

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AXELER 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

| | |
|--|----------|
| Olmésartan médoxomil | 40,00 mg |
| Amlodipine | 5,00 mg |
| Sous forme de bésilate d'amlodipine..... | 6,944 mg |

Pour un comprimé pelliculé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé crème, rond, marqué d'un « C75 » sur l'une des faces.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

AXELER est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil ou l'amlodipine en monothérapie (voir rubriques 4.2 et 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Adultes

La posologie recommandée d'AXELER est d'un comprimé par jour.

AXELER 40 mg/5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par AXELER 20 mg / 5 mg.

Une adaptation progressive de la dose de chacun des composants est recommandée avant de passer à l'association à dose fixe. Le passage direct de la monothérapie à l'association à dose fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié.

Pour des raisons de commodité, les patients qui prennent de l'olmésartan médoxomil et de l'amlodipine séparément sous forme de comprimés peuvent prendre à la place le dosage d'AXELER comprimé correspondant aux mêmes doses de ces deux composants.

Mode d'administration :

Le comprimé doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide (par exemple un verre d'eau). Le comprimé ne doit pas être mâché et doit être pris au même moment chaque jour.

AXELER peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Sujets âgés (65 ans et plus)

Dans la plupart des cas, aucune adaptation posologique de la dose recommandée n'est nécessaire chez les sujets âgés (voir rubrique 5.2).

Si une augmentation jusqu'à la posologie maximale de 40 mg d'olmésartan médoxomil par jour s'avère nécessaire, la pression artérielle doit être étroitement surveillée.

Insuffisance rénale

Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 20 et 60 ml/min), la posologie maximale d'olmésartan médoxomil est de 20 mg par jour en 1 prise, compte tenu de l'expérience limitée des plus forts dosages dans ce groupe de patients.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min), l'utilisation de AXELER est déconseillée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, il est conseillé de surveiller les taux de potassium et de créatinine.

Insuffisance hépatique

AXELER doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, la posologie initiale recommandée d'olmésartan médoxomil est de 10 mg par jour en une prise et la posologie maximale est de 20 mg par jour en une prise. Une surveillance étroite de la pression artérielle et de la fonction rénale est recommandée chez les patients insuffisants hépatiques déjà traités par des diurétiques et/ou par d'autres antihypertenseurs. Il n'y a pas d'expérience de l'utilisation d'olmésartan médoxomil chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

Comme pour tout antagoniste calcique, la demi-vie de l'amlodipine est prolongée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique et les recommandations posologiques n'ont pas été établies. Par conséquent, AXELER doit être administré avec précaution chez ces patients.

Enfants et adolescents

En raison d'un manque de données d'efficacité et de tolérance, AXELER ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans (voir rubrique 5.2).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives, aux dihydropyridines ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Allaitement (voir rubrique 4.6).
- Insuffisance hépatique sévère et obstruction biliaire (voir rubrique 5.2).

En raison de la présence d'amlodipine, AXELER est également contre-indiqué chez les patients présentant :

- Un choc cardiogénique,
- Un infarctus du myocarde en phase aiguë (au cours des 4 premières semaines).
- Un angor instable.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients présentant une hypovolémie ou une déplétion sodée :

Une hypotension symptomatique peut survenir chez les patients présentant une déplétion volémique et/ou sodée suite à un traitement diurétique puissant, un régime hyposodé, une diarrhée ou des vomissements, en particulier après la première dose. Il est recommandé de corriger cette situation avant l'administration de AXELER ou d'instaurer une surveillance médicale étroite au début du traitement.

Autres affections liées à la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone :

Chez les patients dont le tonus vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère ou une atteinte rénale sous jacente, y compris une sténose artérielle rénale), le traitement par d'autres médicaments agissant sur ce système, tels que les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, a été associé à des cas d'hypotension aiguë, d'hyperazotémie, d'oligurie ou, plus rarement, à des cas d'insuffisance rénale aiguë.

Hypertension rénovasculaire :

Il existe un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale en cas d'administration de médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone à des patients atteints de sténose bilatérale de l'artère rénale ou de sténose artérielle rénale sur rein unique.

Insuffisance rénale et transplantation rénale :

Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale et traités par AXELER, un contrôle périodique de la kaliémie et de la créatininémie est recommandé. L'utilisation de AXELER est déconseillée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min), (voir rubriques 4.2 et 5.2). Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de AXELER chez les patients ayant eu une transplantation rénale récente ou chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 12 ml/min).

Insuffisance hépatique :

L'exposition à l'amlodipine et à l'olmésartan médoxomil est augmentée chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). Des précautions doivent être prises lors de l'administration d'AXELER chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, la dose d'olmésartan médoxomil ne doit pas dépasser 20 mg (voir rubrique 4.2). L'utilisation d'AXELER chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Hyperkaliémie :

Comme avec les autres antagonistes de l'angiotensine II ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, une hyperkaliémie peut survenir au cours du traitement, en particulier en cas d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.5). Une étroite surveillance de la kaliémie est recommandée chez les patients à risque.

La prise concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux sériques de potassium (héparine, etc) doit être faite avec précaution et s'accompagner d'un contrôle fréquent de la kaliémie.

Lithium :

Comme avec les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, l'association au lithium est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Sténose des valves aortique ou mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive :

En raison de la présence d'amlodipine, comme avec tous les autres vasodilatateurs, les patients présentant un rétrécissement aortique ou mitral ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive devront faire l'objet d'une attention particulière.

Hyperaldostéronisme primaire :

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. L'utilisation d'AXELER est donc déconseillée chez ces patients.

Insuffisance cardiaque :

Du fait de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, des modifications de la fonction rénale sont à prévoir chez les individus à risque. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le traitement par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine a été associé à une oligurie et/ou à une augmentation progressive de l'urée sanguine et (dans de rares cas) à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès.

Dans une étude à long terme de l'amlodipine, contrôlée contre placebo (PRAISE-2), réalisée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique de stade III ou IV de la classe NYHA, l'amlodipine a été associée à une augmentation des cas rapportés d'œdème pulmonaire ; l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque *versus* placebo n'était cependant pas significative (voir rubrique 5.1).

Différences ethniques :

Comme avec tous les autres antagonistes de l'angiotensine II, l'efficacité antihypertensive d'AXELER peut être apparemment moins importante chez les patients de race noire, que chez les autres. Cette différence pourrait être liée à une prévalence plus élevée d'un taux de rénine bas dans cette population d'hypertendus de race noire.

Grossesse :

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Autres précautions :

Comme avec tout antihypertenseur, chez les patients atteints d'une maladie cardiaque ischémique ou d'une pathologie ischémique cérébrovasculaire, une diminution trop importante de la pression artérielle peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions potentielles liées à AXELER

Association à prendre en compte

+ Autres antihypertenseurs

L'effet antihypertenseur d'AXELER peut être augmenté lors de l'utilisation concomitante d'autres antihypertenseurs (par exemple alpha-bloquants, diurétiques).

Interactions potentielles liées à l'olmésartan médoxomil

Associations déconseillées

+ Médicaments modifiant la kaliémie

L'administration concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium sérique (tels que l'héparine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion) peut entraîner une élévation de la kaliémie (voir rubrique 4.4). Si ces médicaments modifiant les taux de potassium doivent être prescrits avec AXELER, une surveillance de la kaliémie est recommandée.

+ Lithium

Des augmentations réversibles de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques ont été rapportées en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et rarement avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'AXELER et du lithium est déconseillée (voir rubrique 4.4). Si cette association s'avère nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée.

Association nécessitant des précautions d'emploi

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de la COX-2, acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et AINS non sélectifs

Une diminution de l'effet antihypertenseur est possible en cas d'administration concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS. De plus, l'utilisation concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS peut conduire à un risque accru d'aggravation de la fonction rénale et à une augmentation de la kaliémie. Par conséquent, une surveillance de la fonction rénale en début de traitement et une hydratation du patient sont recommandées.

Informations complémentaires

Une légère diminution de la biodisponibilité de l'olmésartan a été observée après traitement par antiacides (hydroxyde d'aluminium et de magnésium).

L'olmésartan médoxomil n'a pas eu d'effet significatif sur les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de la warfarine ou sur les propriétés pharmacocinétiques de la digoxine. L'association d'olmésartan médoxomil et de pravastatine n'a pas eu d'incidence clinique significative sur la pharmacocinétique de chacune des substances chez les sujets sains.

In vitro, l'olmésartan n'a pas montré d'effets inhibiteurs cliniquement significatifs sur les enzymes du cytochrome P450 humain 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4, et n'a peu ou pas d'effet inducteur sur l'activité du cytochrome P450 chez le rat. Aucune interaction clinique significative entre l'olmésartan et les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450, citées ci-dessus, n'est attendue.

Interactions potentielles liées à l'amlodipine

Associations nécessitant des précautions d'emploi

+ **Inhibiteurs du CYP3A4**

Une étude réalisée chez des patients âgés a montré que le diltiazem inhibe le métabolisme de l'amlodipine, probablement via le CYP3A4 (la concentration plasmatique d'amlodipine augmente d'environ 50% et l'effet de l'amlodipine est augmenté). La possibilité que des inhibiteurs plus puissants du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, itraconazole, ritonavir) puissent augmenter la concentration plasmatique de l'amlodipine de manière plus importante que le diltiazem n'est pas exclue.

+ **Inducteurs du CYP3A4 (anticonvulsivants [par exemple carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone], rifampicine, extrait de millepertuis)**

L'administration concomitante peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'amlodipine. Une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie d'amlodipine pendant le traitement par l'inducteur du CYP3A4 et après son interruption sont indiquées.

+ **Sildénafil**

Lors de l'association d'amlodipine et de sildénafil, chacun d'eux exerce indépendamment son propre effet antihypertenseur.

Informations complémentaires

L'administration concomitante de 240 ml de jus de pamplemousse avec une dose unique de 10 mg d'amlodipine administrée par voie orale chez 20 volontaires sains n'a pas montré d'effet significatif sur la pharmacocinétique de l'amlodipine.

L'association de l'amlodipine avec la cimétidine n'a pas d'effet significatif sur les propriétés pharmacocinétiques de l'amlodipine.

L'association de l'amlodipine avec l'atorvastatine, la digoxine, la warfarine ou la ciclosporine n'a pas d'effet significatif sur les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de ces produits.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse (voir rubrique 4.3)

L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est déconseillée au 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAll au 1^{er} trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARAll ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAll doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAll au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtototoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARAll doivent être surveillés sur le plan tensionnel en raison du risque d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement (voir rubrique 4.3)

L'olmésartan est excrété dans le lait des rates allaitantes. Cependant, l'excrétion dans le lait maternel n'est pas connue. Il n'y a pas de données concernant l'excrétion de l'amlodipine dans le lait maternel. Des antagonistes des canaux calciques similaires de type dihydropyridines sont excrétés dans le lait maternel. Les risques pour des nouveaux-nés exposés à AXELER par le lait maternel sont inconnus. Cependant, par précaution, l'utilisation d'AXELER lors de l'allaitement est contre-indiquée. Une décision doit être prise entre l'arrêt de l'allaitement ou l'arrêt d'AXELER, en prenant en compte l'importance du traitement par AXELER pour la mère.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, la possibilité de survenue occasionnelle de sensations vertigineuses ou de fatigue lors du traitement antihypertenseur doit être prise en compte.

4.8. Effets indésirables

AXELER :

La tolérance d'AXELER a été évaluée dans des études cliniques contrôlées chez 2892 patients recevant de l'olmésartan médoxomil en association avec l'amlodipine.

Les définitions suivantes ont été utilisées dans le but de classer la fréquence des effets indésirables :

Très fréquents ($\geq 1/10$)

Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

Rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)

Très rares ($< 1/10\ 000$)

Fréquence inconnue (ne peut pas être estimée avec les données disponibles)

| Organes | Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) | Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) | Rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) |
|--|---|---|---|
| Affections du système immunitaire | | | Hypersensibilité au produit |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | Hyperkaliémie | |
| Affections psychiatriques | | Diminution de la libido | |
| Affections du système nerveux | Etourdissements, céphalées | Sensations vertigineuses posturales, léthargie, paresthésies, hypoesthésie | Syncope |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | | Vertiges | |
| Affections cardiaques | | Palpitations, tachycardie | |
| Affections vasculaires | | Hypotension, hypotension orthostatique | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | Dyspnée, toux | |
| Affections gastro-intestinales | | Nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhée, constipation, sécheresse de la bouche, douleurs | |

| Organes | Fréquents (≥ 1/100 à <1/10) | Peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100) | Rares (≥ 1/10 000 à <1/1000) |
|---|--|--|------------------------------|
| | | épigastriques | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | Rash | Urticaire |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | | Spasmes musculaires, douleurs dans les extrémités, douleurs dorsales | |
| Affections du rein et des voies urinaires | | Pollakiurie | |
| Affections des organes de reproduction et du sein | | Dysfonctionnement érectile | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Œdème périphérique, œdème, œdème prenant le godet, fatigue | Asthénie | Œdème facial |
| Investigations | | Hypokaliémie, hypercréatininémie, hyperuricémie, augmentation des gamma-GT | |

Informations complémentaires sur les composants pris individuellement :

Les événements indésirables, précédemment rapportés avec l'un ou l'autre des composants, peuvent être des événements indésirables potentiels avec AXELER, même s'ils n'ont pas été décrits dans les essais cliniques de ce produit.

Olmésartan médoxomil (principe actif d'AXELER)

Les autres événements indésirables rapportés dans les essais cliniques avec l'olmésartan médoxomil en monothérapie dans l'hypertension artérielle sont : angine de poitrine, bronchite, pharyngite, rhinite, douleur abdominale, gastroentérite, arthrite, douleur musculo-squelettique, hématurie, infection urinaire, douleur à la poitrine, syndrome pseudo-grippal, douleur.

Les autres événements indésirables touchant les paramètres biologiques rapportés dans les essais cliniques avec l'olmésartan médoxomil en monothérapie (indépendamment de la causalité) sont : augmentation de la créatine phosphokinase, hypertriglycéridémie, élévation des enzymes hépatiques.

Les effets indésirables suivants, tous de fréquence très rare, ont été rapportés après commercialisation de l'olmésartan médoxomil : thrombocytopenie, prurit, exanthème, œdème angioneurotique, œdème de la face, dermatite allergique, myalgie, insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, augmentation de l'urée plasmatique, malaise.

Des cas isolés de rhabdomyolyse ont été rapportés avec des associations comportant des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Une relation de causalité n'a cependant pas été établie.

Informations supplémentaires pour les populations particulières :

Chez les patients âgés, la fréquence des hypotensions est légèrement augmentée de rare à peu fréquent.

Amlodipine (principe actif d'AXELER)

Les autres événements indésirables rapportés avec l'amlodipine en monothérapie sont :

Les événements indésirables les plus fréquemment observés sont les sensations de bouffées de chaleur et les douleurs abdominales.

Les événements indésirables les moins fréquemment rapportés sont : leucocytopenie, thrombocytopenie, gynécomastie, hyperglycémie, troubles du sommeil, irritabilité, dépression, confusion, modifications de l'humeur dont anxiété, malaise, tremblements, augmentation de la sudation, modifications du goût, neuropathie

périphérique, troubles visuels, bourdonnements d'oreilles, douleur à la poitrine, aggravation de l'angine de poitrine, vascularite, rhinite, hyperplasie gingivale, gastrite, élévation des enzymes hépatiques, jaunisse, hépatite, pancréatite, fréquence mictionnelle accrue, impotence, exanthème, prurit, alopecie, décoloration de la peau, purpura, cas isolés de réactions allergiques (prurit, rash, angio-œdème, érythème exsudatif multiforme, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens Johnson, œdème de Quincke), myalgies, arthralgies, perte ou prise de poids. Des cas isolés d'infarctus du myocarde et d'arythmies (incluant les extrasystoles, tachycardies ventriculaires, bradycardies, arythmies auriculaires) et des angines de poitrine ont été rapportés chez des patients coronariens, mais une relation de causalité évidente avec l'amlodipine n'a pas été établie.

4.9. Surdosage

Symptômes :

Il n'y a pas de données concernant le surdosage avec AXELER. Les effets les plus probables du surdosage avec l'olmésartan médoxomil sont une hypotension et une tachycardie ; une bradycardie peut survenir en cas de stimulation parasympathique (vagale). Un surdosage avec l'amlodipine pourrait entraîner une importante vasodilatation périphérique avec une hypotension prononcée et, peut-être, une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique prononcée et éventuellement prolongée pouvant aller jusqu'à un choc fatal a été rapportée.

Traitement :

En cas d'ingestion récente, un lavage gastrique peut être envisagé. L'administration de charbon activé à des sujets sains, immédiatement après l'ingestion d'amlodipine ou dans les 2 heures qui ont suivi, a diminué de manière significative l'absorption de l'amlodipine.

En cas d'hypotension cliniquement significative due à un surdosage avec AXELER, il faut instituer un suivi actif du système cardiovasculaire, avec une surveillance étroite de la fonction cardiaque et pulmonaire, surélever les extrémités et contrôler la volémie et la diurèse. Un vasoconstricteur peut être utilisé pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à condition qu'il n'y ait pas de contre-indication à son utilisation. Le gluconate de calcium administré par voie intraveineuse peut être utile pour inverser les effets du blocage des canaux calciques.

Puisque l'amlodipine se fixe fortement aux protéines plasmatiques, il est peu probable que l'amlodipine puisse être éliminée par hémodialyse. Aucune donnée n'est disponible quant à l'élimination de l'olmésartan par dialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antagonistes de l'angiotensine II et inhibiteurs calciques, code ATC : C09DB02

AXELER associe un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, l'olmésartan médoxomil, à un inhibiteur calcique, le bésilate d'amlodipine. L'association de ces substances actives a un effet antihypertenseur synergique, diminuant la pression artérielle de manière plus importante que chacun des composants administré seul.

AXELER :

Dans un essai factoriel en double aveugle, randomisé, contrôlé versus placebo, incluant 1940 patients (71% d'origine caucasienne et 29% d'origine non caucasienne) pendant 8 semaines, le traitement par les différents dosages d'AXELER a entraîné des réductions significativement plus élevées de la pression artérielle diastolique et systolique par rapport aux monothérapies respectives des composants. La réduction moyenne de la pression artérielle systolique/diastolique a été dose-dépendante : -24/-14 mmHg (association à 20 mg/5 mg), -25/-16 mmHg (association à 40 mg/5 mg) et -30/-19mmHg (association à 40 mg/10 mg).

AXELER 40 mg/5 mg a entraîné une réduction supplémentaire de la pression artérielle systolique/diastolique en position assise de 2,5/1,7 mmHg par rapport à AXELER 20 mg/5 mg. De même, AXELER 40 mg/10 mg a entraîné une réduction supplémentaire de la pression artérielle systolique/diastolique en position assise de 4,7/3,5 mmHg par rapport à AXELER 40 mg/5 mg.

La proportion de patients atteignant les valeurs cibles de pressions artérielles systolique et diastolique (< 140/90 mmHg chez les patients non diabétiques et < 130/80 mmHg chez les patients diabétiques) a été respectivement de 42,5%, 51,0% et 49,1% pour AXELER 20 mg/5 mg, pour AXELER 40 mg/5 mg et pour AXELER 40 mg/10 mg.

La majeure partie de l'effet antihypertenseur d'AXELER a généralement été obtenue dans les 2 premières semaines du traitement.

Un deuxième essai en double aveugle, randomisé, contrôlé versus placebo, a évalué l'efficacité de l'ajout d'amlodipine chez des patients d'origine caucasienne dont la pression artérielle était insuffisamment contrôlée sous olmésartan médoxomil 20 mg en monothérapie pendant 8 semaines.

Chez les patients qui ont continué à recevoir 20 mg d'olmésartan médoxomil seul, la pression artérielle systolique/diastolique a été réduite de -10,6/-7,8 mmHg après 8 semaines supplémentaires de traitement. L'addition d'amlodipine 5 mg pendant 8 semaines a entraîné une réduction de la pression artérielle systolique/diastolique de -16,2/-10,6 mmHg ($p = 0,0006$).

La proportion de patients atteignant les valeurs cibles de pression artérielle ($< 140/90$ mmHg chez les patients non diabétiques et $< 130/80$ mmHg chez les patients diabétiques) était de 44,5% avec l'association 20 mg/5 mg versus 28,5% avec l'olmésartan médoxomil 20 mg seul.

Un essai supplémentaire a évalué l'addition de différentes doses d'olmésartan médoxomil chez des patients d'origine caucasienne dont la pression artérielle était insuffisamment contrôlée sous amlodipine 5 mg en monothérapie pendant 8 semaines. Chez les patients qui ont continué à recevoir 5 mg d'amlodipine seul, la pression artérielle systolique/diastolique a été réduite de -9,9/-5,7 mmHg après 8 semaines supplémentaires. L'addition d'olmésartan médoxomil 20 mg a entraîné une réduction de la pression artérielle systolique/diastolique de -15,3/-9,3 mmHg et l'addition d'olmésartan médoxomil 40 mg a entraîné une réduction de la pression artérielle systolique/diastolique de -16,7/-9,5 mmHg ($p < 0,0001$). Les proportions de patients atteignant les valeurs cibles de pression artérielle ($< 140/90$ mmHg chez les patients non diabétiques et $< 130/80$ mmHg chez les patients diabétiques) ont été de 29,9% dans le groupe qui a continué à recevoir l'amlodipine 5 mg seule, 53,5% avec AXELER 20 mg/5 mg et 50,5% avec AXELER 40 mg/5 mg.

Aucune étude randomisée comparant, chez les patients hypertendus non contrôlés, l'utilisation de doses moyennes d'AXELER versus des doses croissantes jusqu'à la dose maximale d'amlodipine ou d'olmésartan en monothérapie n'est disponible.

Ces 3 essais ont confirmé que la baisse de la pression artérielle induite par AXELER administré une fois par jour est maintenue sur 24h, avec des rapports vallée-pic de 71% à 82% pour les réponses systolique et diastolique et l'efficacité sur 24h a été confirmée par mesure ambulatoire de la pression artérielle.

L'effet antihypertenseur d'AXELER est identique quels que soient l'âge et le sexe, et que les patients soient ou non diabétiques.

Dans 2 extensions d'essais en ouvert et non randomisés, le maintien de l'efficacité d'AXELER 40 mg/5 mg a été démontré à un an chez 49 à 67% des patients.

Olmésartan médoxomil (principe actif d'AXELER) :

L'olmésartan médoxomil, composant d'AXELER, est un antagoniste sélectif des récepteurs de type 1 (AT_1) de l'angiotensine II. L'olmésartan médoxomil est rapidement transformé en métabolite pharmacologiquement actif, l'olmésartan. L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone. Elle joue un rôle important dans la physiopathologie de l'hypertension. Les effets de l'angiotensine II sont la vasoconstriction, la stimulation de la synthèse et de la libération de l'aldostérone, la stimulation cardiaque et la réabsorption rénale du sodium. L'olmésartan bloque les effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II et ceux liés à la sécrétion de l'aldostérone en bloquant sa fixation sur les récepteurs AT_1 présents au niveau des tissus tels que les muscles lisses vasculaires et les glandes surrénales. Cet effet est indépendant de l'origine ou de la voie de synthèse de l'angiotensine II. L'antagonisme sélectif des récepteurs de l'angiotensine II (AT_1) par l'olmésartan entraîne une augmentation des taux plasmatiques de rénine et des concentrations d'angiotensine I et II, ainsi qu'une diminution des concentrations plasmatiques de l'aldostérone.

Chez les patients hypertendus, l'olmésartan médoxomil provoque une diminution dose-dépendante et durable de la pression artérielle. Aucun effet hypotenseur lié à la première dose, ni de tachyphylaxie en cas d'administration prolongée n'a été décrit. Aucun effet rebond lors de l'arrêt brutal du traitement n'a été observé.

Chez des patients hypertendus, l'administration d'une dose quotidienne d'olmésartan médoxomil entraîne une diminution progressive et efficace de la pression artérielle sur 24 heures. A dose journalière totale équivalente, l'administration en 1 ou 2 prises entraîne la même diminution de la pression artérielle.

Lors d'un traitement continu, la diminution maximale de la pression artérielle est obtenue 8 semaines après le début du traitement, bien qu'une baisse significative de la pression artérielle soit déjà observée après 2 semaines de traitement.

L'effet de l'olmésartan médoxomil sur la mortalité et la morbidité n'est pas encore connu.

Amlodipine (principe actif d'AXELER) :

L'amlodipine, composant d'AXELER, est un inhibiteur calcique qui inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium empruntant les canaux potentiel-dépendants de type L dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Les données expérimentales indiquent que l'amlodipine se lie à la fois aux sites de fixation des dihydropyridines et des non dihydropyridines. L'amlodipine a un effet relativement sélectif au niveau des vaisseaux, avec un effet plus important sur les cellules musculaires lisses vasculaires que sur les cellules musculaires cardiaques. L'effet antihypertenseur de l'amlodipine résulte d'un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire, ce qui entraîne une diminution des résistances périphériques et, donc, de la pression artérielle.

Chez les patients hypertendus, l'amlodipine provoque une diminution dose-dépendante et durable de la pression artérielle. Aucun effet hypotenseur lié à la première dose, ni de tachyphylaxie en cas d'administration prolongée n'a été décrit. Aucun effet rebond lors de l'arrêt brutal du traitement n'a été observé.

Après l'administration de doses thérapeutiques à des patients hypertendus, l'amlodipine entraîne une réduction efficace de la pression artérielle en position couchée, assise ou debout. Une utilisation au long cours de l'amlodipine ne s'accompagne pas de modification significative de la fréquence cardiaque ou des taux plasmatiques de catécholamines. Chez les patients hypertendus avec une fonction rénale normale, des doses thérapeutiques d'amlodipine diminuent les résistances vasculaires rénales et augmentent le taux de filtration glomérulaire ainsi que le flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration ou de la protéinurie.

Dans les études hémodynamiques chez des patients ayant une insuffisance cardiaque et dans les essais cliniques basés sur des tests d'effort chez des patients ayant une insuffisance cardiaque de stade III à IV selon la classification de la NYHA, l'amlodipine n'a pas entraîné de détérioration clinique objectivée par les exercices de résistance à l'effort, la fraction d'éjection du ventricule gauche, et par des signes cliniques et des symptômes.

Dans un essai contrôlé versus placebo (PRAISE) conçu pour évaluer des patients atteints d'insuffisance cardiaque de stade III à IV selon la classification de la NYHA, traités par digoxine, diurétiques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'amlodipine n'a pas entraîné d'augmentation du risque de mortalité ou du risque combiné de mortalité et de morbidité chez ces patients insuffisants cardiaques.

Une étude de suivi (PRAISE 2) a montré que l'amlodipine n'avait pas d'effet sur la mortalité totale ou cardiovasculaire chez des patients avec décompensation cardiaque de stade III-IV d'origine non ischémique. Dans cette étude, le traitement par l'amlodipine a été associé à une augmentation des œdèmes pulmonaires, bien que ceci ne puisse pas être relié à une augmentation des symptômes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

AXELER :

Après administration orale d'AXELER, les concentrations plasmatiques maximales de l'olmésartan et de l'amlodipine sont atteintes respectivement en 1,5 - 2h et 6 - 8 heures. La vitesse et le taux d'absorption des deux substances actives d'AXELER sont équivalents à la vitesse et au taux d'absorption suivant la prise des deux substances actives prises séparément en 2 comprimés. La nourriture n'affecte ni la biodisponibilité de l'olmésartan ni celle de l'amlodipine contenus dans AXELER.

Olmésartan médoxomil (principe actif d'AXELER) :

Absorption et distribution :

L'olmésartan médoxomil est une prodrogue. Au cours de l'absorption par le tractus gastro-intestinal, l'olmésartan médoxomil est rapidement transformé par les estérases de la muqueuse intestinale et de la veine porte en métabolite pharmacologiquement actif, l'olmésartan. Aucune trace d'olmésartan médoxomil sous forme inchangée ou de son résidu médoxomil latéral n'a été décelée dans le plasma ou les selles. La biodisponibilité moyenne absolue d'un comprimé d'olmésartan est de 25,6%.

La concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}) d'olmésartan est atteinte dans les 2 heures suivant la prise d'olmésartan médoxomil par voie orale. Après administration orale d'une dose unique, la concentration plasmatique d'olmésartan augmente de manière quasi linéaire en fonction de la dose jusqu'à 80 mg.

L'alimentation modifiant peu la biodisponibilité de l'olmésartan, celui-ci peut être administré aussi bien au cours qu'en dehors des repas.

Le sexe des patients ne modifie pas de manière cliniquement significative la pharmacocinétique de l'olmésartan.

L'olmésartan se fixe fortement aux protéines plasmatiques (99,7%). Cependant, la significativité clinique des interactions compétitives entre l'olmésartan et les autres médicaments à forte liaison aux protéines plasmatiques administrés simultanément est faible, comme le confirme l'absence d'interaction cliniquement significative entre l'olmésartan et la warfarine. La fixation d'olmésartan aux cellules sanguines est négligeable. Après administration par voie intraveineuse, le volume de distribution moyen est faible (16 - 29 l).

Métabolisme et élimination :

La clairance plasmatique totale de 1,3 l/h (Cv 19%) est relativement lente par rapport au flux sanguin hépatique (90 l/h). Après administration orale unique d'olmésartan médoxomil radiomarqué (¹⁴C), 10 à 16% de la radioactivité sont excrétés dans les urines (en majorité dans les 24 heures suivant l'administration), le reste étant excrété dans les selles. Sur la base d'une disponibilité systémique de 25,6%, il peut être calculé que l'olmésartan absorbé est éliminé à la fois par voie rénale (40%) et par voie hépato-biliaire (60%). La totalité de la radioactivité mesurée peut être attribuée à l'olmésartan. Aucun autre métabolite n'a été détecté. Le cycle entéro-hépatique de l'olmésartan est minime. La majeure partie de l'olmésartan étant éliminée par les voies biliaires, son utilisation chez les patients présentant une obstruction des voies biliaires est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Après administration orale répétée, la demi-vie d'élimination de l'olmésartan est de 10 à 15 heures. L'état d'équilibre est atteint dès les premières doses et aucune accumulation n'a été observée après 14 jours de prises répétées. La clairance rénale est d'environ 0,5-0,7 l/h ; elle est indépendante de la dose.

Amlodipine (principe actif d'AXELER) :

Absorption et distribution :

Après administration orale de doses thérapeutiques, l'amlodipine est lentement absorbée par le tractus gastro-intestinal. L'absorption d'amlodipine n'est pas influencée par la prise concomitante de nourriture. La biodisponibilité absolue de la substance inchangée est estimée à 64-80%. Les pics plasmatiques sont atteints en 6 à 12h après l'administration. Le volume de distribution est d'environ 20l/kg. Le pKa de l'amlodipine est de 8,6. Des études *in vitro* ont montré que l'amlodipine est liée aux protéines plasmatiques à environ 98%.

Métabolisme et élimination :

La demi-vie d'élimination plasmatique varie de 35 à 50h. Des concentrations plasmatiques stables sont atteintes après 7 à 8 jours de prises quotidiennes consécutives. L'amlodipine est presque entièrement métabolisée en métabolites inactifs. Environ 60% de la dose administrée est excrétée dans les urines dont environ 10% sous forme inchangée.

Olmésartan médoxomil et amlodipine :

Populations particulières :

Enfants (moins de 18 ans) :

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez l'enfant.

Sujets âgés (65 ans et plus) :

Chez les patients hypertendus, à l'état d'équilibre, l'aire sous la courbe (AUC) est augmentée de 35% chez les sujets âgés (65 à 75 ans) et de 44% chez les sujets très âgés (≥ 75 ans) par rapport aux sujets plus jeunes (voir rubrique 4.2). Cette augmentation pourrait en partie être corrélée à la diminution moyenne de la fonction rénale chez cette catégorie de patients. La posologie recommandée chez les sujets âgés est, cependant, la même, bien qu'il convienne d'être prudent en cas d'augmentation de dose.

Après administration orale d'amlodipine, le temps nécessaire pour atteindre le pic de concentration plasmatique est comparable chez les patients jeunes et chez les patients âgés. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine tend à diminuer, ce qui augmente l'AUC et la demi-vie d'élimination.

Insuffisance rénale :

Chez les patients insuffisants rénaux, l'AUC de l'olmésartan à l'état d'équilibre est augmentée respectivement de 62%, 82% et 179% chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, par rapport aux volontaires sains (voir rubriques 4.2 et 4.4).

L'amlodipine est fortement métabolisée en métabolites inactifs. Dix pour cent de la substance active sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine. Les variations de la concentration plasmatique en amlodipine ne sont pas corrélées au degré d'insuffisance rénale. Chez ces patients, l'amlodipine peut être administrée à des doses normales. L'amlodipine ne peut pas être éliminée par dialyse.

Insuffisance hépatique :

Après administration orale unique, les valeurs de l'AUC d'olmésartan sont augmentées respectivement de 6% et 65% chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère et ceux ayant une insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires sains. Deux heures après l'administration, la fraction libre d'olmésartan est respectivement de 0,26%, 0,34% et 0,41% chez les volontaires sains, les patients ayant une insuffisance hépatique légère et ceux ayant une insuffisance hépatique modérée. Après administration répétée chez des patients ayant une insuffisance hépatique modérée, l'AUC moyenne de l'olmésartan est encore augmentée de 65% par rapport aux volontaires sains. Les valeurs moyennes de C_{max} de l'olmésartan sont similaires chez les insuffisants hépatiques et chez les volontaires sains. L'olmésartan médoxomil n'a pas été évalué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4).

La clairance de l'amlodipine est diminuée et la demi-vie est prolongée chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique, ce qui augmente l'AUC d'environ 40 à 60% (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3. Données de sécurité préclinique

Compte tenu du profil de toxicité non-clinique de chaque composé, aucune exacerbation de la toxicité de leur association n'est attendue ; en effet, chacune des substances a des organes cibles différents, à savoir le rein pour l'olmésartan médoxomil et le cœur pour l'amlodipine.

Au cours d'une étude de toxicité chronique de 3 mois chez des rats recevant l'association olmésartan médoxomil / amlodipine, les modifications suivantes ont été observées : diminution du nombre de cellules de la lignée rouge et modifications rénales, les 2 pouvant être induits par l'olmésartan médoxomil ; des altérations au niveau des intestins (dilatation luminale et amincissement diffus de la muqueuse de l'iléon et du colon), des surrénales (hypertrophie des cellules glomérulaires corticales et vacuolisation des cellules fasciculaires corticales) et hypertrophie des canaux des glandes mammaires pouvant être induites par l'amlodipine. Ces modifications n'étaient ni augmentées par rapport à la toxicité individuelle précédemment rapportée et existante de chaque composant, ni induites par une nouvelle toxicité, et aucun effet toxicologiquement synergique n'a été observé.

Olmésartan médoxomil (principe actif d'AXELER) :

Les études de toxicité chronique chez le rat et le chien ont montré que les effets de l'olmésartan médoxomil sont identiques à ceux observés avec les autres antagonistes des récepteurs AT₁ et les IEC : augmentation du taux d'urée sanguine et de la créatinine ; diminution de la masse cardiaque ; diminution des cellules de la lignée rouge sanguine (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) ; signes histologiques d'atteinte rénale (altérations régénératrices de l'épithélium rénal, épaississement de la membrane basale, dilatation des tubules). Ces effets indésirables provoqués par l'effet pharmacologique de l'olmésartan médoxomil, sont également survenus au cours des essais précliniques avec d'autres antagonistes des récepteurs AT₁ et avec les IEC et peuvent être atténués par l'administration orale simultanée de chlorure de sodium. Dans ces deux espèces, une augmentation de l'activité rénine plasmatique et une hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires rénales ont été observées. Ces modifications, caractéristiques d'un effet de classe des IEC et des autres antagonistes des récepteurs AT₁, ne semblent pas avoir d'incidence clinique.

Comme pour les autres antagonistes des récepteurs AT₁, des cultures cellulaires réalisées *in vitro* montrent que l'olmésartan augmente l'incidence des cassures chromosomiques. Aucun effet significatif n'a été observé *in vivo* à des doses orales très élevées allant jusqu'à 2000 mg/kg d'olmésartan. Les données de génotoxicité suggèrent que l'olmésartan n'a pas de potentiel génotoxique dans les conditions d'utilisation thérapeutique. Aucun potentiel cancérigène n'a été mis en évidence chez le rat (étude de 2 ans) ni chez la souris (étude de 6 mois chez des souris transgéniques).

Les études de reproduction chez le rat n'ont pas montré d'effet sur la fertilité ni de signe de tératogénéité. Comme les autres antagonistes de l'angiotensine II, une diminution de la survie de la descendance ainsi qu'une dilatation de la cavité pyélique du rein ont été observées en fin de grossesse et pendant l'allaitement. Comme les autres antihypertenseurs, la toxicité est plus élevée chez la lapine que chez la rate gestante ; cependant, aucun signe de foetotoxicité n'a été observé.

Amlodipine (principe actif d'AXELER) :

Les données précliniques issues d'études conventionnelles de pharmacologie relatives à la sécurité, à la toxicité à dose répétée, à la génotoxicité et au potentiel carcinogénique n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Chez les animaux, des études relatives à la reproduction chez les rats ont révélé, après administration de fortes doses d'amlodipine, une parturition retardée, des difficultés lors du travail, des malformations fœtales et une diminution du taux de survie à la naissance.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimé nu :

Amidon de maïs prégélatinisé

Cellulose microcristalline silicifiée (cellulose microcristalline avec silice colloïdale anhydre)

Croscarmellose sodique

Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Alcool polyvinylique

Macrogol 3350

Talc

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14, 28, 30, 56, 90, 98, 10 × 28 et 10 × 30 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Polyamide / Aluminium / PVC / Aluminium)

10, 50 et 500 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées individuelles (Polyamide / Aluminium / PVC / Aluminium)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

LABORATOIRES MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG SA

1 AVENUE DE LA GARE

1611 LUXEMBOURG

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 388 544-7 ou 34009 388 544 7 3 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (Polyamide/PVC/Aluminium)
- 573 837-7 ou 34009 573 837 7 0 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (Polyamide/PVC/Aluminium)
- 388 547-6 ou 34009 388 547 6 3 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (Polyamide/PVC/Aluminium).

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

Liste I.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AXELER 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé

Olmésartan médoxomil/bésilate d'amlodipine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Olmésartan médoxomil 40,00 mg
Amlodipine 5,00 mg
Sous forme de bésilate d'amlodipine..... 6,944 mg

Pour un comprimé pelliculé

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sans objet.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

Boîtes de 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 280, 300 et 500 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Sans objet.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

LABORATOIRES MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG SA
1 AVENUE DE LA GARE
1611 LUXEMBOURG

Exploitant

A. MENARINI FARMACEUTICA INTERNAZIONALE SRL
VIA SETTE SANTI N°1
FIRENZE
ITALIE

Fabricant

DAIICHI SANKYO EUROPE GmbH
LUITPOLDSTRASSE 1
85276 PFAFFENHOFEN
ALLEMAGNE

ou

BERLIN-CHEMIE AG
GLIENICKER WEG 125
12489 BERLIN
ALLEMAGNE

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 18 juillet 2005 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Plaquettes thermoformées

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AXELER 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé

Olmésartan médoxomil/bésilate d'amlodipine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Titulaire

LABORATOIRES MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG SA

Exploitant

A. MENARINI FARMACEUTICA INTERNAZIONALE SRL

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DE LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

AXELER 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé
Olmésartan médoxomil/bésilate d'amlodipine

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que AXELER 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre AXELER 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé ?
3. Comment prendre AXELER 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver AXELER 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé ?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE AXELER 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique

AXELER contient deux substances appelées olmésartan médoxomil et amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine). Ces deux substances contribuent au contrôle de la pression artérielle lorsque celle-ci est trop élevée.

L'olmésartan médoxomil appartient à un groupe de médicaments appelés « antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II » qui diminuent la pression artérielle en dilatant les vaisseaux sanguins.

L'amlodipine appartient à un groupe de substances appelées « inhibiteurs calciques ». L'amlodipine empêche le calcium de traverser la paroi des vaisseaux sanguins, ce qui empêche les vaisseaux sanguins de se rétrécir réduisant ainsi la pression artérielle.

Les effets de ces deux substances contribuent à empêcher le rétrécissement des vaisseaux sanguins de telle sorte que les vaisseaux sanguins se relâchent et que la pression artérielle diminue.

Indications thérapeutiques

AXELER est utilisé pour traiter la pression artérielle élevée (hypertension) chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée soit par l'olmésartan médoxomil, soit par l'amlodipine, administré seul.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE AXELER 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

Ne prenez jamais AXELER 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'olmésartan medoxomil ou à l'amlodipine ou à un groupe particulier d'inhibiteurs calciques, les dihydropyridines, ou à tout autre composant cité à la rubrique 6. Si vous pensez être allergique, parlez-en à votre médecin avant de prendre AXELER.
- Si vous êtes enceinte : AXELER est déconseillé au cours des 3 premiers mois et ne doit en aucun cas être pris au cours des 6 derniers mois de la grossesse (voir « Grossesse et allaitement »).
- Si vous allaitez (voir « Grossesse et allaitement »).
- Si vous avez de graves problèmes hépatiques tels que jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux) ou souffrez de calculs biliaires.
- Si vous souffrez d'un ralentissement du cœur en raison d'un problème cardiaque sévère ou d'une attaque cardiaque ou si vous avez fait une attaque cardiaque (infarctus aigu du myocarde) au cours des 4 dernières semaines.
- Si vous ressentez des douleurs ou une sensation d'inconfort au niveau de la poitrine au repos ou au cours de la nuit (angor instable).

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec AXELER 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé :

Avant de prendre ces comprimés, informez votre médecin si vous êtes dans l'une des situations suivantes :

- Problèmes rénaux ou greffe de rein.
- Maladie du foie.
- Insuffisance cardiaque ou problèmes avec vos valves cardiaques ou du muscle cardiaque.
- Vomissements sévères, diarrhée, traitement à forte dose par des médicaments qui augmentent la quantité d'urine que vous produisez (diurétiques) ou si vous suivez un régime pauvre en sel.
- Taux élevés de potassium dans votre sang.
- Problèmes avec vos glandes surrénales (glandes productrices d'hormone situées au dessus des reins).

Comme avec tout médicament qui réduit la pression artérielle, une baisse excessive de la pression artérielle chez des patients présentant des perturbations de la circulation sanguine au niveau du cœur ou du cerveau peut entraîner une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. Votre médecin doit donc vérifier votre pression artérielle avec précaution.

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou prévoyez d'être) enceinte. AXELER est déconseillé en début de grossesse et peut entraîner de graves problèmes de santé chez l'enfant à naître s'il est pris après 3 mois de grossesse (voir « Grossesse et allaitement »).

Enfants et adolescents

AXELER n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents dont l'âge est inférieur à 18 ans.

Sujets âgés

Si vous avez plus de 65 ans, votre médecin doit régulièrement vérifier votre pression artérielle à chaque augmentation de dose, afin de s'assurer que votre pression artérielle ne devient pas trop faible.

Patients de race noire

Comme tout autre médicament similaire, l'effet d'AXELER pour diminuer la pression artérielle peut être un peu plus faible chez les patients de race noire.

Interactions avec d'autres médicaments

Prise d'autres médicaments

Veillez indiquer à votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment l'un des médicaments suivants :

- + **Suppléments potassiques, substituts du sel contenant du potassium, des médicaments qui augmentent la quantité d'urine que vous produisez (diurétiques) ou héparine** (pour fluidifier le sang et prévenir des caillots sanguins). L'utilisation de ces médicaments en même temps qu'AXELER peut augmenter les taux de potassium dans votre sang.
- + **Lithium** (un médicament utilisé pour traiter les changements d'humeur et certains types de dépression). L'utilisation de ce médicament en même temps qu'AXELER peut augmenter la toxicité du lithium. Si vous devez prendre du lithium, votre médecin doit mesurer votre taux de lithium dans le sang.

- + **Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens** (AINS, médicaments utilisés pour soulager les douleurs, les gonflements et autres symptômes de l'inflammation, dont l'arthrite). L'utilisation de ces médicaments en même temps qu'AXELER peut augmenter le risque d'insuffisance rénale. L'effet d'AXELER peut être diminué par les AINS.
- + **Autres médicaments diminuant la pression artérielle**, dont l'utilisation peut augmenter l'effet d'AXELER.
- + **Certains antiacides** (traitement contre les brûlures d'estomac ou indigestion), dont l'utilisation peut légèrement diminuer l'effet d'AXELER.
- + **Médicaments utilisés dans le VIH/SIDA** (ex : ritonavir) **ou le traitement des mycoses** (ex : kétoconazole, itraconazole).
- + **Diltiazem**, substance utilisée dans les troubles du rythme et l'hypertension artérielle.
- + **Médicaments anticonvulsivants** utilisés dans l'épilepsie (ex : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone).
- + **Rifampicine**, substance utilisée dans la tuberculose et d'autres infections.
- + **Sildénafil**, substance utilisée dans le traitement de l'incapacité d'avoir ou de maintenir une érection.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Interactions avec les aliments et les boissons

Aliments et boissons

AXELER peut être pris avec ou sans nourriture. Avaler le comprimé avec un liquide (comme un verre d'eau). Si possible, prendre votre dose quotidienne à la même heure chaque jour, par exemple à l'heure du petit-déjeuner.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Extrait de millepertuis (*Hypericum perforatum*), remède à base de plantes.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou prévoyez d'être) enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement de prendre un autre médicament à la place d'AXELER, puisque AXELER est déconseillé en début de grossesse et peut entraîner de graves problèmes de santé chez l'enfant à naître s'il est pris après 3 mois de grossesse. Un traitement antihypertenseur approprié devra le plus souvent remplacer AXELER avant le début d'une grossesse.

Vous ne devez pas prendre AXELER si vous êtes enceinte de 4 mois ou plus (voir la rubrique « Ne prenez jamais AXELER »).

Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter AXELER dès que vous savez que vous êtes enceinte.

Si vous débutez une grossesse pendant le traitement par AXELER, vous devez informer et consulter votre médecin sans délai.

Vous ne devez pas prendre AXELER si vous allaitez.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Sportifs

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez vous sentir endormi ou ressentir des vertiges lorsque vous êtes traité pour votre hypertension artérielle. Si cela vous arrive, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines tant que vos symptômes n'ont pas disparu. Demandez conseil à votre médecin.

Liste des excipients à effet notoire

Sans objet.

3. COMMENT PRENDRE AXELER 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Posologie

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou allez chez votre pharmacien.

La dose usuelle d'AXELER est d'un comprimé par jour.

Mode d'administration

AXELER peut être pris avec ou sans nourriture. Avalez le comprimé avec une quantité suffisante de liquide (comme un verre d'eau). Le comprimé ne doit pas être mâché. Si possible, prenez votre médicament tous les jours à la même heure, par exemple à l'heure du petit-déjeuner.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus de AXELER que vous n'auriez dû :

Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû, votre pression artérielle peut devenir basse et vous pouvez ressentir des symptômes tels que des vertiges ; un rythme cardiaque lent ou rapide.

Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû ou si un enfant en a avalé accidentellement, consultez immédiatement votre médecin ou le service des urgences le plus proche et prenez la boîte de comprimés ou cette notice avec vous.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez de prendre AXELER :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez la dose suivante au moment habituel. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez de prendre AXELER :

Il est important de continuer à prendre AXELER jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, AXELER 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet. Si ces effets indésirables se produisent, ils sont souvent modérés et ne nécessitent pas d'arrêter le traitement.

Bien que peu de personnes en soient touchées, les deux effets indésirables suivants peuvent être graves :

Réaction allergique avec gonflement du visage, de la bouche et/ou du larynx associé à des démangeaisons et des éruptions qui peuvent survenir lors du traitement par AXELER. **Si vous présentez ces effets, arrêtez de prendre AXELER et prévenez immédiatement votre médecin.**

AXELER peut entraîner une pression artérielle trop faible chez des personnes susceptibles. Ceci peut provoquer des sensations sévères de tête vide ou des évanouissements. **Si vous présentez ces effets, arrêtez de prendre AXELER, prévenez immédiatement votre médecin et allongez-vous.**

Autres effets indésirables possibles avec AXELER :

Fréquents (affectant moins de 1 patient sur 10) :

Sensations vertigineuses ; maux de tête ; gonflement des chevilles, des pieds, des jambes, des mains, ou des bras ; fatigue.

Peu fréquents (affectant moins de 1 patient sur 100) :

Sensations vertigineuses au passage en position debout ; manque d'énergie ; picotement ou engourdissement des mains ou des pieds ; vertiges ; accélération des battements du cœur, y compris palpitations ; faible pression artérielle avec des symptômes tels que des sensations vertigineuses, sensations de tête vide ; respiration saccadée ; toux ; nausées ; vomissements ; indigestions ; diarrhée ; constipation ; sécheresse de la bouche ; douleur abdominale ; éruption cutanée ; spasmes musculaires ; douleurs dans les bras et jambes ; mal de dos ; envie impérieuse d'uriner ; inactivité sexuelle ; impossibilité d'avoir ou de maintenir une érection ; faiblesse.

Des modifications des paramètres biologiques sanguins ont été décrites telles que :

Augmentation ou aussi bien diminution des taux de potassium dans le sang, augmentation des taux de créatinine sanguine, augmentation des taux d'acide urique, augmentation des paramètres de la fonction hépatique (taux de gamma glutamyl transférase).

Rares (affectant moins de 1 patient sur 1 000) :

Hypersensibilité au produit ; perte de connaissance ; éruption cutanée avec de l'urticaire ; gonflement de la face.

Effets indésirables supplémentaires notés avec l'amlopidine seule ou l'olmésartan médoxomil seul :

Olmésartan médoxomil

Angor (douleur ou sensation désagréable dans la poitrine, connue sous le terme d'angine de poitrine) ; bronchite ; angine ; écoulement nasal ou nez bouché ; douleur abdominale ; douleurs à l'estomac ; douleurs articulaires ou osseuses ; sang dans les urines ; infections des voies urinaires ; douleurs à la poitrine ; syndrome pseudo-grippal ; douleurs.

Modifications des paramètres biologiques sanguins : augmentation des taux de lipides (hypertriglycéridémie) et augmentation des paramètres de la fonction hépatique et musculaire.

Effets indésirables supplémentaires, tous très rares : réduction du nombre de cellules sanguines d'un certain type, appelées plaquettes pouvant entraîner facilement l'apparition de bleus ou un temps de saignement prolongé ; démangeaisons ; éruption cutanée ; gonflement de la langue ou du visage ; éruption cutanée allergique ; douleurs musculaires ; insuffisance rénale aiguë, perturbations rénales ; augmentation de l'urée sanguine ; sensations de malaise.

Chez les patients âgés, la survenue des sensations de tête vide ou des évanouissements liés à la diminution de la pression artérielle est légèrement augmentée passant de rare à peu fréquente.

Amlodipine

Rougeur et bouffées de chaleur au niveau du visage ; douleurs abdominales ; diminution du nombre de globules blancs, ce qui peut augmenter le risque d'infections ; diminution du nombre de plaquettes dans le sang ; augmentation du volume des seins chez les hommes ; augmentation du glucose sanguin ; troubles du sommeil ; irritabilité ; dépression ; confusion ; modifications de l'humeur dont anxiété ; malaise ; frisson ; augmentation de la sudation ; modifications du goût ; picotement ou engourdissement des mains ou des pieds ; troubles visuels, bourdonnements d'oreille (acouphènes) ; douleurs à la poitrine ; aggravation de l'angine de poitrine (douleur ou sensation désagréable dans la poitrine) ; inflammation des vaisseaux sanguins ; écoulement nasal ou nez bouché ; épaissement des gencives ; inflammation de la paroi de l'estomac ; élévation des enzymes hépatiques ; jaunissement de la peau et des yeux ; inflammation du foie ou du pancréas ; éruption cutanée ; démangeaisons ; perte de cheveux ; décoloration de la peau ; taches violacées ou plaques sur la peau dues à des petites hémorragies (purpura) ; cas isolés de réactions allergiques

(démangeaisons ; éruptions ; gonflement du visage, de la bouche et/ou du larynx accompagné de démangeaisons et d'éruptions ; autres manifestations allergiques avec inflammation et desquamation de la peau, parfois mettant la vie en danger) ; douleurs musculaires ou articulaires ; perte ou prise de poids. Des cas isolés d'attaques cardiaques et de battements du cœur irréguliers, et angines de poitrine (douleur ou sensation désagréable dans la poitrine) ont été rapportés chez des patients coronariens, mais une relation évidente avec l'amlodipine n'est pas établie.

Si certains effets indésirables deviennent graves ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER AXELER 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé ?

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

Date de péremption

Ne pas utiliser AXELER 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conditions de conservation

Ce produit ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient AXELER 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé ?

Les substances actives sont :

Les substances actives sont l'olmésartan médoxomil et l'amlodipine (sous forme de bésilate).

Chaque comprimé contient 40 mg d'olmésartan médoxomil et 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate).

Les autres composants sont :

Comprimé nu : amidon de maïs prégélatinisé, cellulose microcristalline silicifiée, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

Pelliculage : alcool polyvinylique, macrogol 3350, talc, dioxyde de titane (E171) et oxyde de fer jaune (E172).

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est ce que AXELER 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur ?

Les comprimés pelliculés sont crèmes, ronds, marqués d'un « C75 » sur l'une des faces.

Les comprimés pelliculés d'AXELER sont disponibles en boîte de 14, 28, 30, 56, 90, 98 et 10 × 28, 10 × 30 comprimés pelliculés et sous plaquettes thermoformées individuelles de 10, 50 et 500 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

LABORATOIRES MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG SA

1 AVENUE DE LA GARE
1611 LUXEMBOURG

Exploitant

A. MENARINI FARMACEUTICA INTERNAZIONALE SRL
VIA SETTE SANTI N°1
FIRENZE
ITALIE

Fabricant

DAIICHI SANKYO EUROPE GmbH
LUITPOLDSTRASSE 1
85276 PFAFFENHOFEN
ALLEMAGNE

ou

BERLIN-CHEMIE AG
GLIENICKER WEG 125
12489 BERLIN
ALLEMAGNE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

[à compléter par le titulaire]

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.