majoration possible de l'hypotension orthostatique. Interactions potentielles liées à l'olmésartan médoxomil **Association déconseillée + Médicaments modifiant la kaliémie** 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, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) peut entraîner une élévation de la kaliémie (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). En cas d'administration

concomitante de ces médicaments avec ALTEISDUO, une surveillance de la kaliémie est recommandée.

**Informations supplémentaires** Une légère diminution de la biodisponibilité de l'olmésartan a été observée après traitement par antiacides (hydroxyde d'aluminium et de magnésium). L'olmésartan médoxomil n'a pas eu d'effet significatif sur les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de la warfarine ou sur les propriétés pharmacocinétiques de la digoxine. L'association d'olmésartan médoxomil et de pravastatine n'a pas eu d'incidence clinique significative sur la pharmacocinétique de chacune des substances chez les sujets sains. *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. Aucune interaction clinique significative entre l'olmésartan et les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450, citée ci-dessus, n'est attendue.

**Interactions potentielles liées à l'hydrochlorothiazide**

**Association déconseillée + Médicaments modifiant la kaliémie** La déplétion potassique due à l'hydrochlorothiazide (voir rubrique «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi») peut être potentialisée par l'administration concomitante d'autres médicaments qui induisent une perte potassique et une hypokaliémie (par exemple les diurétiques hypokaliémants, les laxatifs, les corticostéroïdes, l'ACTH, l'amphotéricine, le carbénoxolone, la pénicilline G sodique ou les dérivés de l'acide salicylique). De telles associations sont donc déconseillées.

**Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Sels de calcium** En réduisant l'élimination du calcium, les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la calcémie. Dans le cas où une supplémentation calcique doit être prescrite, il est nécessaire de surveiller le taux de calcium sérique et d'adapter la posologie du calcium en fonction des résultats.

**+ Cholestyramine et autres résines de type colestipol** L'absorption de l'hydrochlorothiazide est altérée en présence de résines échangeuses d'anions.

**+ Digitaliques** L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie induite par les dérivés thiazidiques favorise l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques.

**+ Médicaments affectés par les modifications de la kaliémie** Une surveillance régulière de la kaliémie et de l'ECG est recommandée en cas d'association de ALTEISDUO à des médicaments affectés par les déséquilibres de la kaliémie (par exemple digitaliques et anti-arythmiques) et les médicaments suivants (incluant certains antiarythmiques) pouvant induire des torsades de pointes (tachycardies ventriculaires), l'hypokaliémie étant un facteur prédisposant à la survenue de torsades de pointes (tachycardies ventriculaires) : antiarythmiques de classe Ia (par exemple quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), certains antipsychotiques (par exemple thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol), autres médicaments (par exemple bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparflxacine, terfénadine, vincamine IV).

**+ Myorelaxants non-dépolarisants (par exemple tubocurarine)** L'effet des myorelaxants non-dépolarisants peut être potentialisé par l'hydrochlorothiazide.

**+ Agents anticholinergiques (par exemple atropine ou bipéridène)** Ces médicaments peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en diminuant la motilité gastrointestinale et le taux de vidange gastrique.

**+ Antidiabétiques (hypoglycémisants oraux et insuline)** Un traitement par un dérivé thiazidique peut modifier la tolérance au glucose. Un ajustement posologique du traitement antidiabétique peut être nécessaire (voir rubrique «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»).

**+ Metformine** La metformine doit être utilisée avec précaution en raison du risque d'acidose lactique pouvant être induit par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

**+ Bêtabloquants et diazoxide** L'effet hyperglycémiant des bêtabloquants et du diazoxide peut être augmenté par les dérivés thiazidiques.

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

**+ Médicaments utilisés dans le traitement de la goutte (probénécide, sulfapyrazone et allopurinol)** L'hydrochlorothiazide pouvant augmenter les taux sériques d'acide urique, une adaptation de la posologie des médicaments uricosuriques peut être nécessaire, en particulier une augmentation des doses de probénécide ou de sulfapyrazone. L'administration d'un dérivé thiazidique peut accroître le risque de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

**+ Amantadine** Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter le risque d'effets indésirables liés à l'amantadine.

**+ Agents cytotoxiques (par exemple cyclophosphamide ou méthotrexate)** Les dérivés thiazidiques peuvent réduire l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et potentialiser leurs effets myélosuppressifs.

**+ Salicylés** L'hydrochlorothiazide peut augmenter l'effet toxique des salicylés sur le système nerveux central lorsque ceux-ci sont utilisés à fortes doses.

**+ Méthyl dopa** Des cas isolés d'anémie hémolytique ont été rapportés lors d'un traitement associant hydrochlorothiazide et méthyl dopa.

**+ Ciclosporine** Un traitement associant la ciclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutte.

**+ Tétracyclines** Un traitement associant tétracyclines et dérivés thiazidiques augmente le risque d'hyperurémie induite par les tétracyclines. Il est peu probable que cette interaction s'applique également à la doxycycline.

**Grossesse et allaitement**

**Grossesse** En raison des effets sur la grossesse des composants de cette association pris individuellement, l'utilisation de ALTEISDUO est déconseillée au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse (voir rubrique «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»). L'utilisation de ALTEISDUO 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»).

**Olmésartan médoxomil** 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 ARAlI 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 ARAlI 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 ARAlI doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté. L'exposition aux ARAlI 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 ARAlI 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»). Hydrochlorothiazide Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1<sup>er</sup> trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombocytopénie. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la prééclampsie en raison du risque de diminution de la volémie et de l'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes sauf dans les rares cas où aucun autre traitement n'est possible. Allaitement •**ALTEISDUO** Olmésartan médoxomil En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de ALTEISDUO au cours de l'allaitement, ALTEISDUO 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. Hydrochlorothiazide L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en faible quantité. Les dérivés thiazidiques à fortes doses entraînant une diurèse intense, ils peuvent inhiber la lactation. L'utilisation de ALTEISDUO au cours de l'allaitement est déconseillée. Si ALTEISDUO est utilisé au cours de l'allaitement, les doses doivent être aussi faibles que possible. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** ALTEISDUO peuvent avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La possibilité de survenue occasionnelle de sensations vertigineuses ou de fatigue lors du traitement antihypertenseur, pouvant diminuer l'aptitude à réagir, doit être prise en compte. **Effets indésirables** •**ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg – 20 mg/25 mg** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement par ALTEISDUO sont des maux de tête (2,9%), des sensations vertigineuses (1,9%) et de la fatigue (1,0%). Au cours d'essais cliniques incluant 1155 patients traités par l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide aux dosages de 20 mg/12,5 mg ou 20 mg/25 mg et 466 patients sous placebo pendant une durée allant jusqu'à 21 mois, la fréquence totale des effets indésirables retrouvés pour cette association était comparable à celle du placebo. Les arrêts de traitement pour effet indésirable sous traitement olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide 20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg (2%) étaient comparables à ceux sous placebo (3%). Par rapport au placebo, la fréquence des effets indésirables sous traitement corrélée à l'âge (< 65 ans vs ≥ 65 ans), au sexe ou à la race, n'est pas apparue, bien que la fréquence de sensations vertigineuses ait été quelque peu augmentée chez les patients âgés de 75 ans ou plus. •**ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg – 40 mg/25 mg** : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement par ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg sont des maux de tête (2,9%), des sensations vertigineuses (1,9%) et de la fatigue (1,0%). L'hydrochlorothiazide peut induire ou exacerber une hypovolémie à l'origine des troubles électrolytiques (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). La tolérance de ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg a été évaluée dans des essais cliniques chez 3709 patients recevant de l'olmésartan médoxomil en association avec l'hydrochlorothiazide. Les autres effets indésirables rapportés avec l'association fixe d'olmésartan médoxomil et d'hydrochlorothiazide aux dosages plus faibles de 20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg peuvent être des effets indésirables potentiels avec ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg. •**ALTEISDUO** Les effets indésirables observés sous ALTEISDUO dans les essais cliniques, les études de tolérance après l'autorisation de mise sur le marché et les notifications spontanées sont résumées ci-dessous, de même que les effets indésirables rapportés avec

l'un des composants, l'olmésartan médoxomil et l'hydrochlorothiazide, compte tenu des profils de sécurité connus de ces substances. Les définitions suivantes ont été utilisées dans le but de classer par ordre de fréquence les effets indésirables : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), Rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ), Très rare ( $< 1/10000$ ).

**Association olmésartan médoxomil/Hydrochlorothiazide** : Troubles du métabolisme et de la nutrition : Peu fréquent : Hypercholestérolémie, Hypertriglycéridémie, Hyperuricémie. Affections du système nerveux : Rare : Troubles de la conscience (tel que la perte de conscience). Peu fréquent : Sensations vertigineuses posturales, somnolence, syncope. Fréquent : Sensations vertigineuses / Etourdissement, maux de tête. Affections de l'oreille et du labyrinthe : Peu fréquent : Vertiges. Affections cardiaques : Peu fréquent : Palpitations. Affections vasculaires : Peu fréquent : Hypotension, Hypotension orthostatique. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Peu fréquent : Toux. Affections gastro-intestinales : Peu fréquent : Douleurs abdominales, diarrhées, dyspepsie, nausées, vomissements. Affections de la peau et du tissu sous cutané : Rare : Œdème angioneurotique, urticaire. Peu fréquent : Eczéma, rash. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Peu fréquent : Arthralgie, douleurs dorsales, spasmes musculaires, myalgies, douleurs au niveau des extrémités. Affections du rein et des voies urinaires : Rare : Insuffisance rénale aiguë. Peu fréquent : Hématurie. Affections des organes de reproduction et du sein : Peu fréquent : Dysfonctionnement érectile. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Rare : Malaise. Peu fréquent : Faiblesse. Fréquent : Asthénie, douleurs thoraciques, fatigue, œdème périphérique. Investigations : Rare : diminution de l'hématocrite, diminution du taux d'hémoglobine, augmentation du taux d'azote sanguin, augmentation du taux d'acide urique sanguin. Peu fréquent : Augmentation de l'ALAT, augmentation de l'ASAT, hypercalcémie, hypercréatininémie, hyperglycémie, hyperlipidémie, hypokaliémie, hyperkaliémie, augmentation du taux d'urée sanguin, augmentation des gamma-GT. **Olmésartan médoxomil** : Affections hématologiques et du système lymphatique : Peu fréquent : Thrombocytopénie. Affection du système immunitaire : Peu fréquent : réactions anaphylactiques. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Rare : hyperkaliémie. Fréquent : Hypertriglycéridémie, Hyperuricémie. Affections du système nerveux : Fréquent : Sensations vertigineuses / Etourdissement, maux de tête. Affections de l'oreille et du labyrinthe : Peu fréquent : Vertiges. Affections cardiaques : Peu fréquent : Angine de poitrine. Affections vasculaires : Rare : Hypotension. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquent : Bronchite, toux, pharyngite, rhinite. Affections gastro-intestinales : Peu fréquent : Vomissements. Fréquent : Douleurs abdominales, diarrhées, dyspepsie, gastroentérite, nausées. Affections de la peau et du tissu sous cutané : Rare : Œdème angioneurotique. Peu fréquent : Dermatitis allergiques, exanthème, prurit, rash, urticaire. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Rare : Spasmes musculaires. Peu fréquent : Myalgies. Fréquent : Arthrite, douleurs dorsales, douleur osseuse. Affections du rein et des voies urinaires : Rare : Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale. Fréquent : Hématurie, infection des voies urinaires. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Rare : Léthargie. Peu fréquent : Asthénie, œdème de la face, malaise. Fréquent : Douleurs thoraciques, fatigue, syndrome grippal, douleurs, œdème périphérique. Investigations : Rare : Hypercréatininémie. Fréquent : Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, augmentation du taux d'urée sanguin, augmentation des enzymes hépatiques. **Hydrochlorothiazide** : Infections et infestations : Rare : Sialadénite. Affections hématologiques et du système lymphatique : Rare : Anémie aplasique, aplasie médullaire, anémie hémolytique, leucopénie, neutropénie/agranulocytose, thrombocytopénie. Affection du système immunitaire : Peu fréquent : réactions anaphylactiques. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Très rare : Alcalose hypochlorémique. Peu fréquent : Anorexie. Fréquent : Glycosurie, hypercalcémie, hyperglycémie, hypochlorémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, hyperamylasémie. Très fréquent : Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, Hyperuricémie. Affections psychiatriques : Rare : Apathie, dépression, agitation, troubles du sommeil. Affections du système nerveux : Rare : Convulsions, maux de tête, paresthésies. Peu fréquent : Perte de l'appétit. Fréquent : Etat confusionnel, sensations vertigineuses / étourdissement. Affections oculaires : Rare : Diminution des sécrétions lacrymales, altération transitoire de la vision, xanthopsie. Peu fréquent : Aggravation d'une myopie préexistante. Affections de l'oreille et du labyrinthe : Rare : Vertiges. Affections cardiaques : Rare : Arythmies cardiaques. Affections vasculaires : Rare : Embolies, Angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée), thromboses. Peu fréquent : Hypotension orthostatique. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Rare : Dyspnée, pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire. Peu fréquent : Détresse respiratoire. Affections gastro-intestinales : Très rare : Iléus paralytique. Rare : Pancréatite. Fréquent : Douleurs abdominales, constipation, diarrhées, irritation gastrique, météorisme, nausées, vomissements. Affections hépatobiliaires : Rare : Cholécystite aiguë, jaunisse (ictère cholestatique intrahépatique). Affections de la peau et du tissu sous cutané : Rare : Réactions anaphylactiques cutanées, réactions de type lupus érythémateux, réactivation d'un lupus érythémateux cutané, nécrose toxique épidermique. Peu fréquent : Erythème, réactions de photosensibilité, prurit, purpura, rash, urticaire. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Rare : Faiblesse musculaire, parésies. Affections du rein et des voies urinaires : Rare : Néphrite interstitielle, anomalies de la fonction rénale. Affections des organes de reproduction et du sein : Peu fréquent : Dysfonctionnement érectile. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Rare : Fièvre. Investigations : Fréquent :

Hypercréatininémie, augmentation du taux d'urée sanguin. Des cas isolés de rhabdomyolyse ont été rapportés avec des associations comportant des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

**Surdosage** Aucune information spécifique n'est disponible sur les effets ou le traitement d'un surdosage avec ALTEISDUO. Le patient sera étroitement surveillé et un traitement symptomatique sera administré. La prise en charge dépend du temps écoulé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. Les mesures suivantes sont suggérées : induction de vomissements et/ou lavage gastrique. Le charbon activé peut être utile dans le traitement du surdosage. Les électrolytes et la créatinine sériques doivent être fréquemment contrôlés. En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position couchée, et un remplissage hydroélectrolytique doit être réalisé rapidement. Les manifestations cliniques les plus probables liées au surdosage en olmésartan médoxomil sont une hypotension et une tachycardie. Une bradycardie peut aussi survenir. Un surdosage en hydrochlorothiazide associe une perte en électrolytes (hypokaliémie et hypochlorémie) et une déshydratation par diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents de ce surdosage sont les nausées et la somnolence. L'hypokaliémie peut être à l'origine de spasmes musculaires et/ou aggraver les arythmies cardiaques lors d'une administration concomitante de digitaliques et d'antiarythmiques. Aucune donnée n'est disponible quant à l'élimination de l'olmésartan ou de l'hydrochlorothiazide par dialyse.

**PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmacothérapeutique : antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques, code ATC : C09DA08.

**Mécanisme d'action/effets pharmacodynamiques** ALTEISDUO associe un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, l'olmésartan médoxomil, à un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide. L'association de ces substances actives a un effet antihypertenseur synergique, diminuant la pression artérielle de manière plus importante que chacun des composants administré seul. L'administration d'une dose quotidienne de ALTEISDUO entraîne une diminution progressive et efficace de la pression artérielle sur 24 heures. L'olmésartan médoxomil est un antagoniste sélectif puissant des récepteurs de l'angiotensine II (type AT<sub>1</sub>) actif par voie orale. L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone. Elle joue un rôle important dans la physiopathologie de l'hypertension. Les effets de l'angiotensine II sont la vasoconstriction, la stimulation de la synthèse et de la libération de l'aldostérone, la stimulation cardiaque et la réabsorption rénale du sodium. L'olmésartan bloque les effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II et ceux liés à la sécrétion de l'aldostérone en bloquant sa fixation sur les récepteurs AT<sub>1</sub> présents au niveau des tissus tels que les muscles lisses vasculaires et les glandes surrénales. L'effet de l'olmésartan est indépendant 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>) par l'olmésartan entraîne une augmentation des taux plasmatiques de rénine et des concentrations d'angiotensine I et II, ainsi qu'une diminution des concentrations plasmatiques de l'aldostérone. 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. L'effet de l'olmésartan médoxomil sur la mortalité et la morbidité n'est pas encore connu. L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme d'action de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques n'est pas complètement connu. Les dérivés thiazidiques modifient les mécanismes de réabsorption tubulaire rénale des électrolytes, avec une action directe sur l'excrétion du sodium et des chlorures dans des proportions équivalentes. L'action diurétique de l'hydrochlorothiazide réduit le volume plasmatique, augmente l'activité de la rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone, ce qui a pour conséquences d'augmenter la perte urinaire de potassium et de bicarbonates et d'abaisser la kaliémie. Le système rénine-aldostérone est régulé par l'angiotensine II et ainsi l'association à un ARAII tend à s'opposer à la perte en potassium liée aux diurétiques thiazidiques. La diurèse apparaît 2 heures après le début du traitement par l'hydrochlorothiazide et le pic est observé environ 4 heures après la prise, l'effet persistant pendant environ 6-12 heures. Des études épidémiologiques ont montré que des traitements au long cours avec l'hydrochlorothiazide seul réduisent le risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaires.

**Efficacité et sécurité clinique** L'association d'olmésartan médoxomil et d'hydrochlorothiazide a un effet additif sur la réduction de la pression artérielle, cette réduction augmentant en général avec les doses de chacun des composants. Au cours d'études poolées contrôlées versus placebo, l'administration de l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide aux doses de 20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg a entraîné, à la vallée, des réductions moyennes des pressions artérielles systolique/diastolique ajustées au placebo de 12/7 mmHg et 16/9 mmHg respectivement. L'âge ou le sexe ne modifient pas de manière cliniquement significative la réponse au traitement. L'adjonction de 12,5 mg ou 25 mg d'hydrochlorothiazide chez des patients insuffisamment contrôlés par 20 mg d'olmésartan médoxomil a apporté, respectivement, une réduction supplémentaire de la PAS/PAD en ambulatoire sur 24 heures, de 7/5 mmHg et 12/7 mmHg, comparativement à la monothérapie par olmésartan médoxomil. A la vallée, le gain moyen de baisse de la PAS/PAD par comparaison à la monothérapie était de 11/10 mmHg et 16/11 mmHg, respectivement. L'efficacité de l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide est maintenue au long cours (un an). L'arrêt d'un traitement par l'olmésartan médoxomil, associé ou non à l'hydrochlorothiazide, n'a pas provoqué d'effet rebond. Les effets d'une association de doses fixes d'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires ne sont pas encore connus.

**•ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg – 40 mg/25 mg**

Les associations fixes d'olmésartan médoxomil et d'hydrochlorothiazide 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg ont été évaluées dans 3 études cliniques incluant 1482 patients hypertendus. Une étude clinique en double aveugle chez des patients atteints d'hypertension artérielle essentielle a évalué l'efficacité de l'association ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg versus 40 mg d'olmésartan médoxomil en monothérapie (ALTEIS) avec la PAD moyenne en position assise comme critère principal d'efficacité. La baisse de la PAS/PAD était de -31,9/-18,9 mmHg avec l'association et de -26,5/-15,8 mmHg avec la monothérapie (p<0,0001) après 8 semaines de traitement. Lors de la deuxième phase de cette étude, en double aveugle mais non contrôlée, le passage de 40 mg d'olmésartan médoxomil (ALTEIS) à ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg et de ALTEISDUO 40

mg/12,5 mg à ALTEISDUO 40 mg/25 mg chez les patients non-répondeurs a entraîné une baisse supplémentaire de la PAS/PAD, confirmant ainsi que l'augmentation des doses permet d'améliorer de manière significative le contrôle de la pression artérielle. Une deuxième étude clinique en double aveugle, randomisée et contrôlée versus placebo, a évalué l'efficacité de l'ajout d'hydrochlorothiazide chez les patients dont la pression artérielle n'était pas suffisamment contrôlée après 8 semaines de traitement par ALTEIS 40 mg. Soit les patients continuaient leur traitement par ALTEIS 40 mg, soit ils recevaient en association 12,5 mg ou 25 mg d'hydrochlorothiazide pendant 8 semaines. Un 4ème groupe de patients était randomisé pour recevoir ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg. L'ajout de 12,5 mg ou 25 mg d'hydrochlorothiazide a entraîné une baisse supplémentaire de la PAS/PAD de -5,2/-3,4 mmHg ( $p < 0,0001$ ) et de -7,4/-5,3 mmHg ( $p < 0,0001$ ) respectivement versus ALTEIS 40 mg seul. Une comparaison des patients recevant ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg et de ceux recevant ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg a montré une différence statistiquement significative de baisse de la PAS de -2,6 mmHg en faveur de l'association des plus forts dosages ( $p = 0,0255$ ) alors que la baisse observée de la PAD était de -0,9 mmHg. Les mesures ambulatoires de la pression artérielle (MAPA) basées sur les variations moyennes sur 24 heures, diurnes et nocturnes, de la PAD et de la PAS ont confirmé les résultats des mesures conventionnelles de la pression artérielle. Un autre essai en double aveugle, randomisé, a comparé l'efficacité des associations ALTEISDUO 20 mg/25 mg et ALTEISDUO 40 mg/25 mg chez les patients dont la pression artérielle n'était pas suffisamment contrôlée après 8 semaines de traitement par ALTEIS 40 mg. Après 8 semaines de traitement par l'association, la PAS/PAD était significativement diminuée de -17,1/-10,5 mmHg pour ALTEISDUO 20 mg/25 mg et de -17,4/-11,2 mmHg pour ALTEISDUO 40 mg/25 mg comparativement à la monothérapie par olmésartan médoxomil. La différence des résultats des mesures conventionnelles de la pression artérielle n'était pas statistiquement significative entre les groupes de traitement, ce qui pourrait être expliqué par l'effet dose-réponse linéaire des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II comme l'olmésartan médoxomil. Cependant, une différence statistiquement et cliniquement significative en faveur de ALTEISDUO 40 mg/25 mg comparativement à ALTEISDUO 20 mg/25 mg a été observée pour la PAS et la PAD sur 24 heures, diurnes et nocturnes en MAPA. L'effet antihypertenseur de ALTEISDUO était identique quels que soient l'âge, le sexe et que les patients soient ou non diabétiques. **Propriétés pharmacocinétiques**

**Absorption et distribution** *Olmésartan médoxomil* 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 ( $C_{max}$ ) 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). *Hydrochlorothiazide* Après une administration orale de l'association d'olmésartan médoxomil et d'hydrochlorothiazide, le pic de concentration de l'hydrochlorothiazide est observé en moyenne 1,5 à 2 heures après la prise. L'hydrochlorothiazide est lié aux protéines plasmatiques (68%) et le volume apparent de distribution est de 0,83-1,14 l/kg. **Métabolisme et élimination** *Olmésartan médoxomil* La clairance plasmatique totale de 1,3 l/h ( $C_v$  19%) est relativement lente par rapport au flux sanguin hépatique (90l/h). Après administration orale unique d'olmésartan médoxomil radiomarqué  $^{14}C$ , 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 disponibilité 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 terminale 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. *Hydrochlorothiazide* L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé chez l'homme. Il est presque entièrement excrété dans les urines sous forme inchangée. Environ 60% de la dose orale est éliminée sous forme inchangée dans les

48 heures. La clairance rénale est d'environ 250-300 ml/min. La demi-vie terminale d'élimination est de 10-15 heures. **ALTEISDUO** La biodisponibilité systémique de l'hydrochlorothiazide est réduite d'environ 20% en cas d'association à l'olmésartan médoxomil, mais cette faible diminution n'a pas de conséquence clinique significative. Les paramètres pharmacocinétiques de l'olmésartan médoxomil ne sont pas modifiés par l'association à l'hydrochlorothiazide. **Pharmacocinétique dans des populations particulières** *Sujets âgés (65 ans et plus)* Chez les patients hypertendus, à l'état d'équilibre, l'aire sous la courbe (AUC) de l'olmésartan est augmentée de 35% chez les sujets âgés (65 à 75 ans) et de 44% chez les sujets très âgés ( $\geq 75$  ans) par rapport aux sujets plus jeunes (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »). Des données limitées suggèrent que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est réduite aussi bien chez les sujets âgés sains que chez les sujets âgés hypertendus par rapport aux volontaires sains jeunes. **Insuffisance rénale** Chez les patients insuffisants rénaux, l'AUC de l'olmésartan 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 », « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). La demi-vie de l'hydrochlorothiazide est augmentée chez les patients insuffisants rénaux. **•ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg – 40 mg/25 mg** Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min), la posologie maximale d'olmésartan médoxomil est de 20 mg par jour en une prise. Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $<$  à 30 ml/min), l'utilisation d'olmésartan médoxomil est déconseillée. **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  $C_{max}$  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 », « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). L'insuffisance hépatique n'a pas d'influence significative sur les paramètres pharmacocinétiques de l'hydrochlorothiazide. **•ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg – 40 mg/25 mg** Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, la posologie initiale recommandée d'olmésartan médoxomil est de 10 mg par jour en une prise et la posologie maximale ne doit pas dépasser 20 mg en une prise par jour. **Données de sécurité préclinique** La toxicité de l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide a été évaluée dans des études de toxicité après administration orale à doses répétées (6 mois) chez le rat et le chien. Comme pour chaque substance prise individuellement et les autres produits de cette classe, la toxicité de l'association s'exerce principalement sur le rein. L'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide induit des modifications de la fonction rénale (augmentation de l'urémie et de la créatininémie). De fortes doses sont à l'origine de dégénérescence et de régénération tubulaires rénales chez le rat et le chien. Ceci est probablement en relation avec des modifications des paramètres hémodynamiques rénaux (diminution de la perfusion rénale liée à l'hypotension rénale avec hypoxie et dégénérescence cellulaire tubulaires). De plus, cette association provoque une diminution des cellules de la lignée rouge sanguine (érythrocytes, hémoglobine et hématocrite) et une diminution du poids du coeur chez le rat. Ces effets ont également été décrits avec les autres antagonistes des récepteurs  $AT_1$  et avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Ceci résulterait de l'action pharmacologique de fortes doses d'olmésartan médoxomil et semble ne pas être applicable à l'homme aux doses thérapeutiques recommandées. Les études de génotoxicité de l'olmésartan médoxomil et de l'hydrochlorothiazide, utilisés seuls ou en association, n'ont pas montré d'activité génotoxique cliniquement significative. Le potentiel carcinogène de l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide n'a pas été étudié, étant donné qu'il n'a pas été mis en évidence d'effet carcinogène de chacun des composants dans les conditions normales d'utilisation. Il n'a pas été mis en évidence de tératogénicité chez la souris et le rat traités par l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide. Comme avec les autres AR $_{11}$ , une toxicité fœtale a été observée chez le rat après traitement par l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide pendant la grossesse. Ceci a été objectivé par une diminution significative du poids des fœtus (voir rubriques « Contre-indications » et « Grossesse et allaitement »). **DONNEES PHARMACEUTIQUES** **Liste des excipients** *Comprimé nu* : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium. *Pelliculage* : talc, hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172). **Durée de conservation** **•ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg – 20 mg/25 mg** 3 ans. **•ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg – 40 mg/25 mg** 5 ans. **Précautions particulières de conservation** Pas de précautions particulières de conservation. **Nature et**

**contenu de l'emballage extérieur** •**ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg – 20 mg/25 mg** 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. •**ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg – 40 mg/25 mg** 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 10 x 28 et 10 x 30 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 MARCHÉ** LABORATOIRES MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG SA 1 AVENUE DE LA GARE 1611 LUXEMBOURG LUXEMBOURG **EXPLOITANT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** A. MENARINI FARMACEUTICA INTERNAZIONALE SRL VIA SETTE SANTI N° 1 FIRENZE ITALIE **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Comprimés sous plaquettes thermoformées (Polyamide laminé/Aluminium/PVC/Aluminium) •**ALTEIS DUO 20 mg/12,5 mg** Boîtes de 30 : 372 219-4 ; Boîtes de 90 : 372 220-2 •**ALTEIS DUO 20 mg/25 mg** Boîte de 30 : 372 221-9 ; Boîte de 90 : 372 222-5. •**ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg** Boîte de 30 : 350 238-6 ou 34009 350 238 6 5 Boîte de 90 : 350 239-2 ou 34009 350 239 2 6 •**ALTEISDUO 40 mg/25 mg** Boîte de 30 : 350 242-3 ou 34009 350 242 3 7 Boîte de 90 : 350 244-6 ou 34009 350 244 6 6 **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** •**ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg – 20 mg/25 mg** 08 février 2006/07 juin 2011. •**ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg – 40 mg/25 mg** 10 mars 2010. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** •**ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg - 20 mg/25 mg** : 15/03/2012 V2P •**ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg – 40 mg/25 mg** : 15/03/2012 V2P **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** •**ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg – 20 mg/25 mg** et •**ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg – 40 mg/25 mg** Médicament soumis à prescription médicale. Liste I. Coll. et Remb.Sec.Soc. 65%. **PRIX** : •**ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg – 20 mg/25 mg** Boîte de 30 : 19,72 €. Boîte de 90 : 52,35 €. •**ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg – 40 mg/25 mg** Boîte de 30 : 20,04 €. Boîte de 90 : 53,14 €.

*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 1/7 rue du Jura - Silic 528 - 94633 RUNGIS Cedex.*

*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](mailto:qualiteVM@menarini.fr)*

Sous Licence Daiichi Sankyo Europe GmbH.