

Table of Contents

MONOGRAPHIE DE PRODUIT.....	1
 PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	18
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	26

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr} **Auro-Olmesartan**

Comprimés d'olmesartan médoxomil

à 5 mg, 20 mg et 40 mg

Antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II

Auro Pharma Inc.

3700, avenue Steeles Ouest, Suite # 402
Woodbridge, (Ontario) L4L 8K8
CANADA

Date de révision :
Le 1 mars 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 202737

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	14
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ÉTUDES CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
TOXICOLOGIE	21
RÉFÉRENCES	23
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	26

^{Pr} Auro-Olmesatran
Comprimés d'olmésartan médoxomil
à 5 mg, 20 mg et 40 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 5 mg, 20 mg et 40 mg	Cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, hypromellose, hydroxypropylcellulose à faible degré de substitution, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, talc, dioxyde de titane. <i>Voir la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Auro-Olmesartan (olmésartan médoxomil) est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée.

Auro-Olmesartan peut être administré seul ou en association avec un diurétique thiazidique.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Aucune différence générale n'a été observée sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité chez les personnes âgées, comparativement à leurs cadets. D'autres expériences cliniques n'ont pas permis de révéler de différences en ce qui a trait à la réponse au traitement entre ces groupes de sujets, mais la sensibilité accrue de certaines personnes âgées n'est pas à négliger.

Enfants (de 6 à 16 ans) :

L'effet antihypertenseur de l'olmésartan médoxomil a été démontré chez les enfants hypertendus âgés de 6 à 16 ans. L'utilisation d'olmésartan médoxomil dans ce groupe d'âge repose sur des données probantes issues d'études adéquates et bien contrôlées portant sur l'administration d'olmésartan médoxomil chez les enfants (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **ÉTUDES CLINIQUES**).

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- L'utilisation concomitante d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), dont Auro-Olmesartan, avec un médicament contenant de l'aliskirène 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 ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine et Fonction rénale** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'ARA, d'IECA ou de médicaments contenant de l'aliskirène**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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 Auro-Olmesartan (olmésartan médoxomil) doit être interrompu le plus tôt possible lorsqu'une grossesse est détectée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Système 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 Auro-Olmesartan. 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 position couchée allongée et recevoir, au besoin, une perfusion de solution saline (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Une hypotension transitoire ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui peut généralement être poursuivie sans difficulté une fois la tension artérielle stabilisée.

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 postcharge.

Double inhibition du système rénine-angiotensine

Il existe des données indiquant que l'administration d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), tels que l'olmésartan médoxomil, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) en association avec l'aliskirène 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 les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²). En conséquence, l'utilisation d'Auro-Olmesartan en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est déconseillée chez ces patients (voir **CONTRE-INDICATIONS**). De plus, l'administration concomitante d'un ARA (notamment Auro-Olmesartan) avec d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine, comme les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, 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

Auro-Olmesartan contient de l'olmésartan, 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.

Appareil gastro-intestinal

Entéropathie apparentée à la sprue : Des cas graves de diarrhée chronique avec perte de poids majeure ont été signalés chez des patients recevant de l'olmésartan, 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 de l'olmésartan et qu'aucune autre cause n'est découverte, il faut interrompre le traitement au moyen d'Auro-Olmesartan.

Fonctions hépatique/biliaire/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 par jour d'olmésartan médoxomil. 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'Auro-Olmesartan n'est donc pas recommandée dans ce groupe de patients (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

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. 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 et/ou à la mort. Des résultats similaires sont à prévoir chez les patients traités par l'olmésartan médoxomil (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières**).

L'utilisation d'ARA (y compris Auro-Olmesartan) ou d'IECA en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave ($DFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (voir **CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'ARA, d'IECA ou de médicaments contenant de l'aliskirène**).

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 par l'olmésartan médoxomil, mais des résultats similaires sont à prévoir chez cette population de patients.

L'administration d'olmésartan médoxomil devrait être associée à une évaluation appropriée de la fonction rénale.

Sensibilité/résistance

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

Populations particulières

L'utilisation d'Auro-Olmesartan n'est pas recommandée chez les femmes enceintes, qui ont l'intention de le devenir ou qui sont en âge de procréer et qui n'utilisent pas de méthode contraceptive adéquate (voir l'encadré ci-dessus).

Femmes enceintes : 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 Auro-Olmesartan doit être interrompu le plus tôt possible.

L'utilisation d'un ARA n'est pas recommandée durant la grossesse. Les données d'épidémiologie concernant les risques tératogènes à la suite d'une exposition à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (autre classe de produits thérapeutiques interférant avec le SRAA) au cours du premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes; cependant, on ne peut exclure une légère augmentation du risque. Étant donné les preuves actuelles sur le risque relatif aux ARA, des risques semblables peuvent exister pour cette classe de médicaments. 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).

On devrait suivre de près les nourrissons qui ont été exposés *in utero* à un ARA pour déceler toute apparition d'hypotension, d'oligurie ou 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.

On ne sait pas si l'olmésartan peut être éliminé de l'organisme par hémodialyse.

Données chez l'animal

Aucun effet tératogène n'a été observé par suite de l'administration par voie orale de doses atteignant 1 000 mg/kg/jour d'olmésartan médoxomil à des rates enceintes (240 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, selon le nombre de mg/m²) ou de doses atteignant 1 mg/kg/jour à des lapines enceintes (la moitié de la dose maximale recommandée chez l'humain, selon le nombre de mg/m²; l'effet des doses plus fortes sur le développement du fœtus de la lapine n'a pu être évalué, car elles se sont révélées létales). Chez le rat, une diminution significative du poids des petits à la naissance ainsi que du gain de poids a été observée par suite de l'administration de doses $\geq 1,6$ mg/kg/jour. Des retards sur le plan des jalons du développement et une augmentation de l'incidence de la dilatation du bassin du rein proportionnelle à la dose ont également été observés par suite de l'administration de doses ≥ 8 mg/kg/jour. Chez le rat, la dose à laquelle aucun effet toxique n'a été observé sur le plan du développement est de 0,3 mg/kg/jour, c'est-à-dire environ 1/10 de la dose maximale recommandée chez l'humain (40 mg/jour).

Femmes qui allaitent : 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. Or, bon nombre de médicaments sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain, ce qui représente un risque pour le bébé nourri au sein. C'est pourquoi 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.

Enfants (de 6 à 16 ans) : L'effet antihypertenseur de l'olmésartan médoxomil a été évalué lors d'une étude sur la réponse en fonction de la dose d'une durée limitée de trois semaines, menée à double insu et avec répartition aléatoire chez des enfants âgés de 6 à 16 ans. Cette étude clinique comportait également une période de prolongation au su de 46 semaines pendant laquelle l'effet antihypertenseur a été maintenu (voir **ÉTUDES CLINIQUES**). Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'olmésartan médoxomil ont été étudiées chez les enfants de 6 à 16 ans (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Chez les enfants, l'olmésartan médoxomil a été généralement bien toléré et le profil des effets indésirables était similaire à celui observé chez les adultes.

Il n'existe aucune donnée au sujet des effets de l'olmésartan médoxomil sur la tension artérielle des nouveau-nés et des enfants atteints d'hypertension maligne.

On ne doit pas administrer Auro-Olmesartan dans le traitement de l'hypertension chez les enfants

de moins d'un an. Les médicaments agissant directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) peuvent nuire au développement des reins immatures.

On dispose de très peu de données sur les effets de l'olmésartan médoxomil chez les enfants âgés d'un à cinq ans.

Insuffisance rénale : On dispose de très peu de données au sujet des effets de l'olmésartan médoxomil sur la tension artérielle des enfants atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique : On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de l'olmésartan médoxomil chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune différence générale n'a été observée sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité chez les personnes âgées, comparativement à leurs cadets. D'autres expériences cliniques rapportées n'ont pas permis de révéler de différences en ce qui a trait à la réponse au traitement entre ces groupes de sujets; cependant, la sensibilité accrue de certaines personnes âgées est un facteur à ne pas négliger (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Adultes :

L'innocuité de l'olmésartan médoxomil a été évaluée chez 3 825 patients/sujets traités pour l'hypertension essentielle, y compris 900 patients traités durant au moins 6 mois et plus de 525 patients traités durant au moins 1 an. Parmi ces sujets, 3 275 patients ont reçu de l'olmésartan médoxomil en monothérapie dans le cadre d'études cliniques contrôlées.

Durant ces études, le traitement a dû être interrompu en raison des effets indésirables sur le plan clinique chez 2,4 % (79/3 278) des patients recevant de l'olmésartan médoxomil et chez 2,7 % (c.-à-d. 32/1 179) des patients recevant un placebo ou un produit témoin actif.

Le traitement avec l'olmésartan médoxomil était bien toléré, avec une incidence d'effets indésirables semblable à celle du groupe placebo. Les effets indésirables étaient généralement légers, transitoires et non liés à la dose d'olmésartan médoxomil. Les effets indésirables potentiellement graves suivants ont été signalés dans le cadre d'un traitement avec l'olmésartan médoxomil /l'olmésartan médoxomil et l'hydrochlorothiazide dans des études contrôlées : syncope et hypotension.

Enfants (de 6 à 16 ans) :

On n'a pas décelé de différence pertinente entre le profil des effets indésirables chez les enfants et celui rapporté antérieurement chez les adultes.

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés

d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

Dans le cadre d'études cliniques à double insu et contrôlées par placebo, les effets indésirables ci-dessous ont été signalés avec l'olmésartan médoxomil chez > 1 % des patients, peu importe le lien avec le médicament à l'étude.

Tableau 1 – Effets indésirables signalés chez > 1 % des patients dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo en monothérapie^a

Appareil Système Organe Termes du MedDRA	Placebo N = 555		Total – olmésartan médoxomil N = 2 540	
	N	%	N	%
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	4	(0,7)	27	(1,1)
Troubles généraux et troubles au point d'administration				
Syndrome pseudogrippal	16	(2,9)	79	(3,1)
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures	27	(4,9)	83	(3,3)
Bronchite	10	(1,8)	51	(2,0)
Rhinite	9	(1,6)	40	(1,6)
Pharyngite	6	(1,1)	33	(1,3)
Sinusite	11	(2,0)	29	(1,1)
Lésion, empoisonnement et complication liée à une intervention				
Lésion	7	(1,3)	34	(1,3)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hyperglycémie	15	(2,7)	32	(1,3)
Hypertriglycémie	6	(1,1)	29	(1,1)
Troubles de l'appareil musculosquelettique et du tissu conjonctif				
Céphalées	40	(7,2)	141	(5,6)
Étourdissements	5	(0,9)	70	(2,8)
Troubles rénaux et urinaires				
Hématurie	10	(1,8)	49	(1,9)

^a Systèmes de l'organisme sur lesquels le traitement a eu un effet indésirable, tous groupes de traitement confondus, et sur lesquels au moins un effet indésirable a été signalé chez > 1 % des patients, tous groupes confondus.

Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques (< 1 %)

Voici les autres événements indésirables (potentiellement importants) signalés dans le cadre d'études contrôlées ou menées au su dont l'incidence est supérieure à 0,5 %, quel que soit le lien de causalité :

Troubles cardiaques : tachycardie.

Troubles auditifs et labyrinthiques : vertiges.

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, dyspepsie, nausées.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : douleur thoracique, œdème périphérique.

Infections et infestations : gastro-entérite.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hyperuricémie.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, arthrite, myalgie.

Troubles rénaux et urinaires : albuminurie.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : éruptions cutanées.

Des cas d'œdème du visage ont été signalés chez 5 patients traités par l'olmésartan médoxomil. D'autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ont été associés à des cas d'œdème angioneurotique.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

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

Hémoglobine et hématoците : De faibles diminutions des taux d'hémoglobine et d'hématoците (diminution moyenne d'environ 0,3 g/dL et de 0,3 volume pour cent, respectivement) ont été observées.

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.

	Placebo (n = 555)	Total – olmésartan médoxomil (n = 2 450)
Augmentation du taux de γ GT	13 (2,3 %)	57 (2,2 %)
Augmentation du taux de CPK	6 (1,1 %)	40 (1,6 %)
Augmentation du taux d'ALT	9 (1,6 %)	33 (1,3 %)
Augmentation du taux d'AST	6 (1,1 %)	25 (1,0 %)

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

D'autres événements indésirables signalés, quoique rarement, dans le cadre de la pharmacovigilance incluent : asthénie, œdème angioneurotique, vomissements, hyperkaliémie, rhabdomyolyse, insuffisance rénale aiguë, hausse du taux sanguin de créatinine, alopecie, prurit, urticaire, palpitations, syncope, augmentation du taux sanguin d'acide urique et entéropathie apparentée à la sprue.

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

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 [0,66 %] vs 3 patients [0,14 %]; RR = 4,94; IC à 95 % : 1,43 à 17,06). Les patients à risque accru présentaient des coronaropathies préexistantes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Diurétiques

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 Auro-Olmesartan. On peut réduire au minimum le risque d'hypotension symptomatique lié à l'utilisation d'Auro-Olmesartan en cessant l'administration du diurétique avant de commencer le traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Hypotension chez les patients présentant une déplétion du volume ou une déplétion sodique**). Aucune interaction médicamenteuse significative sur le plan clinique n'a été associée aux diurétiques thiazidiques.

Agents augmentant le taux de potassium sérique

Comme Auro-Olmesartan réduit la production d'aldostérone, il faut administrer un diurétique d'épargne potassique ou des suppléments de potassium uniquement dans les cas d'hypokaliémie documentés et avec des suivis fréquents des taux de potassium sérique. Les substituts de sel contenant du potassium doivent aussi être utilisés avec prudence.

Pravastatine

L'olmesartan médoxomil a réduit la C_{max} et l'ASC de la pravastatine d'environ 25 % et 21 %, respectivement. Cependant, puisque la biodisponibilité de la pravastatine varie grandement, ces résultats ne sont pas considérés comme pertinents du point de vue clinique.

Warfarine

L'administration concomitante d'olmesartan médoxomil et de warfarine à des volontaires sains n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de cette dernière substance.

Digoxine

Aucun effet pharmacocinétique ou pharmacodynamique n'a été signalé par suite de l'administration concomitante d'olmesartan médoxomil et de digoxine chez des volontaires sains.

Antiacides

La biodisponibilité de l'olmesartan n'a pas été altérée de façon significative par suite de l'administration concomitante d'olmesartan médoxomil et d'antiacides [$Al(OH)_3/Mg(OH)_2$].

Enzymes du cytochrome P450

Contrairement à d'autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, l'olmesartan médoxomil n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450. Les interactions avec les médicaments qui inhibent ou qui induisent ces enzymes, ou encore, avec les médicaments qui sont métabolisés par ces enzymes, ne sont pas attendues.

Sels de lithium

À l'instar des autres médicaments qui favorisent l'élimination du sodium, l'olmesartan peut réduire la clairance du lithium. Par conséquent, les taux sériques de lithium doivent être surveillés

de près si des sels de lithium sont administrés en concomitance avec l'olmésartan médoxomil. En règle générale, le lithium ne doit pas être administré avec des diurétiques. Les agents diurétiques réduisent la clairance rénale du lithium et entraînent un risque élevé de toxicité au lithium.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2)

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, peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et, éventuellement, une insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont habituellement réversibles. La fonction rénale doit être évaluée périodiquement chez les patients recevant de l'olmésartan et un AINS de façon concomitante.

L'effet antihypertensif des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris l'olmésartan, peut être atténué par la prise d'un AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2.

Double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'ARA, d'IECA ou de médicaments contenant de l'aliskirène

Le recours à une double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'ARA, d'IECA ou de médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale et n'est généralement 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 d'hyperkaliémie (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine**).

Interactions médicament-aliment

Auro-Olmesartan peut être pris avec ou sans nourriture.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les éventuelles interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les constantes biologiques

Les éventuelles interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- **Personnes âgées** : En général, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (voir plus bas pour 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 **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières**).
- **Enfants (de 6 à 16 ans)** : La posologie doit être ajustée en fonction des besoins de chaque patient. La dose de départ généralement recommandée d'Auro-Olmesartan est de 10 mg une

fois par jour chez les patients dont la masse corporelle est égale ou supérieure à 20 kg et inférieure à 35 kg, ou de 20 mg une fois par jour chez les patients pesant 35 kg ou plus. Si, après deux semaines de traitement, le patient a besoin d'une réduction de la tension artérielle supplémentaire, la dose d'Auro-Olmesartan peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg une fois par jour chez les patients dont la masse corporelle est égale ou supérieure à 20 kg et inférieure à 35 kg ou jusqu'à un maximum de 40 mg une fois par jour chez les patients pesant 35 kg ou plus.

- **Déficience de la fonction hépatique**

Adultes : 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 est éliminée par la bile. Aucune donnée n'est disponible sur les patients atteints de maladie hépatique grave; l'utilisation d'Auro-Olmesartan n'est donc pas recommandée dans ce groupe de patients (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Enfants (de 6 à 16 ans) : On ne dispose d'aucune donnée sur les effets d'Auro-Olmesartan chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique; en conséquence, l'utilisation d'Auro-Olmesartan n'est pas recommandée dans ce groupe de patients.

- **Déficience de la fonction rénale :**

Adultes : 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 ou 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.

Enfants (de 6 à 16 ans) : On dispose de très peu de données au sujet des effets de l'olmésartan médoxomil sur la tension artérielle des enfants atteints d'insuffisance rénale; en conséquence, l'utilisation d'Auro-Olmesartan n'est pas recommandée dans ce groupe de patients.

- **Hypovolémie :**

Le traitement avec Auro-Olmesartan 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale**).

Dose recommandée et ajustement de la posologie

La posologie doit être déterminée en fonction des besoins de chaque patient.

Adultes :

La dose de départ généralement recommandée d'Auro-Olmesartan (olmésartan médoxomil) est de 20 mg 1 f.p.j. lorsque ce médicament est administré en monothérapie à des patients qui ne présentent pas de diminution de volume intravasculaire. On peut augmenter la dose d'Auro-Olmesartan 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. 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.

Enfants (de 6 à 16 ans) :

Consulter la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques, Enfants (de 6 à 16 ans)**.

Auro-Olmesartan peut être pris avec ou sans nourriture.

Traitement concomitant avec des diurétiques

Dans les cas où l'administration d'Auro-Olmesartan seul ne parvient pas à maîtriser la tension artérielle, un diurétique thiazidique peut être ajouté au traitement.

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.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'olmésartan médoxomil, qui est un promédicament, est hydrolysé en olmésartan durant son absorption dans le tractus gastro-intestinal. L'olmésartan est un antagoniste sélectif des récepteurs du sous-type 1 (AT₁) de l'angiotensine II.

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 AT₁ dans le muscle lisse vasculaire. Son activité ne dépend donc pas des voies de la synthèse de l'angiotensine II.

Les récepteurs AT₂ sont également présents dans un bon nombre de tissus, mais ils ne sont pas connus pour jouer un rôle dans l'homéostasie cardiovasculaire. L'affinité de l'olmésartan pour les récepteurs AT₁ est 12 500 fois plus forte que son affinité pour les récepteurs AT₂.

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 de la rénine plasmatique et la hausse du taux d'angiotensine II en circulation qui en découlent ne parviennent pas à contrer l'effet de l'olmésartan sur la tension artérielle.

Pharmacodynamie

L'olmésartan médoxomil, administré à raison de 2,5 mg à 40 mg, inhibe l'effet vasopresseur obtenu avec une perfusion d'angiotensine II de façon proportionnelle à la dose administrée. L'inhibition est de l'ordre de 90 %, 24 heures suivant l'administration de doses > 40 mg.

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.

Pharmacocinétique

Absorption : 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 d'élimination 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.

Distribution : 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 hématoencéphalique. 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.

Métabolisme et excrétion : 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 excrété dans l'urine, le reste étant éliminé dans les selles par l'intermédiaire de la bile.

Populations et situations particulières

Enfants (de 6 à 16 ans) : La pharmacocinétique de l'olmésartan a été étudiée chez les enfants hypertendus âgés de 6 à 16 ans. La clairance de l'olmésartan chez les enfants était similaire 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.

Race : L'effet antihypertenseur de l'olmésartan est moins marqué chez les adultes et les enfants (de 6 à 16 ans) de race noire (population présentant généralement de faibles taux de rénine), à l'instar de ce qui a été observé par suite de l'administration d'autres IECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et de bêtabloquants 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.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Les comprimés doivent être conservés à une température comprise entre 15 °C et 30 °C.

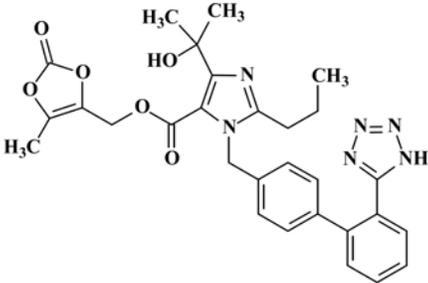
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique	Comprimés		
Teneur	5 mg	20 mg	40 mg
Description	Comprimé blanc, rond, pelliculé, biconvexe, portant l'inscription gravée 'K' d'un coté et '16' de l'autre.	Comprimé blanc, rond, pelliculé, biconvexe, portant l'inscription gravée 'K' d'un coté et '18' de l'autre.	Comprimé blanc, rond, pelliculé, biconvexe, portant l'inscription gravée 'K' d'un coté et '19' de l'autre.
Composition	Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, hypromellose, hydroxypropylcellulose à faible degré de substitution, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, talc, dioxyde de titane. Les ingrédients d'enrobage- Opadry blanc 00A180002 : Contient les ingrédients suivants : Hypromellose, talc et dioxyde de titane		
Conditionnement	Plaquettes alvéolées de 28 (4x7) comprimés. Flacons de PEHD de 30, 100 et 500 comprimés	Plaquettes alvéolées de 28 (4x7) comprimés. Flacons de PEHD de 30, 100, 500 et 1000 comprimés.	Plaquettes alvéolées de 28 (4x7) comprimés. Flacons de PEHD de 30, 100, 500 et 1000 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune	olmésartan médoxomil
Nom chimique	4-(1-Hydroxy-1-Méthylethyl)-2-Propyl-1-[[2'-(1H-Tétrazol-5-YL) [1, 1'-Biphényl]-4-YL]Méthyl]-1H-Imidazole -5-Carboxylic acid, (5-Méthyl-2-Oxo-1, 3-Dioxol-4-YL) Methyl ester. (OU) 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
Formule moléculaire	C ₂₉ H ₃₀ N ₆ O ₆
Poids moléculaire	558,6 g/mol
Formule développée	 <p>The image shows the chemical structure of Olmesartan medoxomil. It consists of a central imidazole ring. One nitrogen of the imidazole is substituted with a propyl group (CH₂CH₂CH₃). The other nitrogen is substituted with a 4-(1,1'-biphenyl-2-yl)methyl group. The 2-position of the imidazole ring is substituted with a 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-methyl-5-oxo-1,3-dioxol-4-ylmethyl ester group. The ester group is shown as a five-membered ring with an oxygen atom at the top, a carbonyl group (C=O) on the right, and a methyl group (H₃C) on the left. The 4-position of the dioxolane ring is substituted with a -CH₂- group that connects to the imidazole ring. The 1-position of the dioxolane ring is substituted with a -CH₂- group that connects to a carbon atom. This carbon atom is also bonded to a hydroxyl group (HO) and a methyl group (CH₃).</p>
Propriétés physicochimiques	Poudre cristalline blanche ou presque blanche. Légèrement soluble dans l'éthanol (96 %), modérément soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans l'eau et l'heptane

ÉTUDES CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude équilibrée, à double insu, croisée, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, a été menée auprès de 26 volontaires adultes de sexe masculin, en bonne santé et à jeun, dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés Auro-Olmesartan à 40 mg (À l'étude) d'Aurobindo Pharma Limitée, Inde, fabriqués pour Auro Pharma Inc. (Canada) à celle des comprimés Olmetec[®] (olmésartan médoxomil) à 40 mg (Référence) de Merck Canada Inc.

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARÉE

Olmésartan (1x40 mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_{0-t} (h.ng/mL)	7065,6 7407,1 (32,0)	7736,2 8176,4 (34,0)	91,3	84,9-98,2
ASC_I (h.ng/mL)	7235,4 7587,3 (32,0)	7919,0 8354,9 (33,4)	91,4	85,2-98,0
C_{max} (ng/mL)	1074,7 1132,5 (34,5)	1171,6 1224,6 (30,7)	91,7	83,7-100,6
T_{max}[§] (h)	2,0 (1,3-4,0)	2,4 (1,3-5,0)		
T_{1/2}[§] (h)	8,6 (29,8)	8,8 (25,5)		

* Comprimés Auro-Olmesartan (olmésartan médoxomil) à 40 mg par Auro Pharma Inc.

† Comprimés Olmetec (olmésartan médoxomil) à 40 mg, Merck Canada Inc. achetés au Canada.

§ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV en %)

Adultes

Données démographiques et protocole de l'étude

Les effets antihypertenseurs de l'olmésartan médoxomil ont été démontrés dans le cadre de 7 études à double insu, contrôlées par placebo et en mode parallèle au cours desquelles des doses de 2,5 à 80 mg ont été administrées durant une période de 6 à 12 semaines. Au total, 548 patients ont reçu un placebo et 2 145 patients ont reçu de l'olmésartan médoxomil. Le pourcentage de patients traités avec l'olmésartan médoxomil dans chacun des groupes de dosage était de 13,1 % (groupe recevant 2,5 mg); 27,9 % (groupe recevant 5 mg); 20,8 % (groupe recevant 10 mg); 20,3 % (groupe recevant 20 mg); 9,1 % (groupe recevant 40 mg) et 8,8 % (groupe recevant 80 mg). Dans le groupe placebo, 56,8 % des patients étaient de sexe masculin et 43,2 % de sexe féminin, alors que dans l'ensemble des groupes recevant le traitement avec l'olmésartan médoxomil, 51,9 % étaient de sexe masculin et 48,1 % de sexe féminin. Dans le groupe placebo et l'ensemble des

groupes recevant le traitement avec l'olmésartan médoxomil, 88,5 % et 91,1 % des patients, respectivement, étaient de race blanche. L'âge moyen des patients était de 55,2 ans dans le groupe placebo et de 55,7 ans dans l'ensemble des groupes recevant le traitement avec l'olmésartan médoxomil. Environ 80 % des patients étaient âgés de moins de 65 ans et environ 20 % étaient âgés de 65 ans ou plus.

Résultats de l'étude

En tout, 2 693 patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée ont participé aux études contrôlées par placebo. Le paramètre d'efficacité principal était la variation par rapport aux valeurs initiales du creux de la tension artérielle diastolique (TAD) en position assise aux moments préétablis de l'évaluation (semaine 6, semaine 8 ou semaine 12). La prise unique quotidienne d'olmésartan médoxomil a été associée à une diminution de la tension artérielle systolique et diastolique. La réponse des patients s'est révélée proportionnelle à la dose administrée. Une dose d'olmésartan médoxomil de 20 mg/jour a permis de réduire le creux de la tension artérielle systolique et diastolique en position assise après correction par rapport au placebo d'environ 10 et 6 mmHg, respectivement ($p < 0,001$), alors qu'une dose de 40 mg/jour a entraîné une réduction additionnelle de 12/7 mmHg ($p < 0,001$), comparativement au placebo. Les doses d'olmésartan médoxomil supérieures à 40 mg ont eu très peu d'effet supplémentaire sur la tension artérielle. Le délai d'action de l'effet antihypertenseur a été d'une semaine, et cet effet était largement manifeste après deux semaines. La prise unique quotidienne d'olmésartan médoxomil a permis de maintenir l'effet antihypertenseur durant 24 heures et a été associée à des rapports creux-pic entre 60 et 80 % pour ce qui est de l'effet sur la tension systolique et la tension diastolique.

L'effet antihypertenseur de l'olmésartan médoxomil, associé ou non à l'hydrochlorothiazide, a été maintenu chez les patients traités durant une période pouvant atteindre 1 an. Aucun signe de tachyphylaxie n'a été observé au cours du traitement à long terme par l'olmésartan médoxomil et aucun effet rebond n'a été signalé suivant l'interruption abrupte du traitement par l'olmésartan médoxomil après un an de traitement.

L'effet antihypertenseur et l'innocuité de l'olmésartan médoxomil étaient similaires chez l'homme et chez la femme, d'une part, et chez les patients âgés de moins de 65 ans ou de plus de 65 ans, d'autre part. L'effet antihypertenseur de l'olmésartan est moins marqué chez les patients de race noire (population présentant généralement de faibles taux de rénine), à l'instar de ce qui a été observé par suite de l'administration d'autres IECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et de bêtabloquants chez cette population.

L'ajout d'hydrochlorothiazide a entraîné une baisse de la tension artérielle plus grande que celle causée par chaque composante séparément.

Enfants

L'effet antihypertenseur de l'olmésartan médoxomil chez les enfants a été évalué lors d'une étude sur la réponse en fonction de la dose menée à double insu et avec répartition aléatoire chez 302 enfants hypertendus âgés de 6 à 16 ans. La population à l'étude comprenait une cohorte de 112 patients de race noire ainsi qu'une cohorte mixte de 190 patients, dont 38 patients de race noire. Sur le plan étiologique, l'hypertension était principalement attribuable à l'hypertension essentielle (87 % de la cohorte de patients de race noire et 67 % de la cohorte mixte). Les patients dont la masse corporelle était égale ou supérieure à 20 kg mais inférieure à 35 kg ont été répartis au hasard pour recevoir 2,5 mg (faible dose) ou 20 mg (dose élevée) d'olmésartan médoxomil une fois par jour.

Les patients ayant une masse corporelle d'au moins 35 kg ont été répartis au hasard afin de recevoir 5 mg (faible dose) ou 40 mg (dose élevée) d'olmésartan médoxomil une fois par jour. Après une période de trois semaines, les patients ont été répartis au hasard à nouveau, cette fois pour continuer le traitement au moyen d'olmésartan médoxomil ou pour recevoir un placebo pendant une période pouvant aller jusqu'à deux semaines. Au cours de la période initiale de trois semaines évaluant la réponse en fonction de la dose, l'olmésartan médoxomil a entraîné une réduction significative de la tension artérielle systolique et diastolique qui variait en fonction de la dose et ajustée en fonction du poids. Dans l'ensemble, les doses faible et élevée d'olmésartan médoxomil ont entraîné une réduction significative de la tension artérielle systolique de 6,6 et de 11,9 mmHg, respectivement, par rapport aux valeurs initiales; on a observé des réductions de la tension artérielle diastolique de 4,8 mmHg (faible dose) et de 8,8 mmHg (dose élevée), respectivement, par rapport aux valeurs initiales. Ces réductions de tension artérielle systolique et diastolique comprenaient tant l'effet avec le médicament que l'effet avec le placebo. Pendant la période où les patients ont été répartis aléatoirement entre l'olmésartan médoxomil et le placebo, les tensions artérielles systolique et diastolique moyennes, au moment de l'effet minimal, étaient respectivement 3,2 et 2,8 mmHg moins élevées chez les patients qui avaient poursuivi le traitement au moyen d'olmésartan médoxomil que chez ceux qui étaient passés au placebo. Ces différences étaient significatives sur le plan statistique. Tel qu'observé dans les populations adultes, les réductions de la tension artérielle étaient moins marquées chez les patients de race noire.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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 AT₁ et de façon négligeable aux récepteurs AT₂. 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 attendu que le profil d'effets indésirables de l'olmésartan serait minime suivant l'administration de doses pharmacologiques.

L'effet inhibiteur de l'olmésartan sur la réponse vasopressive de l'AII chez le rat est indépendant

du métabolisme par le système cytochrome P450.

TOXICOLOGIE

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 ($\geq 1\,700$ mg/kg) et aux rats ($\geq 1\,400$ mg/kg), un effet léthal s'étant manifesté à des doses $\geq 1\,850$ mg/kg chez les souris et $\geq 1\,550$ 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.

Mutagenèse

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.

Carcinogénèse

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 équivalent à 480 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, soit 40 mg/jour sur une base de mg/m²).

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

Études sur la reproduction

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.

RÉFÉRENCES

1. Ball KJ, Williams PA, Stumpe KO. Relative efficacy of an angiotensin II antagonist compared with other antihypertensive agents. Olmesartan medoxomil versus antihypertensives, *J Hypertens* 2001;19(suppl 1):S49-56.
2. Chrysant SG, Marbury TC, Silfani TN. Use of 24-h ambulatory blood pressure monitoring to assess blood pressure control: A comparison of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate. *Blood Pressure Monitoring* 2006;11:135-141.
3. Chrysant SG, Marbury TC, Robinson TD. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil compared with amlodipine for mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 2003;17(6):425-32.
4. Chrysant SG, Weber MA, Wang A, Hinman DJ. Evaluation of antihypertensive therapy with the combination of olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide. *Am J Hypertens* 2004;17(3):252- 259.
5. Haller et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2011; 364(10):907-17.
6. MacFadyen RJ, Reid JL. Angiotensin receptor antagonists as a treatment for hypertension. *J Hypertens* 1994;12:1333-1338.
7. Neutel JM. Clinical studies of CS-866, the newest angiotensin II receptor antagonist. *Am J Cardiol* 2001; 87(8A):37C-43C.
8. Neutel JM, Elliott WJ, Izzo JL, Chen CL, Masonson HN. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil, a new angiotensin II receptor antagonist, as assessed by ambulatory blood pressure measurements. *J Clin Hypertens* 2002;4(5):325-31.
9. Neutel JM, Smith DH, Silfani TN, Lee Y, Weber MA. Effects of a structured treatment algorithm on blood pressure goal rates in both stage 1 and stage 2 hypertension. *J. Human Hypertension* 2006;255-62.
10. Neutel JM, Smith DH, Weber MA, Wang AC, Masonson HN. Use of an olmesartan medoxomil- based treatment algorithm for hypertension control. *J Clin Hypertens* 2004;6(4):168-74.
11. Oparil S, Silfani TN, Walker JF. Role of angiotensin receptor blockers as monotherapy in reaching blood pressure goals. *Am J Hypertens* 2005;18:287-294.
12. Resnick LM, Catanzaro D, Sealey JE, Laragh JH. Acute vascular effects of the angiotensin II receptor antagonist olmesartan in normal subjects: relation to the renin-aldosterone system. *Am J Hypertens* 2004;17(3):203-8.
13. Van W Miegheem. A multi-centre, double-blind, efficacy, tolerability and safety study of the oral angiotensin II-antagonist olmesartan medoxomil versus atenolol in patients with mild to

moderate essential hypertension. J Hypertens 2001;19(suppl 2):174.

14. Monographie de produit – OLMETEC, Merck Canada Inc., Date de révision : le premier décembre 2016, Numéro de contrôle de la présentation :198091

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Auro-Olmesartan

Comprimés d'olmésartan médoxomil

à 5 mg, 20 mg et 40 mg

Lisez ce dépliant attentivement avant de commencer à prendre Auro-Olmesartan et chaque fois que vous renouvelez la prescription. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'Auro-Olmesartan. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien et demandez-leur s'il y a de nouveaux renseignements au sujet d'Auro-Olmesartan.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Auro-Olmesartan est utilisé chez les adultes et les enfants de 6 ans et plus pour faire baisser la tension artérielle.

Une tension artérielle élevée fait travailler plus fort (surcharge) le cœur et les artères. Si cet état persiste pendant une longue période, cela pourrait endommager les vaisseaux sanguins du cerveau, du cœur et des reins et éventuellement entraîner un accident vasculaire cérébral ou une insuffisance cardiaque ou rénale. Une tension artérielle élevée augmente aussi le risque de crise cardiaque. Le fait d'abaisser votre tension artérielle réduit le risque d'apparition de ces affections.

Les effets de ce médicament :

Auro-Olmesartan contient de l'olmésartan médoxomil. Cette substance inhibe l'action vasoconstrictrice (rétrécissement des vaisseaux sanguins) de l'angiotensine II, hormone produite par l'organisme. Étant un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), Auro-Olmesartan fait baisser la tension artérielle par un effet relaxant sur les vaisseaux sanguins ce qui résulte en une tension artérielle diminuée. Vous pouvez reconnaître les ARA dont le nom de l'ingrédient médicamenteux se termine en « SARTAN ».

Ce médicament ne guérit pas votre maladie. Il aide à la maîtriser. En conséquence, il est important de continuer à prendre Auro-Olmesartan régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament?

Auro-Olmesartan ne doit pas être utilisé chez :

- les personnes allergiques à l'olmésartan médoxomil ou à tout autre ingrédient non médicamenteux de la préparation.
- les personnes ayant eu une réaction allergique (œdème angioneurotique) 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. Si c'est le cas, assurez-vous d'en aviser votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.

- les femmes enceintes et celles qui ont l'intention de le devenir. Si c'est le cas, consultez votre médecin dès que possible. La prise d'Auro-Olmesartan pendant la grossesse peut nuire à la santé de votre bébé et même causer son décès.
- les femmes qui allaitent. Il est possible qu'Auro-Olmesartan soit excrété dans le lait maternel.
- les personnes prenant déjà un médicament contenant de l'aliskirène (comme RASILEZ) pour abaisser leur tension artérielle et qui souffrent de diabète ou d'une maladie du rein.

Auro-Olmesartan n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

L'ingrédient médicamenteux :

Olmésartan médoxomil

Les ingrédients non médicamenteux :

Cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, hypromellose, hydroxypropylcellulose à faible degré de substitution, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, talc et dioxyde de titane.

Les formes posologiques :

Comprimé pelliculé : 5 mg (blanc ou blanc cassé, rond), 20 mg (blanc ou blanc cassé, rond), 40 mg (blanc ou blanc cassé, ovale).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Auro-Olmesartan ne doit pas être utilisé durant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant votre traitement avec Auro-Olmesartan, cessez de prendre le médicament et **communiquez avec votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière dès que possible.**

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Auro-Olmesartan si vous :

- avez présenté une réaction allergique à un autre médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle.
- présentez un rétrécissement d'une valve du cœur, une maladie cardiaque ou une maladie vasculaire.
- souffrez de diabète, d'une maladie du foie ou d'une maladie des reins.
- êtes sous dialyse.
- souffrez de déshydratation ou de diarrhée, de vomissements ou d'une transpiration excessifs.
- suivez un régime à teneur réduite en sel.
- consommez un succédané du sel qui contient du potassium, un supplément potassique ou un diurétique d'épargne

potassique (un type particulier de médicament qui élimine l'eau et qui fait en sorte que votre organisme retient le potassium).

- prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, comme Rasilez, qui sert à abaisser la tension artérielle; l'utilisation concomitante avec Auro-Olmesartan n'est pas recommandée.
- prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). On peut reconnaître les IECA car leur ingrédient actif se termine en « - **PRIL** ».
- avez moins de 18 ans.

Auro-Olmesartan 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.

Conduire un véhicule ou faire fonctionner une machine :

Évitez d'effectuer des tâches qui pourraient nécessiter une attention particulière avant de savoir comment vous réagissez à Auro-Olmesartan. Des étourdissements, une sensation de tête légère et des évanouissements peuvent survenir, particulièrement après la première dose ou une augmentation de la dose.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme pour la plupart des médicaments, des interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments 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 sont susceptibles d'interagir avec Auro-Olmesartan :

- Les agents entraînant l'augmentation du taux de potassium sérique, tels que les substituts du sel contenant du potassium, les suppléments de potassium et les diurétiques d'épargne potassique (un type particulier de médicament qui élimine l'eau).
- Les médicaments faisant baisser la tension artérielle, y compris les diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau), les produits contenant de l'aliskirène (p. ex., RASILEZ) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).
- Le lithium servant à traiter le trouble bipolaire.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), qui sont des médicaments utilisés pour réduire la douleur et l'enflure (l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib [inhibiteur de la COX-2] en sont des exemples.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Chez les adultes : un comprimé de 20 mg, une fois par jour. La dose peut être augmentée par votre médecin à 40 mg si votre

tension artérielle n'est pas bien maîtrisée.

Chez les enfants âgés de 6 à 16 ans :

Enfants dont la masse corporelle est égale ou supérieure à 20 kg et inférieure à 35 kg : 10 mg une fois par jour. Si la tension artérielle n'est pas bien maîtrisée, votre médecin peut doubler la dose à 20 mg une fois par jour.

Enfants dont la masse corporelle est de 35 kg ou plus : 20 mg une fois par jour.

Si la tension artérielle n'est pas bien maîtrisée, votre médecin peut doubler la dose à 40 mg une fois par jour.

Auro-Olmesartan peut être pris avec ou sans nourriture.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité d'Auro-Olmesartan, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas 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 ET MESURES À PRENDRE

Tous les médicaments peuvent avoir des effets inattendus ou indésirables, appelés effets secondaires.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- étourdissements
- somnolence et insomnie
- éruptions cutanées
- diarrhée et vomissements
- maux de tête
- bronchite
- douleurs aux jambes et au dos, douleurs musculaires, crampes
- infections des voies respiratoires supérieures.

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

Auro-Olmesartan peut causer des résultats anormaux de tests sanguins. Votre médecin décidera du moment où effectuer les analyses sanguines et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : LEUR FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et sollicitez des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquents	Hypotension : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère	√		
	Augmentation du taux de potassium dans le sang : pouls irrégulier, faiblesse musculaire, malaise général		√	
Peu fréquents	Réaction allergique : éruptions cutanées, urticaire, enflure des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer ou à avaler			√
	Rhabdomyolyse : douleurs musculaires inexplicables, sensibilité ou faiblesse musculaire, urine foncée / brune		√	
	Troubles rénaux : changement dans la fréquence d'urination, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue		√	
	Troubles hépatiques : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
	Faible quantité de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, douleurs, symptômes s'apparentant à ceux de la grippe		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : LEUR FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et sollicitez des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Faible nombre de plaquettes : ecchymoses, saignements, fatigue et faiblesse		√	
Inconnus	Entéropathie apparentée à la sprue : diarrhée chronique grave avec perte de poids majeure		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'Auro-Olmesartan, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à une température ambiante contrôlée de 15 °C à 30 °C.

Signalisation des effets secondaires soupçonnés

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- En ligne à MedEffect (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes affranchies et les formulaires de déclaration sont disponibles sur le site MedEffect^{MC} Canada au (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>);

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous voulez de plus amples renseignements à propos d'Auro-Olmesartan :

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Vous trouverez la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé qui comprend ces Renseignements pour les patients sur les médicaments en visitant le site web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>); le site Web du fabricant (<http://www.auropharma.ca>) ou en appelant au 1-855-648-6681.

Ce dépliant a été rédigé par :

Auro Pharma Inc.

3700, avenue Steeles Ouest, Suite # 402

Woodbridge (Ontario) L4L 8K8

Canada

Date de révision : Le 1 mars 2017