Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

[Pr]OLMETEC PLUS®

comprimés d'olmésartan médoxomil et d'hydrochlorothiazide

Pour administration par voie orale

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

Antagoniste des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II – Diurétique

Organon Canada Inc.
16766, route Transcanadienne
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7
www.organon.ca

Date d'approbation :
2026-09-03

Numéro de contrôle de la présentation : 306396

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Arrêt du traitement	2026-09
7 Mises en garde et précautions, Fonction visuelle	2026-09
7 Mises en garde et précautions, Appareil respiratoire	2026-09

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 4

1 Indications 4
1.1 Pédiatrie 4
1.2 Gériatrie 4

2 Contre-indications 4

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes 4

4 Posologie et administration 5
4.1 Considérations posologiques 5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 5
4.2.1 Arrêt du traitement 7
4.4 Administration 7
4.5 Dose oubliée 7

5 Surdose 7

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 8

7 Mises en garde et précautions 8
Cancérogenèse et mutagenèse 9
Appareil cardiovasculaire 9
Système endocrinien et métabolisme 10
Appareil digestif 11
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique 11
Fonction visuelle 12
Fonction rénale 12
Appareil respiratoire 12
Sensibilité et résistance 13
7.1 Populations particulières 13
7.1.1 Grossesse 13
7.1.2 Allaitement 14
7.1.3 Enfants et adolescents (< 18 ans) 14
7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans) 14

8 Effets indésirables 14
8.1 Aperçu des effets indésirables 14

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 15
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1 %) 17
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 18
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 18

9 Interactions médicamenteuses 19
9.4 Interactions médicament-médicament 19
9.5 Interactions médicament-aliment 26
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 26
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 26

10 Pharmacologie clinique 26
10.1 Mode d'action 26
10.2 Pharmacodynamie 27
10.3 Pharmacocinétique 28

11 Conservation, stabilité et mise au rebut 30

Partie 2 : Renseignements scientifiques 31

13 Renseignements pharmaceutiques 31

14 Études cliniques 32
14.1 Études cliniques par indication 32

16 Toxicologie non clinique 34

Renseignements destinés aux patient·e·s 37

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

OLMETEC PLUS® (olmésartan médoxomil et hydrochlorothiazide) est indiqué pour :

- le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée chez les patients pour qui le traitement associatif est approprié.

OLMETEC PLUS n'est pas indiqué comme traitement initial (voir 4 Posologie et administration).

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Selon les données cliniques publiées, aucune différence n'a été observée sur le plan de la réponse au traitement entre les patients âgés et leurs cadets, mais la sensibilité accrue de certaines personnes âgées est un facteur à ne pas négliger (voir 4 Posologie et administration).

2 Contre-indications

- OLMETEC PLUS est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.
- En raison du composant hydrochlorothiazide, OLMETEC PLUS est contre-indiqué chez les patients atteints d'anurie et ceux qui présentent une hypersensibilité à d'autres substances dérivées des sulfamides.
- L'utilisation concomitante d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), dont le composant *olmésartan médoxomil* d'OLMETEC PLUS, avec un médicament contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2, ainsi que chez ceux présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (débit de filtration glomérulaire [DFG] < 60 mL/min/1,73 m^2) [voir 7 Mises en garde et précautions, Double inhibition du système rénine-angiotensine et Fonction rénale, et 9.4 Interactions médicament-médicament, Double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'ARA, d'IECA ou de médicaments contenant de l'aliskiren].
- L'emploi d'OLMETEC PLUS est contre-indiqué pendant la grossesse (voir 7.1.1 Grossesse).
- L'emploi d'OLMETEC PLUS est contre-indiqué chez les personnes qui allaitent (voir 7.1.2 Allaitement).

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Mises en garde et précautions importantes

Lorsqu'ils sont utilisés pendant la grossesse, les antagonistes des récepteurs (AT_1) de l'angiotensine (ARA) peuvent causer des lésions, voire la mort, chez le fœtus. Le traitement avec OLMETEC PLUS doit être interrompu le plus tôt possible lorsqu'une grossesse est détectée (voir 7.1.1 Grossesse).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

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

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

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

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

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

Personnes âgées : En général, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (voir plus bas les recommandations posologiques chez les patients présentant une déficience de la fonction rénale). Si un ajustement à la hausse jusqu'à la dose maximale de 40 mg/25 mg par jour est nécessaire, la tension artérielle doit être surveillée de près (voir 10 Pharmacologie clinique, Populations et états pathologiques particuliers).

Déficience de la fonction hépatique : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une déficience légère de la fonction hépatique. Les données sont manquantes quant à l'utilisation de l'olmésartan médoxomil à 20 mg et à 40 mg; il est donc recommandé de commencer par une plus faible dose chez les patients atteints de maladie hépatique modérée, et il ne faut pas excéder la dose maximale de 20 mg/12,5 mg d'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide par jour. Il faut faire preuve de prudence chez les patients atteints de maladie hépatique, surtout ceux qui présentent des troubles d'obstruction des voies biliaires, car la plus grande partie de l'olmésartan médoxomil est éliminée par la bile. Aucune donnée n'est disponible sur les patients atteints de maladie hépatique grave; l'utilisation d'OLMETEC PLUS n'est donc pas recommandée dans ce groupe de patients (voir 10.3 Pharmacocinétique).

Déficience de la fonction rénale : En raison de l'expérience limitée de doses supérieures dans ce groupe de patients, la dose maximale chez les patients atteints de déficience de la fonction rénale légère à modérée est de 20 mg/12,5 mg une fois par jour. L'utilisation d'olmésartan médoxomil chez les patients atteints de déficience grave de la fonction rénale n'est pas recommandée, car on ne possède qu'une expérience limitée chez ce groupe de patients. Chez les patients présentant une déficience de la fonction rénale encore plus grave, des diurétiques de l'anse sont préférables aux diurétiques thiazidiques. Par conséquent, OLMETEC PLUS n'est pas recommandé chez ces patients.

Le traitement avec OLMETEC PLUS doit être instauré sous supervision médicale étroite chez les patients qui risquent de présenter une diminution du volume intravasculaire (p. ex., les patients qui prennent des diurétiques, particulièrement ceux qui présentent un trouble de la fonction rénale), et la prescription d'une dose réduite doit être considérée en début de traitement (voir 7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale).

En règle générale, les effets indésirables (voir 7 Mises en garde et précautions) de l'olmésartan médoxomil sont rares et indépendants de la dose administrée. Les effets indésirables de l'hydrochlorothiazide, pour leur part, sont essentiellement liés à la dose administrée (surtout l'hypokaliémie). Certains phénomènes indépendants de la dose administrée (p. ex., la pancréatite) sont associés à la prise d'hydrochlorothiazide. Les traitements fondés sur l'association d'olmésartan médoxomil et d'hydrochlorothiazide, peu importe la teneur, seront éventuellement accompagnés des deux types d'effets indésirables proportionnels à la dose administrée. Pour réduire au minimum le risque d'effets indésirables liés à la dose administrée, il est généralement recommandé d'amorcer le traitement associatif uniquement chez les patients qui n'ont pas obtenu les résultats escomptés en suivant la monothérapie.

Monothérapie à l'olmésartan médoxomil
La dose de départ généralement recommandée d'olmésartan médoxomil est de 20 mg 1 fois par jour (f.p.j.) lorsque ce médicament est administré en monothérapie à des patients qui ne présentent pas de diminution de volume intravasculaire. On peut faire passer la dose de départ à 40 mg chez les patients dont la tension artérielle doit être abaissée davantage après 2 semaines de traitement. Les doses supérieures à 40 mg ne semblent pas avoir un effet plus important. Il semble également que l'administration de la dose quotidienne en 2 prises n'offre aucun avantage comparativement à l'administration d'une dose équivalente en une seule prise.

- **Personnes âgées :** En général, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (voir plus bas les recommandations posologiques chez les patients présentant une déficience de la fonction rénale). Si un ajustement à la hausse jusqu'à la dose maximale de 40 mg par jour est nécessaire, la tension artérielle doit être surveillée de près (voir 10 Pharmacologie clinique, Populations et états pathologiques particuliers).

- **Déficience de la fonction hépatique :** Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une déficience légère de la fonction hépatique. Les données sont manquantes quant à l'utilisation de l'olmésartan médoxomil à 20 mg et à 40 mg; il est donc recommandé de commencer par une plus faible dose chez les patients atteints de maladie hépatique modérée, et il ne faut pas excéder la dose maximale de 20 mg d'olmésartan médoxomil par jour. Il faut faire preuve de prudence chez les patients atteints de maladie hépatique, surtout ceux qui présentent des troubles d'obstruction des voies biliaires, car la plus grande partie de l'olmésartan médoxomil est éliminée par la bile. Aucune donnée n'est disponible sur les patients atteints de maladie hépatique

grave; l'utilisation de l'olmésartan médoxomil n'est donc pas recommandée dans ce groupe de patients (voir 10.3 Pharmacocinétique).

- **Déficience de la fonction rénale :** En raison de l'expérience limitée de doses supérieures dans ce groupe de patients, la dose maximale chez les patients atteints de déficience de la fonction rénale légère à modérée est de 20 mg d'olmésartan médoxomil une fois par jour. L'utilisation d'olmésartan médoxomil chez les patients atteints de déficience grave de la fonction rénale n'est pas recommandée, car on ne possède qu'une expérience limitée chez ce groupe de patients.

Le traitement avec OLMETEC PLUS doit être instauré sous supervision médicale étroite chez les patients qui risquent de présenter une diminution du volume intravasculaire (p. ex., les patients qui prennent des diurétiques, particulièrement ceux qui présentent une altération de la fonction rénale), et la prescription d'une dose réduite doit être considérée en début de traitement (voir 7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale).

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

Hydrochlorothiazide
L'hydrochlorothiazide est efficace à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg 1 f.p.j. Chez les patients qui prennent de l'hydrochlorothiazide, l'olmésartan médoxomil peut être ajouté au traitement à raison de 20 mg 1 f.p.j., dose qui passera à 40 mg chez les patients dont la tension artérielle n'est pas adéquatement maîtrisée. En cas d'administration de fortes doses d'hydrochlorothiazide en monothérapie, de déplétion du volume ou d'hyponatrémie, la prudence est de mise lorsqu'il s'agit d'ajouter de l'olmésartan médoxomil au traitement ou de passer à OLMETEC PLUS puisque ces ajustements pourraient entraîner une diminution marquée de la tension artérielle (voir 7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale). Avant d'ajouter l'olmésartan médoxomil au traitement, il convient de considérer la réduction de la dose d'hydrochlorothiazide à 12,5 mg.

4.2.1 Arrêt du traitement
Si un diagnostic de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est soupçonné, il faut cesser le traitement avec OLMETEC PLUS et instaurer un traitement approprié.

4.4 Administration

OLMETEC PLUS peut être pris avec ou sans nourriture.

4.5 Dose oubliée

Les patients qui oublient de prendre une dose doivent attendre l'heure prévue de leur prochaine prise. Ces patients ne doivent pas doubler leur dose.

5 Surdose

Olmésartan médoxomil
Il existe peu de données sur le surdosage chez l'humain. Les manifestations d'un surdosage les plus probables seraient l'hypotension et la tachycardie; une bradycardie est également susceptible de se

manifester en cas de stimulation parasympathique (vagale). En cas d'hypotension symptomatique, un traitement de soutien doit être instauré. On ne sait pas si l'olmésartan peut être éliminé par dialyse.

Hydrochlorothiazide

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

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés d'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide à 20 mg/12,5 mg, 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg, enrobés par film	Cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose à faible degré de substitution, hypromellose, lactose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium et talc

OLMETEC PLUS est offert aux doses suivantes :

- 20 mg/12,5 mg : comprimé pelliculé jaune rougeâtre, rond, d'environ 8,5 mm de diamètre portant l'inscription C22 en creux sur l'une de ses faces. Chaque comprimé contient 20 mg d'olmésartan médoxomil et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.
- 40 mg/12,5 mg : comprimé pelliculé jaune rougeâtre, de forme ovale mesurant environ 15 × 7 mm, portant l'inscription C23 en creux sur l'une de ses faces. Chaque comprimé contient 40 mg d'olmésartan médoxomil et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.
- 40 mg/25 mg : comprimé pelliculé rose, de forme ovale mesurant environ 15 × 7 mm, portant l'inscription C25 en creux sur l'une de ses faces. Chaque comprimé contient 40 mg d'olmésartan médoxomil et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Les comprimés OLMETEC PLUS à 20 mg/12,5 mg, 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg sont présentés dans des plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

7 Mises en garde et précautions

Voir la section 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.

Cancérogenèse et mutagenèse

Cancer de la peau autre que le mélanome : Un risque accru de cancer de la peau autre que le mélanome (CPAM) [carcinome basocellulaire (CBC) et carcinome spinocellulaire (CSC) de la peau] suite à un traitement avec l'hydrochlorothiazide a été rapporté dans certaines études épidémiologiques. Le risque pourrait être supérieur après une utilisation cumulée prolongée (voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation). L'effet photosensibilisant de l'hydrochlorothiazide pourrait être un des mécanismes possibles à l'origine du CPAM (voir 16 Toxicologie non clinique, Cancérogénicité – Hydrochlorothiazide).

Les patients qui prennent de l'hydrochlorothiazide doivent être informés du risque potentiel de CPAM. Ils doivent être avisés d'inspecter leur peau régulièrement pour l'apparition de toute nouvelle lésion ou tout changement à des lésions existantes et de signaler rapidement toutes lésions suspectes. Les patients doivent également limiter leur exposition au soleil, éviter l'utilisation d'équipement de bronzage intérieur et utiliser une protection solaire adéquate (p. ex., un écran solaire à large spectre avec un FPS de 30 ou plus, des vêtements protecteurs et un chapeau) lorsqu'ils s'exposent au soleil ou aux rayons UV afin de minimiser les risques de cancer de la peau.

Un traitement autre que l'hydrochlorothiazide peut être envisagé chez les patients qui présentent un risque particulièrement élevé de CPAM (p. ex., peau claire, antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau, traitement immunosuppresseur concomitant) [voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation].

Appareil cardiovasculaire

Hypotension chez les patients présentant une déplétion du volume ou une déplétion sodique : Chez les patients dont le système rénine-angiotensine est activé, entre autres les patients présentant une déplétion du volume et(ou) une déplétion sodique (p. ex., les patients traités au moyen de fortes doses de diurétiques), une hypotension symptomatique peut se manifester suivant l'instauration du traitement avec OLMETEC PLUS. Le traitement doit être instauré sous supervision médicale étroite. Des considérations semblables s'appliquent aux patients atteints de cardiopathie ischémique ou de maladie cérébrovasculaire chez lesquels une chute excessive de la tension artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. En cas d'hypotension, le patient doit être placé en décubitus dorsal et recevoir, au besoin, une perfusion de solution saline (voir 4 Posologie et administration). Une fois les déséquilibres sur le plan des électrolytes et des liquides rétablis, le traitement peut généralement être poursuivi sans difficulté. Une hypotension transitoire ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement.

- **Sténose valvulaire :** En théorie, il se pourrait que les patients ayant une sténose aortique présentent un risque particulier de réduction de la perfusion coronarienne, car ils ne présentent pas une aussi grande réduction de la post-charge.

Double inhibition du système rénine-angiotensine

Il existe des données indiquant que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), comme le composant *olmésartan médoxomil* d'OLMETEC PLUS, ou d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) avec un médicament contenant de l'aliskiren augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'AVC, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2, ainsi que chez ceux présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m^2). En conséquence,

l'utilisation d'OLMETEC PLUS en association avec un médicament contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez ces patients (voir 2 Contre-indications). De plus, l'administration concomitante d'un ARA, y compris le composant *olmésartan médoxomil* d'OLMETEC PLUS, avec d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine, comme les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskiren, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, car ce type de traitement a été associé à une incidence élevée d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Système endocrinien et métabolisme

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

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

OLMETEC PLUS contient de l'olmésartan médoxomil, un médicament qui inhibe le système rénine-angiotensine. Les médicaments qui inhibent le système rénine-angiotensine peuvent causer une hyperkaliémie. Les taux sériques d'électrolytes doivent être évalués périodiquement.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Appareil digestif

Entéropathie apparentée à la sprue : Des cas graves de diarrhée chronique avec perte de poids majeure ont été signalés chez des patients recevant l'olmésartan médoxomil, des mois, voire des années après le début du traitement. Les biopsies intestinales prélevées chez ces patients révélaient souvent une atrophie villositaire. Si ces symptômes se manifestent chez un patient recevant l'olmésartan médoxomil et qu'aucune autre cause n'est découverte, il faut interrompre le traitement au moyen d'OLMETEC PLUS.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une déficience légère de la fonction hépatique. Les données sont manquantes quant à l'utilisation de l'olmésartan médoxomil à 20 mg et à 40 mg; il est donc recommandé de commencer par une plus faible dose chez les patients atteints de maladie hépatique modérée, et il ne faut pas excéder la dose maximale de 20 mg/12,5 mg par jour d'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide. Il faut faire preuve de prudence chez les patients atteints de maladie hépatique, surtout ceux qui présentent des troubles d'obstruction des voies biliaires, car la plus grande partie de l'olmésartan est éliminée par la bile. Aucune donnée n'est disponible sur les patients atteints de maladie hépatique grave; l'utilisation d'OLMETEC PLUS n'est donc pas recommandée dans ce groupe de patients (voir 10.3 Pharmacocinétique).

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

Fonction visuelle

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

Fonction rénale

Déficience de la fonction rénale : Une altération de la fonction rénale consécutive à l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone est à prévoir chez les patients sensibles traités à l'olmésartan médoxomil. Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (p. ex., les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive grave), le traitement aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine a été associé à l'oligurie, à l'azotémie évolutive et (rarement) à l'insuffisance rénale aiguë ou à la mort. Des résultats similaires sont à prévoir chez les patients traités à l'olmésartan médoxomil (voir 10 Pharmacologie clinique, Populations et états pathologiques particuliers).

L'utilisation d'ARA, y compris le composant *olmésartan médoxomil* d'OLMETEC PLUS, ou d'IECA en association avec des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m^2) [voir 2 Contre-indications et 9.4 Interactions médicament-médicament, Double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'ARA, d'IECA ou de médicaments contenant de l'aliskiren].

Dans le cadre d'études portant sur la prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) chez des patients présentant une sténose artérielle rénale unilatérale ou bilatérale, des augmentations de la créatinine sérique ou de l'azote uréique du sang ont été signalées. Aucun patient présentant une sténose artérielle rénale, unilatérale ou bilatérale, n'a suivi de traitement à long terme à l'olmésartan médoxomil, mais des résultats similaires sont à prévoir chez cette population de patients.

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

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

Appareil respiratoire

Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) : Des cas sévères de syndrome de détresse respiratoire

aiguë, notamment de pneumonite et d'œdème pulmonaire, ont été signalés très rarement après la prise d'hydrochlorothiazide. L'œdème pulmonaire se manifeste généralement dans les minutes ou les heures suivant la prise de l'hydrochlorothiazide. À l'apparition, les symptômes comprennent une dyspnée, une fièvre, une détérioration de la fonction pulmonaire et une hypotension. En présence d'un SDRA, il faut cesser la prise d'OLMETEC PLUS et administrer un traitement approprié. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite de la prise d'hydrochlorothiazide.

Sensibilité et résistance

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

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

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

Photosensibilité : Des réactions de photosensibilité ont été rapportées avec l'utilisation de diurétiques thiazidiques. Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement avec un médicament contenant de l'hydrochlorothiazide, le traitement doit être interrompu.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Les médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) peuvent entraîner une morbidité ou une mortalité fœtale ou néonatale lorsqu'ils sont administrés aux femmes enceintes. En cas de grossesse, le traitement avec OLMETEC PLUS doit être interrompu le plus tôt possible. Si OLMETEC PLUS est administré durant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte pendant le traitement avec ce médicament, cette dernière doit être informée des dangers possibles pour le fœtus.

L'utilisation d'un ARA est contre-indiquée durant la grossesse. Les patientes qui prévoient devenir enceintes devraient passer à d'autres antihypertenseurs dont l'innocuité pour usage durant la grossesse est établie. Il faut cesser immédiatement le traitement aux antagonistes de l'angiotensine II dès que la grossesse est diagnostiquée et, le cas échéant, commencer un traitement de rechange.

On sait que l'utilisation d'un ARA au cours des deuxième et troisième trimestres entraîne une fœtotoxicité chez l'humain (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). En cas d'exposition à OLMETEC PLUS à partir du deuxième trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie foetale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

On devrait suivre de près l'état des nourrissons ayant été exposés *in utero* à un ARA pour déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. Si une oligurie survient, il faut avant tout adopter des mesures de soutien pour régulariser la tension artérielle et supporter la perfusion rénale. Une

exsanguinotransfusion, ou dialyse, peut être nécessaire comme moyen afin de renverser l'hypotension et(ou) comme traitement substitutif dans les cas de dysfonctionnement rénal; cependant, l'expérience limitée avec ces procédures n'a pas été associée à des avantages cliniques significatifs.

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

Données chez l'animal
Aucun effet tératogène n'a été observé par suite de l'administration d'olmésartan médoxomil et d'hydrochlorothiazide dans un rapport de 1,6:1 à des souris enceintes à des doses orales atteignant 1 625 mg/kg/jour (122 fois la dose maximale recommandée chez l'humain sur une base de mg/m^2) ou à des rates enceintes recevant des doses orales atteignant 1 625 mg/kg/jour (280 fois la dose maximale recommandée chez l'humain sur une base de mg/m^2). Cependant, l'administration du médicament à raison de 1 625 mg/kg/jour (dose toxique, voire mortelle pour la mère) à des rates enceintes s'est traduite par une diminution significative du poids des fœtus, comparativement aux animaux du groupe témoin. Chez le rat, la dose à laquelle aucun effet toxique n'a été observé sur le plan du développement, soit 162,5 mg/kg/jour, est d'environ 28 fois la dose d'OLMETEC PLUS maximale recommandée chez l'humain sur une base de mg/m^2 (40 mg d'olmésartan médoxomil/25 mg d'hydrochlorothiazide/jour).

7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si l'olmésartan est excrété dans le lait maternel chez l'humain, mais de faibles concentrations de cette substance sont sécrétées dans le lait des rates qui allaitent.
Les diurétiques thiazidiques sont décelables dans le lait maternel chez l'humain. Une décision doit être prise concernant la poursuite ou l'interruption de l'allaitement ou du traitement en tenant compte de l'importance de ce dernier pour la santé de la mère.

7.1.3 Enfants et adolescents (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)

L'expérience clinique rapportée n'a pas permis de révéler de différences en ce qui a trait à la réponse au traitement entre les patients âgés et leurs cadets; cependant, la sensibilité accrue de certaines personnes âgées est un facteur à ne pas négliger (voir 14 Études cliniques).

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide
L'innocuité de l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide a été évaluée chez 1 243 patients traités pour l'hypertension essentielle. Le traitement à l'olmésartan

médoxomil/hydrochlorothiazide a été bien toléré, l'incidence des événements indésirables étant comparable à celle du placebo. Ces événements étaient généralement d'intensité légère et transitoires, et ils n'étaient pas liés à la dose d'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide administrée.

Dans les études cliniques, la fréquence générale des événements indésirables n'était pas proportionnelle à la dose administrée. Les analyses portant sur le sexe, l'âge et la race des patients n'ont pas révélé de différence entre le groupe olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide et le groupe placebo. Durant ces études, le traitement a dû être interrompu en raison des effets indésirables chez 2,0 % (25/1 243) des patients hypertendus recevant de l'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide et chez 2,0 % (7/342) des patients recevant un placebo. Les effets indésirables potentiellement graves suivants ont été signalés dans le cadre d'un traitement avec l'olmésartan médoxomil ou l'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide dans des études contrôlées : syncope et hypotension.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Dans le cadre d'une étude clinique contrôlée par placebo portant sur l'utilisation de l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide (HCTZ), les événements indésirables ci-dessous ont été signalés chez > 1 % des patients (voir le **tableau 2**).

Tableau 2 – Effets indésirables[a] signalés chez > 1 % des patients dans le cadre d'une étude clinique contrôlée par placebo

Classe par système et organe Termes du MedDRA	Total – placebo SEUL (N = 42) N (%)	Total – HCTZ SEUL (N = 88) N (%)	Total – olmésartan médoxomil SEUL (N = 125) N (%)	Total – olmésartan médoxomil + HCTZ (N = 247) N (%)
Troubles auditifs et labyrinthiques				
Troubles auditifs	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	5 (2,0 %)
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)	2 (1,6 %)	7 (2,8 %)
Douleurs abdominales	1 (2,4 %)	1 (1,1 %)	4 (3,2 %)	5 (2,0 %)
Dyspepsie	0 (0,0 %)	4 (4,5 %)	2 (1,6 %)	5 (2,0 %)
Diarrhée	1 (2,4 %)	2 (2,3 %)	4 (3,2 %)	4 (1,6 %)
Gastro-entérite	1 (2,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (1,2 %)
Troubles généraux et troubles au point d'administration				
Fatigue	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)	3 (2,4 %)	5 (2,0 %)
Syndrome pseudo-grippal	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)	1 (0,8 %)	3 (1,2 %)
Troubles du système immunitaire				
Hypersensibilité	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)	1 (0,8 %)	3 (1,2 %)
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures	0 (0,0 %)	6 (6,8 %)	8 (6,4 %)	16 (6,5 %)
Infections des voies urinaires	1 (2,4 %)	1 (1,1 %)	1 (0,8 %)	8 (3,2 %)
Pharyngite	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)	1 (0,8 %)	4 (1,6 %)
Rhinite	2 (4,8 %)	0 (0,0 %)	3 (2,4 %)	4 (1,6 %)
Sinusite	1 (2,4 %)	2 (2,3 %)	3 (2,4 %)	3 (1,2 %)
Lésion, empoisonnement et complication liée à une intervention				
Lésion	0 (0,0 %)	3 (3,4 %)	1 (0,8 %)	6 (2,4 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hyperuricémie	1 (2,4 %)	2 (2,3 %)	0 (0,0 %)	10 (4,0 %)
Hyperglycémie	1 (2,4 %)	2 (2,3 %)	0 (0,0 %)	5 (2,0 %)
Hyperlipémie	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)	1 (0,8 %)	4 (1,6 %)
Augmentation de l'azote uréique du sang	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	4 (1,6 %)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	1 (2,4 %)	2 (2,3 %)	3 (2,4 %)	5 (2,0 %)
Myalgie	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)	4 (3,2 %)	5 (2,0 %)

Tableau 2 – Effets indésirables[a] signalés chez > 1 % des patients dans le cadre d'une étude clinique contrôlée par placebo

	Total – placebo SEUL (N = 42)	Total – HCTZ SEUL (N = 88)	Total – olmésartan médoxomil SEUL (N = 125)	Total – olmésartan médoxomil + HCTZ (N = 247)
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	1 (2,4 %)	7 (8,0 %)	1 (0,8 %)	23 (9,3 %)
Céphalées	3 (7,1 %)	4 (4,5 %)	11 (8,8 %)	13 (5,3 %)
Troubles rénaux et urinaires				
Hématurie	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	6 (2,4 %)
Pyurie	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)	1 (0,8 %)	4 (1,6 %)
Résultats anormaux aux analyses d'urine	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	4 (1,6 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (1,6 %)	5 (2,0 %)
Troubles vasculaires				
Hypotension	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (1,2 %)

[a] Effets indésirables signalés chez > 1 % des patients du groupe olmésartan médoxomil + HCTZ

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

Troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales, dyspepsie, diarrhée.
Troubles généraux et réactions au point d'administration : douleur thoracique, œdème périphérique.
Infections et infestations : gastro-entérite.
Investigations : hausse des taux d'alanine aminotransférase, d'aspartate aminotransférase, de créatine phosphokinase et de gammaglutamyltransférase.
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthrite, arthralgie, dorsalgie et myalgie.
Troubles du système nerveux : vertiges.
Troubles rénaux et urinaires : hématurie.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux.
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : éruptions cutanées.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1 %)

Des cas d'œdème du visage ont été signalés chez 2/1 243 patients traités à l'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide. Des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ont été associés à des cas d'angiœdème.

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Dans le cadre d'études cliniques contrôlées, des variations importantes sur le plan des paramètres de laboratoire standards ont été rarement associées à l'administration de l'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide.

Épreuves de la fonction hépatique : Dans des cas peu fréquents, des élévations des taux d'enzymes hépatiques et(ou) des taux de bilirubine sérique ont été observées.

Tableau 2 – Épreuves de la fonction hépatique

	Placebo	HCTZ	Olmésartan	Olmésartan médoxomil + HCTZ
	(n = 42)	(n = 88)	(n = 125)	(n = 247)
Augmentation du taux de CPK	2 (4,8 %)	2 (2,3 %)	3 (2,4 %)	4 (1,6 %)
Augmentation du taux de γGT	1 (2,4 %)	1 (1,1 %)	3 (2,4 %)	3 (1,2 %)
Augmentation du taux d'ALAT	2 (4,8 %)	1 (1,1 %)	3 (2,4 %)	3 (1,2 %)
Augmentation du taux d'ASAT	1 (2,4 %)	1 (1,1 %)	3 (2,4 %)	3 (1,2 %)

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

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

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

D'autres effets indésirables signalés, quoique rarement, dans le cadre de la pharmacovigilance incluent : asthénie, angiœdème, vomissements, hyperkaliémie, rhabdomyolyse, insuffisance rénale aiguë, augmentation du taux sanguin de créatinine, alopécie, prurit, urticaire, palpitations, syncope, augmentation du taux sanguin d'acide urique et entéropathie apparentée à la sprue. On a aussi rapporté, quoique très rarement, des cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

Des réactions anaphylactiques ont été rapportées, très rarement, chez les patients traités avec l'olmésartan médoxomil.

Des troubles oculaires, y compris des cas d'épanchement choroïdien, de myopie aiguë et de glaucome aigu à angle fermé, ont été signalés (à une fréquence inconnue).

Lors de l'étude clinique ROADMAP (*Randomised Olmesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention*), à laquelle ont participé 4 447 patients atteints de diabète de type 2 et présentant une normoalbuminurie ainsi qu'au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire, 96 patients (4,3 %) recevant l'olmésartan et 94 patients (4,2 %) recevant le placebo ont présenté un événement cardiovasculaire. Le groupe ayant reçu l'olmésartan présentait un taux de mortalité cardiovasculaire supérieur à celui du groupe ayant reçu le placebo (15 patients [0,67 %] *vs* 3 patients [0,14 %]; rapport de risque [RR] = 4,94; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,43 à 17,06). Les patients à risque accru présentaient des coronaropathies préexistantes.

Cancer de la peau autre que le mélanome
Certaines études pharmacoépidémiologiques donnent à penser que le risque de carcinome spinocellulaire (CSC) et de carcinome basocellulaire (CBC) de la peau est plus élevé avec une utilisation croissante d'hydrochlorothiazide. Une revue systématique et une méta-analyse menées par Santé Canada suggèrent, avec une incertitude importante, que l'utilisation d'hydrochlorothiazide pendant plusieurs années (> 3 ans) pourrait entraîner :

- 122 cas supplémentaires (IC à 95 %, de 112 à 133 cas supplémentaires) de CSC par 1 000 patients traités comparativement aux patients qui n'ont pas reçu d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de trois études d'observation);
- 31 cas supplémentaires (IC à 95 %, de 24 à 37 cas supplémentaires) de CBC par 1 000 patients traités comparativement aux patients qui n'ont pas reçu d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de deux études d'observation).

9 Interactions médicamenteuses

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (celles qui ont été identifiées comme étant contre-indiquées).

Olmésartan médoxomil

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec l'olmésartan médoxomil

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Anti-acides	**ÉC**	La biodisponibilité de l'olmésartan n'a pas été altérée de façon significative par suite de l'administration concomitante d'anti-acides [$Al(OH)_3/Mg(OH)_2$].	
Enzymes du cytochrome P450	**T**	Contrairement à d'autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, l'olmésartan médoxomil n'est pas	

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		métabolisé par les enzymes du cytochrome P450. Les interactions avec les médicaments qui inhibent ou métabolisent ces enzymes, ou encore, avec les médicaments qui entraînent leur production ne sont pas à prévoir.	
Digoxine	**ÉC**	Aucun effet pharmacocinétique ou pharmacodynamique n'a été signalé par suite de l'administration concomitante d'olmésartan médoxomil et de digoxine chez des volontaires sains.	
Diurétiques	**ÉC**	Les patients qui prennent des diurétiques, surtout ceux chez qui un traitement diurétique a été récemment amorcé, peuvent parfois présenter une baisse excessive de la tension artérielle après avoir commencé à prendre de l'olmésartan médoxomil.	On peut réduire au minimum le risque d'hypotension symptomatique lié à l'utilisation d'olmésartan médoxomil en cessant l'administration du diurétique avant de commencer le traitement (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire, Hypotension chez les patients présentant une déplétion du volume ou une déplétion sodique). Aucune interaction médicamenteuse significative du point de vue clinique n'a été associée aux diurétiques thiazidiques.
Double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'ARA, d'IECA ou de médicaments contenant de l'aliskiren	**T**	L'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), comme le composant olmésartan médoxomil d'OLMETEC PLUS, ou d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) avec un médicament contenant de l'aliskiren augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'AVC, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2, ainsi que chez ceux présentant une insuffisance rénale	Le recours à une double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'ARA, d'IECA ou de médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiqué chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale, et n'est habituellement pas recommandé chez les autres patients, car ce type de traitement a été associé à une incidence élevée d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m^2).	d'hyperkaliémie (voir 2 Contre-indications et 7 Mises en garde et précautions, Double inhibition du système rénine-angiotensine).
Sels de lithium	**T**	À l'instar des autres médicaments qui favorisent l'élimination du sodium, l'olmésartan médoxomil peut réduire la clairance du lithium.	Les taux sériques de lithium doivent être surveillés de près si des sels de lithium sont administrés en concomitance avec l'olmésartan médoxomil.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2)	**T**	Chez les patients âgés ou présentant une hypovolémie (y compris ceux recevant un diurétique) ou une dysfonction rénale, l'administration concomitante d'un AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, y compris l'olmésartan médoxomil, peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et, éventuellement, une insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont habituellement réversibles. L'administration d'un AINS peut réduire les effets diurétique, natriurétique et antihypertensif des diurétiques de l'anse, des diurétiques d'épargne potassique et des diurétiques thiazidiques.	La fonction rénale doit être évaluée périodiquement chez les patients recevant l'olmésartan médoxomil et un AINS, de façon concomitante. L'effet antihypertensif des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris l'olmésartan médoxomil, peut être atténué par la prise d'un AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2. Les patients qui prennent OLMETEC PLUS en concomitance avec des AINS doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déterminer si l'effet diurétique escompté est obtenu.
Warfarine	**ÉC**	L'administration concomitante d'olmésartan médoxomil et de warfarine à des volontaires sains n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de cette dernière substance.	

Légende : ÉC = étude clinique; T = théorique

Hydrochlorothiazide

Les médicaments ci-dessous peuvent interagir avec les diurétiques thiazidiques en cas d'administration concomitante.

Tableau 5 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec l'hydrochlorothiazide

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Agents augmentant le taux de potassium sérique	T	La prise concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (p. ex., la spironolactone, le triamtérène et l'amiloride), de suppléments de potassium ou de substituts de sel contenant du potassium pourrait entraîner une augmentation du potassium sérique.	Puisque l'olmésartan réduit la production d'aldostérone, il faut administrer les diurétiques épargneurs de potassium et les suppléments de potassium uniquement dans les cas d'hypokaliémie documentés et avec un suivi fréquent du taux sérique de potassium dès l'instauration du traitement avec l'olmésartan médoxomil. Les substituts de sel contenant du potassium doivent également être utilisés avec prudence. La prise concomitante de diurétiques thiazidiques peut atténuer les éventuels effets de l'olmésartan sur le potassium sérique.
Alcool, barbituriques et narcotiques	C	Il se peut que les cas d'hypotension orthostatique soient aggravés.	Éviter de prendre de l'alcool, des barbituriques ou des narcotiques, surtout après l'amorce du traitement.
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie attribuable aux diurétiques thiazidiques.	Il faut surveiller les taux sériques de potassium.
Médicaments antidiabétiques (agents oraux et insuline)	ÉC	En raison du risque d'hyperglycémie chez les patients qui prennent des diurétiques thiazidiques, il se peut que la maîtrise de la glycémie soit compromise. La diminution du taux de potassium sérique augmente l'intolérance au glucose.	Surveiller la maîtrise glycémique, administrer des suppléments de potassium au besoin afin de maintenir des taux sériques appropriés de potassium, et ajuster les médicaments antidiabétiques, le cas échéant.
Antihypertenseurs	ÉC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser les effets d'autres antihypertenseurs (p. ex., la guanéthidine, le méthyldopa, les bêta-	

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		bloquants, les vasodilatateurs, les bloqueurs des canaux calciques, les IECA, les ARA et les inhibiteurs directs de la rénine).	
Antinéoplasiques, dont le cyclophosphamide et le méthotrexate	C	L'administration simultanée de diurétiques thiazidiques peut réduire l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et accentuer leurs effets myélosuppresseurs.	Il faut surveiller attentivement l'état hématologique chez les patients recevant ce traitement d'association. Un ajustement posologique des agents cytotoxiques peut s'avérer nécessaire.
Résines séquestrantes des acides biliaires (p. ex., cholestyramine)	ÉC	Les résines séquestrantes des acides biliaires se fixent aux diurétiques thiazidiques dans les intestins et réduisent de 43 % à 85 % l'absorption gastro-intestinale. L'administration d'un diurétique thiazidique 4 heures après une résine séquestrante des acides biliaires réduit de 30 % à 35 % l'absorption de l'hydrochlorothiazide.	Administrer le thiazide 2 à 4 heures avant ou 6 heures après les résines séquestrantes des acides biliaires. Maintenir une séquence d'administration uniforme. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose de thiazide, au besoin.
Suppléments de calcium et de vitamine D	C	Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion rénale du calcium et augmentent le taux de calcium libéré par les os.	Surveiller le taux sérique de calcium, surtout lors de l'administration concomitante de doses élevées de suppléments de calcium. Il peut être nécessaire de réduire la dose ou d'abandonner les suppléments de calcium ou de vitamine D.
Carbamazépine	C	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie significative sur le plan clinique. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller le taux sérique de sodium. Utiliser avec prudence.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Corticostéroïdes et hormone adrénocorticotrope (ACTH)	T	Leur administration avec des diurétiques thiazidiques intensifie la déplétion électrolytique, notamment l'hypokaliémie.	Surveiller le taux sérique de potassium, puis ajuster les médicaments si nécessaire.
Digoxine	ÉC	Tout déséquilibre électrolytique causé par les diurétiques thiazidiques, c'est-à-dire l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie, augmente le risque de toxicité de la digoxine, ce qui peut causer des événements arythmiques fatals.	Il faut user de prudence lors de l'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de digoxine. Surveiller de près les taux d'électrolytes et de digoxine. Prescrire un supplément de potassium ou ajuster la dose de digoxine ou de diurétique thiazidique, si nécessaire.
Médicaments qui altèrent la motilité gastro-intestinale (c.-à-d. les anticholinergiques, comme l'atropine, et les agents procinétiques, comme le métoclopramide et la dompéridone	ÉC, T	La biodisponibilité des diurétiques thiazidiques peut augmenter en présence d'agents anticholinergiques en raison d'une diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique. Inversement, les agents procinétiques peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose du diurétique thiazidique.
Antigoutteux (allopurinol, agents uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase)	T, ÉRC	L'hyperuricémie liée à la prise de diurétiques thiazidiques peut compromettre l'efficacité d'un traitement avec l'allopurinol et le probénécide chez les patients atteints de la goutte. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut augmenter la fréquence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Il peut être nécessaire de modifier la posologie des antigoutteux.
Lithium	ÉC	Les diurétiques thiazidiques réduisent la clairance rénale du lithium et entraînent un	L'emploi simultané de diurétiques thiazidiques et de lithium n'est généralement

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		risque élevé de toxicité au lithium.	pas recommandé. Si un tel traitement d'association est jugé nécessaire, il faut réduire de 50 % la dose de lithium et surveiller de près les taux de lithium.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	ÉC	La rétention de sodium et d'eau attribuable à la prise d'AINS antagonise les effets diurétiques et antihypertenseurs des diurétiques thiazidiques. L'inhibition des prostaglandines rénales causée par les AINS, qui peut provoquer une diminution du flux sanguin rénal, ainsi que la diminution du DFG attribuable aux diurétiques thiazidiques peuvent entraîner une insuffisance rénale aiguë. Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque pourraient se montrer particulièrement vulnérables.	Si l'administration concomitante est requise, surveiller étroitement la fonction rénale, le taux sérique de potassium et la tension artérielle. Un ajustement de la dose pourrait s'imposer.
Amines pressives (p. ex., la norépinéphrine)	T	La prise de diurétiques peut réduire la réponse aux amines pressives, mais cet effet n'est pas suffisamment marqué pour exclure leur emploi.	
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS, comme le citalopram, l'escitalopram, la sertraline)	T, C	L'administration concomitante avec des diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller les taux sériques de sodium. Utiliser avec prudence.
Myorelaxants de la famille des curares (p. ex., tubocurarine)	C	Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la réponse à certains myorelaxants, comme les dérivés du curare.	
Topiramate	ÉC	Hypokaliémie additionnelle. Augmentation possible des	Surveiller les taux sériques de potassium et de

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		concentrations sériques du topiramate attribuable aux diurétiques thiazidiques.	topiramate. Utiliser des suppléments de potassium ou des concentrations appropriées. Ajuster la dose de topiramate au besoin.

Légende : C = étude de cas; ÉC = étude clinique; ÉRC = étude rétrospective de cohorte; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

OLMETEC PLUS peut être pris avec ou sans nourriture.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

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

L'angiotensine II est formée à partir de l'angiotensine I au cours d'une réaction catalysée par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA, kininase II). L'angiotensine II est l'agent vasopresseur principal du système rénine-angiotensine. Ses effets comprennent la vasoconstriction, la stimulation de la synthèse et de la libération de l'aldostérone, la stimulation cardiaque et la réabsorption du sodium par les reins. L'olmésartan inhibe les effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II en bloquant de façon sélective sa liaison aux récepteurs AT_1 dans le muscle lisse vasculaire. Son activité ne dépend donc pas des voies de la synthèse de l'angiotensine II.

Les récepteurs AT_2 sont également présents dans un bon nombre de tissus, mais ils sont surtout connus pour le rôle qu'ils jouent dans l'homéostase cardiovasculaire. L'affinité de l'olmésartan pour les récepteurs AT_1 est 12 500 fois plus forte que son affinité pour les récepteurs AT_2.

Le blocage du système rénine-angiotensine au moyen d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, empêchant ainsi la biosynthèse de l'angiotensine II à partir de l'angiotensine I, est le mode d'action de nombreux médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension. De plus, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine inhibent la dégradation de la bradykinine, réaction également catalysée par ce type d'enzyme. Puisque l'olmésartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de

l'angiotensine (kininase II), il n'a pas d'effet sur la réponse à la bradykinine. La pertinence clinique de cette différence n'a pas encore été établie.

Le blocage des récepteurs de l'angiotensine II inhibe la rétroaction régulatrice négative de l'angiotensine II sur la sécrétion de la rénine, mais l'augmentation de l'activité rénine plasmatique et la hausse du taux d'angiotensine II qui en découlent ne parviennent pas à contrer l'effet de l'olmésartan sur la tension artérielle.

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

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

10.2 Pharmacodynamie

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

Les concentrations plasmatiques de l'angiotensine I et de l'angiotensine II ainsi que l'activité de la rénine plasmatique ont augmenté par suite de l'administration d'une dose unique ou de doses répétées d'olmésartan médoxomil à des sujets sains comme à des patients hypertendus. L'administration répétée de doses d'olmésartan médoxomil atteignant 80 mg a eu très peu d'effet sur les taux d'aldostérone et aucun effet sur le taux sérique de potassium.

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

Pharmacologie détaillée

Pharmacologie chez l'animal
Les résultats des études pharmacologiques, cliniques ou non, révèlent que l'olmésartan, forme active de l'olmésartan médoxomil, est un antagoniste des récepteurs de l'AII qui se lie de façon sélective et compétitive aux récepteurs AT_1 et de façon négligeable aux récepteurs AT_2. L'olmésartan s'est révélé un antagoniste puissant des récepteurs de l'AII, et son effet a été de longue durée chez l'humain comme chez l'animal.

L'effet antihypertenseur de l'olmésartan dépend de l'activité du système rénine-angiotensine, tel que révélé par son efficacité dans le traitement de l'hypertension chez différents modèles d'animaux. Chez le rat, l'olmésartan s'est révélé plus efficace pour traiter les rats atteints d'hypertension rénale, suivi de ceux atteints d'hypertension spontanée, des rats normotendus et des rats atteints d'hypertension DOCA (acétate de désoxycorticostérone)-sel. L'olmésartan a également réduit la tension artérielle de façon significative chez les beagles atteints d'hypertension artérielle de type Goldblatt. L'effet antihypertenseur est proportionnel à la dose administrée et sa durée d'action est longue. Selon les études hémodynamiques menées sur l'olmésartan médoxomil, il semble que l'effet antihypertenseur de cette substance soit attribuable à la dilatation des vaisseaux sanguins dans l'ensemble de l'organisme. Cependant, l'olmésartan médoxomil n'a aucune incidence sur le débit sanguin dans les principaux organes, sauf les reins, où il est accru de façon marquée. Les études ont également révélé que l'olmésartan a amélioré la néphropathie causée par l'hypertension et le diabète chez différents modèles de rats.

Des études pharmacologiques générales ont, pour leur part, révélé que l'olmésartan a peu d'effet sur un éventail de systèmes physiologiques, sauf les effets prévus compte tenu de son activité pharmacologique. Par conséquent, il est possible de prévoir que le profil d'effets indésirables de l'olmésartan serait minime suivant l'administration de doses pharmacologiques.

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

10.3 Pharmacocinétique

Absorption :

Olmésartan médoxomil

L'olmésartan médoxomil est rapidement et complètement transformé en olmésartan par l'hydrolyse des esters au cours du processus de bioactivation lorsqu'il est absorbé dans le tractus gastro-intestinal. L'olmésartan semble s'éliminer de façon biphasique, et sa demi-vie terminale est d'environ 13 heures. La pharmacocinétique de l'olmésartan est linéaire suivant l'administration par voie orale de doses uniques atteignant 320 mg et de doses multiples atteignant 80 mg. La concentration d'olmésartan à l'état d'équilibre est atteinte après 3 à 5 jours, et aucune accumulation dans le plasma n'a lieu lorsque le médicament est administré une fois par jour.

La biodisponibilité absolue de l'olmésartan est d'environ 26 %. Par suite de l'administration orale, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de l'olmésartan est atteinte en 1 à 2 heures. La nourriture n'a aucune incidence sur la biodisponibilité de l'olmésartan.

Hydrochlorothiazide

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

Distribution :

Olmésartan

Le volume de distribution de l'olmésartan est d'environ 17 L. L'olmésartan se lie fortement aux protéines plasmatiques (99 %) et il ne pénètre pas dans les érythrocytes. La liaison de la molécule aux protéines est constante à des concentrations plasmatiques d'olmésartan largement supérieures à l'intervalle des concentrations atteintes grâce aux doses recommandées.

Chez le rat, l'olmésartan a franchi à peine, voire pas du tout, la barrière hémato-encéphalique. Par contre, l'olmésartan a traversé la barrière placentaire chez la rate et a été distribué au fœtus. L'olmésartan a également été excrété dans le lait à de faibles concentrations chez la rate.

Hydrochlorothiazide

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

Métabolisme et élimination :

Olmésartan médoxomil

Suivant la conversion rapide et complète de l'olmésartan médoxomil en olmésartan au cours du processus d'absorption, cette substance ne subit pratiquement plus de métabolisation. La clairance plasmatique totale de l'olmésartan est de 1,3 L/h, et sa clairance rénale est de 0,6 L/h. Environ 35 % à 50 % de la dose absorbée est excrétée dans l'urine, le reste étant éliminé dans les matières fécales par l'intermédiaire de la bile.

Hydrochlorothiazide

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

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants et adolescents (de 6 à 16 ans) : La pharmacocinétique de l'olmésartan a été analysée chez les patients hypertendus âgés de 6 à 16 ans. La clairance de l'olmésartan chez les enfants s'est révélée semblable à celle observée chez les adultes après ajustement en fonction du poids corporel.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : La pharmacocinétique de l'olmésartan a fait l'objet d'études chez les personnes âgées (≥ 65 ans). En règle générale, les concentrations plasmatiques maximales d'olmésartan ont été similaires chez le jeune adulte et la personne âgée. Une accumulation modeste mais statistiquement significative d'olmésartan a été observée chez les personnes âgées ayant reçu des doses répétées. L'aire sous la courbe de concentration (ASC) de l'olmésartan à l'état d'équilibre était 33 % plus importante chez les patients âgés, ce qui correspond à une réduction d'environ 30 % de la clairance rénale (CL_R). Cependant, on ignore la pertinence de ces résultats du point de vue clinique.

Sexe : Des différences mineures ont été observées entre les hommes et les femmes sur le plan de la pharmacocinétique de l'olmésartan. L'ASC et la C_{max} ont été de 10 à 15 % plus élevées chez les femmes que chez les hommes.

Origine ethnique : L'effet antihypertenseur de l'olmésartan est moins marqué chez les patients de race noire (population présentant généralement de faibles taux de rénine), conformément à ce qui a été

observé par suite de l'administration d'autres IECA, d'antagonistes de récepteurs de l'angiotensine et de bêta-bloquants chez cette population.

Insuffisance hépatique : Une augmentation de l'$ASC_{0-\infty}$ et de la C_{max} a été observée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, comparativement aux patients des groupes témoins; l'augmentation de l'ASC était d'environ 60 %.

Insuffisance rénale : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, les concentrations sériques d'olmésartan étaient élevées, comparativement aux sujets présentant une fonction rénale normale. Suivant l'administration de doses répétées, l'ASC était environ 3 fois plus importante chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 20 mL/min). La pharmacocinétique de l'olmésartan chez les patients hémodialysés n'a pas été étudiée.

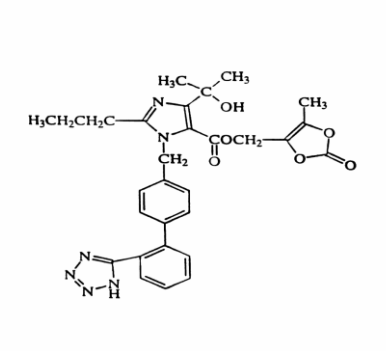
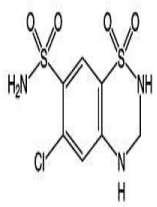
11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver à une température comprise entre 15 °C et 30 °C.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

	Olmésartan médoxomil	Hydrochlorothiazide
Dénomination commune de la substance médicamenteuse :		
Nom chimique :	1H-imidazole-5-acide carboxylique, 4-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)-2-propyl-1-{[2'-(1H-tétrazol-5-yl)[1,1'-biphényle]-4yl] méthyl} -(5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)méthyl ester	1,1-dioxyde de 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfamide
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{29}H_{30}N_6O_6$ 558,6	$C_7H_8ClN_3O_4S_2$ 297,7
Formule développée :		
Propriétés physicochimiques :	• poudre de couleur blanche à blanc jaunâtre • pratiquement insoluble dans l'eau et très peu soluble dans le méthanol	• poudre cristalline de couleur blanche ou blanc cassé • légèrement soluble dans l'eau, mais très soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium
	La constante de dissociation (pKa) de l'olmésartan médoxomil, déterminée par une technique utilisant les rayons UV, est de 4,3 lorsqu'elle est mesurée à 20 °C dans une solution tampon Britton Robinson (I = 0,5).	Les valeurs de pKa sont de 8,6 et de 9,9 (cotes de 7,9 et 9,2 selon le Dollery's Therapeutic Drugs).

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Hypertension

Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

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

Résultats de l'étude

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

Tableau 6 – Modification de la tension artérielle systolique et diastolique en position assise (mmHg) après correction des valeurs par rapport au placebo

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

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

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

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

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

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

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

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

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

L'olmésartan médoxomil a une faible toxicité orale aiguë chez la souris, le rat et le chien. Des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg ont été administrées à des rats et à des souris, et des doses allant jusqu'à 1 500 mg/kg ont été administrées à des chiens sans entraîner de signes cliniques ou de mortalité. Des études de toxicité intraveineuse ont été effectuées sur l'olmésartan, le métabolite actif, chez des souris et des rats. Des signes cliniques graves ont été observés à toutes les doses administrées aux souris (≥ 1 700 mg/kg) et aux rats (≥ 1 400 mg/kg), un effet létal s'étant manifesté à des doses ≥ 1 850 mg/kg chez les souris et ≥ 1 550 mg/kg chez les rats.

Toxicité à long terme

Des études sur la toxicité de doses répétées d'olmésartan médoxomil administrées par voie orale ont été menées chez la souris, le rat et le chien. Des études ont évalué des doses répétées (14 jours) d'olmésartan (le métabolite actif) administrées par voie intraveineuse à des rats et des chiens. Ces études ont révélé que l'olmésartan médoxomil était bien toléré par la souris à des doses allant jusqu'à 4 000 mg/kg/jour (90 jours), par le rat à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour (6 mois) et par le chien à des doses allant jusqu'à 160 mg/kg/jour (12 mois). Aucune manifestation clinique liée au traitement n'a été observée à ces concentrations. Des effets clinicopathologiques graves associés à une urémie ont nécessité la nécropsie précoce d'un chien qui avait reçu une dose de 500 mg/kg (étude de 90 jours).

On a signalé des effets sur les paramètres hématologiques (diminution de la numération globulaire des hématies, de l'hémoglobine, de l'hématocrite, du temps de prothrombine, du temps de céphaline activée) chez les rongeurs, des changements des paramètres de chimie clinique (augmentation de l'azote uréique sanguin et de la créatinine) chez les rongeurs et les chiens et des observations à l'examen histopathologique dans les reins des rongeurs et des chiens. Dans les reins, l'hypertrophie et l'hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire, accompagnées d'une augmentation des granules cytoplasmiques, sont considérées comme attribuables aux effets pharmacologiques de l'olmésartan sur le système rénine-angiotensine. À des doses élevées, une régénération tubulaire rénale a été observée chez des rats et des chiens, et une augmentation progressive de la neuropathie chronique a été observée chez les rats.

La diminution du poids du cœur observée chez la souris et le rat était attribuable à la réduction de la charge musculaire cardiaque consécutive à la diminution de la tension artérielle.

Une solution saline donnée à la place de l'eau aux rats traités à l'olmésartan médoxomil a atténué ou éliminé les effets observés.

Les données issues des études portant sur l'administration intraveineuse d'olmésartan durant 14 jours chez le rat et le chien sont conformes aux résultats susmentionnés associés à l'administration orale.

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

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

Génotoxicité
L'olmésartan médoxomil et l'olmésartan ont tous deux donné des résultats négatifs dans une épreuve *in vitro* sur la transformation des cellules embryonnaires du hamster syrien et n'ont fourni aucune donnée démontrant une toxicité génétique dans le cadre du test d'Ames (mutagénicité bactérienne). Cependant, ces deux molécules ont été associées à l'induction d'anomalies chromosomiques *in vitro* dans des cellules cultivées (poumon de hamster chinois) et ont donné des résultats positifs pour les mutations de la thymidine kinase, telles que révélées dans le cadre d'une étude *in vitro* sur lymphome de souris. Dans le cadre d'études *in vivo*, l'administration de doses d'olmésartan médoxomil n'a pas été associée à des mutations dans les intestins et les reins de souris transgéniques, à la clastogénicité dans la moelle osseuse de la souris (épreuve du micronoyau), à la réparation de l'ADN dans la synthèse non programmée de l'ADN (UDS) ni à la fragmentation de l'ADN dans le test comète, à des doses orales allant jusqu'à 2 000 mg/kg.

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

Cancérogénicité

Olmésartan médoxomil
Les études d'oncogénicité ont révélé que l'administration de doses d'olmésartan médoxomil atteignant 2 000 mg/kg/jour durant 2 ans n'était pas carcinogène chez le rat (environ 480 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, soit 40 mg/jour sur une base de mg/m^2).

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

Hydrochlorothiazide
Les données expérimentales disponibles ont révélé des résultats inconsistants quant à l'activité carcinogène de l'hydrochlorothiazide chez le rat et la souris, y compris des données contradictoires sur la survenue d'adénomes hépatiques observés chez la souris mâle, à la dose la plus élevée et de phéochromocytomes surrénaux observés dans une étude chez le rat, mais pas dans une autre. Les données actuelles ne sont pas suffisantes pour tirer des conclusions claires quant à l'effet carcinogène de l'hydrochlorothiazide chez les animaux.

Le potentiel mutagène a été évalué dans une série d'épreuves *in vitro* et *in vivo*. Bien que certains résultats positifs aient été obtenus *in vitro*, toutes les études *in vivo* se sont avérées négatives. L'hydrochlorothiazide a augmenté la formation de dimères de pyrimidine induits par les UVA *in vitro* ainsi que dans la peau de souris suite à un traitement oral. Par conséquent, même si aucun potentiel mutagène pertinent n'a été relevé *in vivo*, l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter les effets génotoxiques des rayons UVA. Ce mécanisme photosensibilisant pourrait être associé à un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome.

Toxicité pour la reproduction et le développement
L'administration de doses d'olmésartan médoxomil atteignant 1 000 mg/kg/jour (240 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats. Aucun effet tératogène, ni aucun effet significatif sur le nombre de corps jaune, de cellules implantées ou de fœtus morts/vivants n'ont été observés chez les rats recevant des doses atteignant 1 000 mg/kg/jour ou chez les lapins recevant des doses atteignant 1 mg/kg/jour. Selon les études de toxicité périnatale/postnatale menées chez le rat, le niveau sans effet nocif observé pour ce qui est des effets de la toxicité sur le développement est de 0,3 mg/kg/jour d'olmésartan médoxomil.

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

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

[Pr]OLMETEC PLUS®
comprimés d'olmésartan médoxomil et d'hydrochlorothiazide

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra OLMETEC PLUS. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'OLMETEC PLUS, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes » – Grossesse

- OLMETEC PLUS ne doit pas être utilisé durant la grossesse. La prise d'OLMETEC PLUS pendant la grossesse peut être très nocif pour l'enfant à naître ou causer le décès du fœtus. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant votre traitement avec OLMETEC PLUS, cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin dès que possible.

À quoi sert OLMETEC PLUS :
OLMETEC PLUS est utilisé pour abaisser la tension artérielle chez les adultes.

Comment fonctionne OLMETEC PLUS :
OLMETEC PLUS est une association de deux médicaments, l'olmésartan médoxomil et l'hydrochlorothiazide :
- L'olmésartan médoxomil est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Il sert à prévenir la libération dans votre corps de l'hormone qui provoque la constriction des vaisseaux sanguins. Il réduit la tension artérielle en relâchant les vaisseaux sanguins.
- L'hydrochlorothiazide est un diurétique (médicament qui favorise l'élimination de l'eau) et, par conséquent, il favorise la diurèse (le fait d'uriner), ce qui permet d'abaisser la tension artérielle.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension, mais il aide à la maîtriser. En conséquence, il est important de continuer à prendre OLMETEC PLUS régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Les ingrédients d'OLMETEC PLUS sont :
Ingrédients médicinaux : Olmésartan médoxomil et hydrochlorothiazide.

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose de basse substitution, hypromellose, lactose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium et talc.

OLMETEC PLUS se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :
Comprimé : 20 mg/12,5 mg, 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg.

N'utilisez pas OLMETEC PLUS dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à l'olmésartan médoxomil, à l'hydrochlorothiazide ou à tout autre ingrédient du produit.
- vous êtes allergique aux dérivés des sulfonamides : la plupart d'entre eux contiennent un ingrédient médicinal qui se termine en « MIDE ».
- vous avez eu une réaction allergique avec un gonflement des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge ou une difficulté soudaine à respirer ou à avaler à la prise de tout ARA (antagoniste des récepteurs de l'angiotensine). Vous pouvez facilement reconnaître les ARA dont le nom se termine en « SARTAN ». Si c'est le cas, assurez-vous d'en aviser votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.
- vous avez de la difficulté à uriner ou à produire de l'urine.
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. La prise d'OLMETEC PLUS pendant la grossesse peut nuire à la santé de votre bébé et même causer son décès.
- vous allaitez, car OLMETEC PLUS pourrait être excrété dans le lait maternel.
- vous prenez déjà un médicament contenant de l'aliskiren (comme RASILEZ) pour abaisser votre tension artérielle et vous souffrez de diabète ou d'une maladie du rein.
- vous êtes atteint d'une des maladies héréditaires rares suivantes :
  - intolérance au galactose
  - déficit en lactase de Lapp
  - syndrome de malabsorption du glucose-galactose

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser OLMETEC PLUS, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez un plus grand risque de développer un cancer de la peau parce que :
  - vous avez eu un cancer de la peau ou vous avez des antécédents familiaux de cancer de la peau
  - votre peau est claire
  - votre peau brûle facilement au soleil
  - vous prenez des médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire
- si vous êtes allergique à un autre médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle, y compris les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).
- si vous êtes allergique à la pénicilline (antibiotique).
- si vous présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valve du cœur.
- si vous avez déjà subi une crise cardiaque ou présentez une maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins.
- si vous avez déjà subi un accident vasculaire cérébral ou présentez une maladie qui cause une diminution de l'apport de sang au cerveau.
- si vous souffrez d'une maladie du foie ou d'une maladie des reins.
- si vous présentez un blocage des canaux biliaires.
- si vous prenez un médicament qui contient de l'aliskiren, comme RASILEZ, qui sert à abaisser la tension artérielle; l'utilisation concomitante avec OLMETEC PLUS n'est pas recommandée.
- si vous prenez un médicament inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). Vous pouvez reconnaître facilement les IECA, car le nom de l'ingrédient actif se termine en « **PRIL** ».
- si vous êtes atteint de lupus érythémateux ou de goutte.

- si vous êtes atteint de diabète.
- si vous souffrez de déshydratation en raison d'une diarrhée, de vomissements ou d'une transpiration excessifs.
- si vous consommez un succédané du sel qui contient du potassium, un supplément potassique ou un diurétique épargneur de potassium (un type particulier de médicament qui favorise l'élimination de l'eau).
- si vous suivez un régime faible en sel.
- si vous êtes âgé de moins de 18 ans.
- si vous souffrez d'asthme.
- si vous prenez d'autres médicaments, y compris des produits en vente libre ou à base d'herbes médicinales.
- si vous devez subir une intervention chirurgicale, peu importe laquelle, et une anesthésie générale.
- si vous avez déjà eu des problèmes respiratoires ou pulmonaires (y compris une inflammation ou du liquide dans les poumons) après avoir utilisé un médicament contenant de l'hydrochlorothiazide. Si vous devenez très essoufflé ou si vous avez de la difficulté à respirer après avoir pris OLMETEC PLUS, cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin.

Autres mises en garde :

OLMETEC PLUS peut :

- causer une diarrhée chronique grave et une perte de poids majeure (entéropathie apparentée à la sprue). Il peut s'écouler des mois, ou même des années, avant que des symptômes ne se manifestent.
- provoquer une diminution des taux sanguins de sodium, de potassium et de chlorure.

Grossesse :
La prise d'OLMETEC PLUS pendant la grossesse peut nuire à la santé de votre bébé et entraîner ce qui suit :
- Empêcher le développement normal des reins et du crâne de l'enfant à naître s'il est pris au cours du deuxième et du troisième trimestres. Votre médecin pourrait recommander la réalisation d'une échographie.
- Provoquer le jaunissement du blanc des yeux et de la peau de l'enfant après sa naissance.
- Réduire le taux de plaquettes sanguines de l'enfant.

Risque de cancer de la peau :
OLMETEC PLUS contient de l'hydrochlorothiazide. Le traitement avec l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter le risque de développer un cancer de la peau autre que le mélanome. Le risque est plus élevé si vous prenez OLMETEC PLUS depuis plusieurs années (plus de 3 ans) ou à une dose élevée.

Pendant que vous prenez OLMETEC PLUS :
- Inspectez régulièrement votre peau afin de détecter toute nouvelle lésion (comme un nodule, une bosse, une plaie ou une tache). Inspectez les zones qui sont le plus exposées au soleil, comme le visage, les oreilles, les mains, les épaules, le torse et le dos. Si de nouvelles lésions apparaissent, avisez immédiatement votre médecin.
- Limitez votre exposition au soleil et au bronzage en cabine.
- Utilisez toujours un écran solaire (avec un FPS de 30 ou plus).

- Portez des vêtements protecteurs et un chapeau lorsque vous allez à l'extérieur.
- Vous pourriez devenir sensible au soleil pendant votre traitement avec OLMETEC PLUS. Informez immédiatement votre médecin si vous devenez plus sensible au soleil ou aux rayons UV.

Problèmes aux yeux : L'hydrochlorothiazide contenu dans OLMETEC PLUS peut causer des troubles oculaires d'apparition subite :

- **Épanchement choroïdien :** accumulation anormale de liquide dans l'œil qui peut entraîner des changements de la vision.
- **Myopie :** difficulté soudaine à voir de loin ou vue brouillée.
- **Glaucome :** augmentation de la pression intraoculaire et douleur à l'œil. En l'absence de traitement, le glaucome peut entraîner une perte permanente de la vision.

Si votre vision change, cessez de prendre OLMETEC PLUS et consultez immédiatement un médecin. Ces troubles visuels sont associés à la prise d'OLMETEC PLUS et peuvent survenir dans les heures ou les semaines qui suivent l'instauration du traitement avec ce produit.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Évitez d'effectuer des tâches qui pourraient nécessiter une attention particulière avant de savoir comment vous réagissez à OLMETEC PLUS. Des étourdissements, une sensation de tête légère et des évanouissements peuvent survenir, particulièrement après la première dose ou une augmentation de la dose.

Évitez les boissons alcoolisées jusqu'à ce que vous ayez abordé la question avec votre médecin. La consommation d'alcool peut causer une baisse de la tension artérielle et des étourdissements (surtout lorsque vous passez de la position assise à la position debout).

Si vous prenez OLMETEC PLUS avec des médicaments utilisés pour réduire la douleur et l'enflure (anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] ou inhibiteurs de la COX-2), vous pourriez observer les effets suivants :

- diminution de la fonction rénale ou insuffisance rénale d'apparition subite. Communiquez immédiatement avec votre médecin ou rendez-vous au service des urgences d'un hôpital si :
    - vous observez une réduction dans la quantité d'urine que vous produisez
    - vous présentez une enflure généralisée
    - vous vous sentez faible
    - vous êtes essoufflé ou avez un pouls irrégulier
    - vous constatez une perte d'appétit
    - vous êtes léthargique (manque d'énergie extrême) et fatigué.
- diminution de la capacité d'OLMETEC PLUS à réduire votre tension artérielle. Cela signifie qu'OLMETEC PLUS n'est peut-être plus en mesure d'abaisser votre tension artérielle comme il le devrait. Le cas échéant, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Comme pour la plupart des médicaments, des interactions médicamenteuses avec OLMETEC PLUS sont possibles. Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous

prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec OLMETEC PLUS :

- L'hormone adrénocorticotrope (ACTH) utilisée pour traiter le syndrome de West.
- Les agents qui augmentent le taux de potassium sérique, comme les succédanés du sel qui contiennent du potassium, un supplément potassique ou un diurétique d'épargne potassique (un type particulier de médicament qui élimine l'eau).
- L'alcool, les barbituriques (somnifères) ou les narcotiques (puissants médicaments contre la douleur).
- L'amantadine.
- L'amphotéricine B (antifongique).
- Les anesthésiques.
- Les anticancéreux, incluant le cyclophosphamide et le méthotrexate.
- Les anticholinergiques.
- Les antidépresseurs, principalement les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN) comme le citalopram, l'escitalopram et la sertraline.
- Les antidiabétiques, dont l'insuline et les médicaments oraux.
- Les résines séquestrantes de l'acide biliaire utilisées pour abaisser le taux de cholestérol.
- Les médicaments pour abaisser la tension artérielle, y compris les diurétiques (médicaments qui « éliminent l'eau »), les produits contenant de l'aliskiren (par exemple, RASILEZ) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).
- Les suppléments de calcium ou de vitamine D.
- Les corticostéroïdes utilisés pour traiter la douleur et l'enflure dans les articulations.
- La cyclosporine.
- La digoxine, un médicament pour le cœur.
- Les médicaments qui ralentissent ou accélèrent la fonction intestinale, dont l'atropine, le métoclopramide et la dompéridone.
- Les médicaments contre l'épilepsie, incluant la carbamazépine et le topiramate.
- Les antigoutteux, dont l'allopurinol et le probénécide.
- Le lithium, utilisé pour traiter les troubles bipolaires.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour traiter l'arthrite et pour réduire la douleur et l'enflure (l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib [inhibiteur de la COX-2] en sont des exemples).
- Les relaxants des muscles squelettiques, pour soulager les spasmes musculaires (par exemple, la tubocurarine).
- Les amines pressives, comme la norépinéphrine.
- Les sympathomimétiques.

Comment utiliser OLMETEC PLUS :

- Prenez OLMETEC PLUS selon les directives de votre médecin. NE prenez PAS une dose supérieure à celle prescrite.
- Il est recommandé de le prendre vers la même heure chaque jour.
- OLMETEC PLUS ne doit pas être utilisé comme traitement initial.
- OLMETEC PLUS peut être pris avec ou sans nourriture.

Dose habituelle :

Un comprimé par jour. Il n'est pas recommandé de prendre plus d'un comprimé par jour.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'OLMETEC PLUS, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :
Si vous oubliez de prendre votre dose quotidienne, conformez-vous à votre horaire et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose.

Effets secondaires possibles de l'utilisation OLMETEC PLUS :
Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez OLMETEC PLUS. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre médecin.

Voici quelques effets secondaires possibles :

- Douleur au dos
- Diminution de l'appétit
- Étourdissements, maux de tête
- Fatigue
- Troubles gastro-intestinaux :
  - constipation
  - diarrhée
  - nausées
  - maux d'estomac
  - vomissements
- Douleur aux articulations
- Crampes, spasmes et douleurs musculaires
- Éruption cutanée, taches rougeâtres sur la peau accompagnées de démangeaisons
- Agitation et faiblesse
- Infection des voies respiratoires supérieures
  - congestion ou écoulement nasal
  - toux
  - mal de gorge

Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si l'un des effets secondaires ci-dessus devient grave.

OLMETEC PLUS peut modifier les résultats des tests sanguins. C'est votre médecin qui déterminera le meilleur moment pour effectuer les analyses sanguines et qui en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
Troubles auriculaires (vertiges) **:** étourdissements, sensation que la pièce tourne.		√	
Infections des voies urinaires : difficulté à uriner et douleur en urinant, besoin d'uriner fréquemment, urine trouble ou teintée de sang.		√	
Cancer de la peau autre que le mélanome : nodule ou tache décolorée sur la peau, qui reste présente pendant plusieurs semaines et évolue lentement. Les nodules cancéreux sont rouges ou roses, fermes et se transforment parfois en ulcères. Les taches cancéreuses sont généralement plates et écailleuses.		√	
Hématurie (sang dans l'urine) **:** urine rosée, rougeâtre ou très foncée.		√	
Taux élevé de sucre dans le sang : fréquence d'urination plus élevée, augmentation de la soif, peau sèche, maux de tête, vision trouble et fatigue.	√		
Hypotension : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère.	√		
Douleur thoracique : pression ou serrement douloureux dans la poitrine.	√		
Œdème : enflure des bras, des jambes, des chevilles ou des pieds.	√		
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			√
Peu fréquent			
Troubles rénaux : changement dans la fréquence d'urination, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue.		√	
Troubles hépatiques : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit.		√	
Rare			
Insuffisance rénale aiguë : réduction subite de la quantité d'urine ou absence d'urine, enflure généralisée, faiblesse, essoufflement, pouls irrégulier, perte d'appétit, léthargie et fatigue.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Augmentation du taux de potassium dans le sang : pouls irrégulier, faiblesse musculaire, malaise général.		√	
Rhabdomyolyse (dégradation des muscles endommagés) **:** douleurs musculaires inexplicables, sensibilité ou faiblesse musculaire, urine foncée/brune.		√	
Palpitations (battements cardiaques rapides, martèlement ou palpitations dans la poitrine) **:** sensation que le cœur saute des battements, battements de cœur trop rapides, forts ou irréguliers.	√		
Très rare			
Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (inflammation du tissu pulmonaire ou excès de liquide dans les poumons) **:** essoufflement sévère ou grande difficulté à respirer, fièvre, faiblesse et confusion.			√
Inconnue			
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) **:** fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement.		√	
Entéropathie apparentée à la sprue : diarrhée chronique grave avec perte de poids majeure.		√	
Troubles oculaires : **- Myopie :** difficulté soudaine à voir de loin ou vue brouillée **- Glaucome :** hausse de la pression dans les yeux, douleur à l'œil, baisse de la vue **- Épanchement choroïdien** (accumulation de liquide dans l'oeil) **:** tache aveugle, douleur à l'œil ou vue brouillée			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conservez à une température comprise entre 15 °C et 30 °C.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur OLMETEC PLUS :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données) et sur le site Web de Organon Canada au www.organon.ca ou peut être obtenu en téléphonant chez Organon Canada au 1-844-820-5468.

Le présent feuillet été rédigé par Organon Canada Inc.

Date d'approbation : 2026-09-03

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

© 2026 Organon Canada Inc. Tous droits réservés.