

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

4.2. Posologie et mode d'administration

Non modifié

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives, aux dihydropyridines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Insuffisance hépatique sévère et obstruction des voies biliaires (voir rubrique 5.2).
- L'association d'AXELER à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- En raison de la présence d'amlodipine, AXELER est également contre-indiqué chez les patients présentant :
 - Une hypotension sévère.
 - Un choc (y compris un choc cardiogénique).
 - Une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple une sténose aortique de haut grade).
 - Une insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus du myocarde en phase aiguë.

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 hypovolémie et/ou une déplétion sodée secondaire à un traitement diurétique intensif, un régime hyposodé, une diarrhée ou des vomissements, en particulier après la première prise. Il est recommandé de corriger cette situation avant l'administration d'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 lorsque les patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère sur un rein fonctionnel unique sont traités par des médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone.

Insuffisance rénale et transplantation rénale

Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale traités par AXELER, un contrôle périodique de la kaliémie et de la créatininémie est recommandé. L'utilisation d'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 d'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).

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

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). Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique, l'amlodipine doit être initiée à la posologie la plus faible et doit être utilisée avec précaution, aussi bien durant l'initiation du traitement que lors d'une augmentation de dose. 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 de l'angiotensine, 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 ces 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. 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.

Les patients présentant une insuffisance cardiaque doivent être traités avec précaution. Dans une étude à long terme de l'amlodipine, contrôlée *versus* placebo, réalisée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (de stade III ou IV de la classe NYHA), l'incidence rapportée des oedèmes pulmonaires était supérieure dans le groupe de patients traités par l'amlodipine par rapport au groupe placebo (voir rubrique 5.1). Les inhibiteurs calciques, dont l'amlodipine, doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, car ils peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires futurs et la mortalité.

Entéropathie

De très rares cas de diarrhées chroniques sévères avec perte de poids substantielle ont été rapportés chez les patients traités par olméstartan quelques mois à quelques années après le début du traitement, possiblement causées par une réaction localisée d'hypersensibilité retardée. Les biopsies intestinales des patients ont souvent montré une atrophie villositaire. Si un patient traité par olméstartan médoxomil développe ces symptômes, exclure toute autre étiologie. L'arrêt du traitement par olméstartan médoxomil doit être envisagé lorsqu'aucune autre étiologie n'est identifiée. Dans les cas où les symptômes disparaissent et qu'une entéropathie est confirmée par biopsie, le traitement par olméstartan médoxomil ne doit pas être repris.

Différences ethniques

Comme avec tous les autres antagonistes de l'angiotensine II, la diminution de la pression artérielle sous AXELER peut être légèrement plus faible chez les sujets noirs, probablement en raison de la prévalence plus élevée d'un taux de rénine bas dans cette population.

Sujets âgés

Chez les sujets âgés, la dose doit être augmentée avec précaution (voir rubrique 5.2).

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 maladie 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

Associations à prendre en compte

+ Autres agents antihypertenseurs

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

Interactions potentielles liées à l'olmésartan médoxomil composant d'AXELER

Associations déconseillées

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et aliskiren

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

+ 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 (par exemple l'héparine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) peut entraîner une augmentation 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 lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques ont été rapportées en cas d'administration concomitante de lithium avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et, rarement, avec les antagonistes 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 lithiémie est recommandée.

Associations faisant l'objet de 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 correcte du patient sont recommandées.

+ Colesevelam, agent chélateur des acides biliaires

L'administration concomitante de chlorhydrate de colesevelam, agent chélateur des acides biliaires, réduit l'exposition systémique et la concentration plasmatique maximale d'olmésartan et réduit la demi-vie d'élimination. L'administration d'olmésartan médoxomil au moins 4 heures avant l'administration de chlorhydrate de colesevelam diminue le risque d'interaction médicamenteuse. L'administration d'olmésartan médoxomil au moins 4 heures avant la dose de chlorhydrate de colesevelam doit être envisagée (voir rubrique 5.2).

Informations supplémentaires

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

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

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

Interactions potentielles liées à l'amlodipine composant d'AXELER

Effets d'autres médicaments sur l'amlodipine

+ Inhibiteurs du CYP3A4

L'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltiazem) peut donner lieu à une augmentation significative de la concentration plasmatique d'amlodipine. La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez le sujet âgé. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourront être nécessaires.

+ Inducteurs du CYP3A4

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (c'est-à-dire la rifampicine, l'extrait de millepertuis) peut entraîner une baisse de la concentration plasmatique d'amlodipine. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution avec les inducteurs du CYP3A4.

L'administration d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée, car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

+ Dantrolène (perfusion)

Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardio-vasculaire létaux ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène IV. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques, comme l'amlodipine chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments

Les effets antihypertenseurs de l'amlodipine s'ajoutent aux effets antihypertenseurs d'autres antihypertenseurs.

Dans des études cliniques d'interaction, l'amlodipine n'a pas eu d'effet sur les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine, la digoxine, la warfarine ou la ciclosporine.

+ Simvastatine

La co-administration de doses multiples de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine a entraîné une augmentation de 77 % de l'exposition à la simvastatine par rapport à la simvastatine seule. La dose de simvastatine doit être limitée chez les patients recevant 20 mg d'amlodipine par jour.

4.6. Grossesse et allaitement

Non modifié

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

Non modifié

4.8. Effets indésirables

Non modifié

4.9. Surdosage

Non modifié

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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.

Efficacité et sécurité clinique

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/-19 mmHg (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 par 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 par amlodipine 5 mg en monothérapie pendant 8 semaines. Chez les patients qui ont continué à recevoir 5 mg d'amlodipine seule, 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 de l'angiotensine II (AT₁). 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 AT₁ présents au niveau des tissus tels que les muscles lisses vasculaires et les glandes surrénales. L'effet de l'olmésartan est indépendant de l'origine ou de la voie de synthèse de l'angiotensine II. L'antagonisme sélectif des récepteurs de l'angiotensine II (AT₁) par l'olmésartan entraîne une augmentation des taux plasmatiques de rénine et des concentrations d'angiotensine I et II, ainsi qu'une diminution des concentrations plasmatiques de l'aldostérone.

Chez les patients hypertendus, l'olmésartan médoxomil provoque une diminution dose-dépendante et durable de la pression artérielle. Aucune hypotension liée à la première dose, aucun cas de tachyphylaxie lors de l'administration prolongée, ni aucun effet rebond lors de l'arrêt brutal du traitement n'ont été observés.

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.

L'étude ROADMAP (*Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention study*, Etude d'évaluation de l'olmésartan médoxomil dans la prévention de la microalbuminurie chez les patients diabétiques de type II) réalisée chez 4447 patients diabétiques de type 2, normoalbuminuriques et ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire additionnel, a évalué si un traitement par olmésartan médoxomil pouvait retarder l'apparition d'une microalbuminurie. Pendant une période de suivi médiane de 3,2 ans, les patients ont reçu de l'olmésartan médoxomil ou un placebo en complément d'autres antihypertenseurs, à l'exception des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Pour le critère d'évaluation principal, l'étude a démontré une réduction significative du délai d'apparition d'une microalbuminurie, en faveur de l'olmésartan médoxomil. Après ajustement sur le niveau de pression artérielle, cette réduction du risque n'était plus statistiquement significative. 8,2% (178 sur 2160) des patients du groupe traité par l'olmésartan médoxomil et 9,8% (210 sur 2139) des patients du groupe placebo ont développé une microalbuminurie.

Pour les critères secondaires, des événements cardiovasculaires sont survenus chez 96 patients (4,3%) sous olmésartan médoxomil et chez 94 patients (4,2%) sous placebo. L'incidence de la mortalité cardiovasculaire était supérieure avec l'olmésartan médoxomil par rapport au placebo (15 patients (0,7%) *versus* 3 patients (0,1%)), malgré des taux similaires d'accidents vasculaires cérébraux non-fatals (14 patients (0,6%) *versus* 8 patients (0,4%)), d'infarctus du myocarde non-fatals (17 patients (0,8%) *versus* 26 patients (1,2%)) et de mortalité non-cardiovasculaire (11 patients (0,5%) *versus* 12 patients (0,5%)). La mortalité globale sous olmésartan médoxomil était augmentée en nombre de cas (26 patients (1,2%) *versus* 15 patients (0,7%)), du fait principalement d'un nombre plus élevé d'événements cardiovasculaires fatals.

L'étude ORIENT (*Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal disease in Diabetic Nephropathy Trial*, Etude d'évaluation de l'olmésartan médoxomil en prévention secondaire chez les patients diabétiques atteints de néphropathie) a évalué les effets de l'olmésartan médoxomil sur les événements rénaux et cardiovasculaires chez 577 patients, randomisés, japonais et chinois, atteints de diabète de type 2 avec une néphropathie avérée. Pendant une période de suivi médiane de 3,1 ans, les patients ont reçu de l'olmésartan médoxomil ou un placebo en complément d'autres antihypertenseurs, y compris des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II.

Le critère d'évaluation principal composite (délai d'apparition du premier évènement de doublement de la créatininémie, d'insuffisance rénale terminale et de décès toutes causes confondues) est survenu chez 116 patients du groupe olméstartan médoxomil (41,1%) et chez 129 patients du groupe placebo (45,4%) (HR 0,97 (IC à 95% [0,75 à 1,24]) ; p=0,791). Le critère cardiovasculaire secondaire composite est survenu chez 40 patients traités par olméstartan médoxomil (14,2%) et 53 patients traités par placebo (18,7%). Ce critère cardiovasculaire composite incluait les décès cardiovasculaires chez 10 (3,5%) patients recevant de l'olméstartan médoxomil *versus* 3 (1,1%) patients recevant le placebo, la mortalité globale chez 19 (6,7%) patients *versus* 20 (7,0%), les accidents vasculaires cérébraux non-fatals chez 8 (2,8%) patients *versus* 11 (3,9%) et les infarctus du myocarde non-fatals chez 3 (1,1%) patients *versus* 7 (2,5%), respectivement.

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.

Une étude contrôlée *versus* placebo (PRAISE) conçue pour évaluer des patients atteints d'insuffisance cardiaque de stade III à IV selon la classification de la NYHA, recevant de la digoxine, des diurétiques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, a montré que 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.

Dans une étude de suivi, à long terme, contrôlée *versus* placebo (PRAISE-2) évaluant l'amlodipine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de stade III à IV selon la classification de la NYHA sans symptômes cliniques ni observations objectives évocatrices d'une atteinte ischémique sous-jacente, traités par des doses stables d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de digitaliques et de diurétiques, l'amlodipine n'a pas eu d'effet sur la mortalité totale ou cardiovasculaire. Dans cette même population, l'amlodipine a été associée à une augmentation des cas rapportés d'œdème pulmonaire, bien que la différence de l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ne soit pas significative comparée au placebo.

Etude sur le traitement préventif de l'insuffisance cardiaque (Traitement to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT).

L'étude ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*, Etude sur le traitement antihypertenseur et hypolipémiant préventif des crises cardiaques), randomisée, en double aveugle, portant sur la morbidité et la mortalité a été réalisée pour comparer des traitements récents : amlodipine 2,5 à 10 mg/jour (inhibiteur calcique) ou lisinopril 10 à 40 mg/jour (inhibiteur de l'ECA) comme traitement de première ligne par rapport à un diurétique thiazidique, la chlortalidone à la dose de 12,5 à 25 mg/jour dans l'hypertension légère à modérée.

Au total, 33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une moyenne de 4,9 ans. Les patients présentaient au moins un facteur de risque de coronaropathie supplémentaire, notamment : antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (plus de six mois avant l'inclusion) ou documentation d'autres maladies cardio-vasculaires athéroscléreuses (au total 51,5 %), diabète de type 2 (36,1 %), cholestérol HDL < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiographie ou échocardiographie (20,9 %), tabagisme actuel (21,9 %).

Le critère d'évaluation principal composite a regroupé les coronaropathies fatales ou l'infarctus du myocarde non fatal. Il n'a été observé aucune différence significative au niveau du critère principal entre le traitement à base d'amlodipine et le traitement à base de chlortalidone : RR : 0,98 ; IC à 95 % [0,90 à 1,07] ; p = 0,65. Parmi les critères secondaires, l'incidence de l'insuffisance cardiaque (élément d'un critère cardio-vasculaire composite) a été significativement supérieure dans le groupe de l'amlodipine par rapport au groupe de la chlortalidone (10,2 % *versus* 7,7 % ; RR : 1,38 ; IC à 95 % [1,25 à 1,52] ; p < 0,001). Cependant, il n'a été observé aucune différence significative dans la mortalité de toute cause entre le traitement à base d'amlodipine et le traitement à base de chlortalidone : RR : 0,96 ; IC à 95 % [0,89 à 1,02] ; p = 0,20.

Autres informations

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) et VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

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 composants séparément sous forme de 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, il 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 les propriétés pharmacocinétiques de l'olmésartan.

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

Biotransformation 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 terminale d'élimination de l'olmésartan est de 10 à 15 heures.

L'état d'équilibre est atteint dès les premières doses et aucune accumulation n'a été observée après 14 jours de prises répétées. La clairance rénale est d'environ 0,5-0,7 l/h et est indépendante de la dose.

Interactions médicamenteuses

Colesevelam, agent chélateur des acides biliaires

L'administration concomitante de 40 mg d'olmésartan médoxomil et de 3750 mg de chlorhydrate de colesvelam chez des sujets sains a entraîné une diminution de 28 % de la C_{max} et une diminution de 39 % de l'AUC de l'olmésartan. Des réductions moindres, de 4% et 15% de la C_{max} et de l'AUC respectivement, ont été observées lorsque l'olmésartan médoxomil était administré 4 heures avant le chlorhydrate de colesvelam. La demi-vie d'élimination de l'olmésartan était réduite de 50 – 52 %, indépendamment du fait que son administration ait été concomitante ou antérieure de 4 heures à l'administration de chlorhydrate de colesvelam (voir rubrique 4.5).

Amlodipine (principe actif d'AXELER)

Absorption et distribution

Après administration orale de doses thérapeutiques, l'amlodipine est bien absorbée avec des concentrations plasmatiques maximales intervenant 6 à 12 heures après l'administration. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 80%. Le volume de distribution est approximativement de 21l/kg. Des études *in vitro* ont montré qu'environ 97,5% de l'amlodipine circulante est liée aux protéines plasmatiques.

L'absorption d'amlodipine n'est pas influencée par la prise concomitante de nourriture.

Biotransformation et élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique terminale est d'environ 35-50 heures et est compatible avec une administration en une seule prise quotidienne. L'amlodipine est presque entièrement métabolisée par le foie en métabolites inactifs, 10% de la molécule mère et 60 % des métabolites étant excrétés dans les urines.

Olmésartan médoxomil et amlodipine (principes actifs d'AXELER)

Populations particulières

Population pédiatrique (moins de 18 ans)

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

Sujets âgés (65 ans et plus)

Chez les patients hypertendus, à l'état d'équilibre, l'aire sous la courbe (AUC) de l'olmésartan est augmentée de 35 % chez les sujets âgés (65 à 75 ans) et de 44 % chez les sujets très âgés (≥ 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.

Le temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale d'amlodipine est similaire chez les sujets âgés et chez les sujets plus jeunes. La clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, avec en conséquence des augmentations de l'AUC et de la demi-vie d'élimination chez les sujets âgés. Des augmentations de l'AUC et de la demi-vie d'élimination chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive étaient observées comme attendues dans le groupe de sujets âgés de cette étude (voir rubrique 4.4).

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

Très peu de données cliniques sont disponibles concernant l'administration de l'amlodipine chez les patients ayant une insuffisance hépatique. 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

Non modifié

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Non modifié

6.2. Incompatibilités

Non modifié

6.3. Durée de conservation

Non modifié

6.4. Précautions particulières de conservation

Non modifié

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Non modifié

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Non modifié

11. DOSIMETRIE

Non modifié

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Non modifié

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

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

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Non modifié

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Non modifié

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Non modifié

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

8. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Non modifié

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

Non modifié

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

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

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

Non modifié

13. NUMERO DE LOT

Non modifié

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Non modifié

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Non modifié

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

Non modifié

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

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

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

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. AUTRES

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Non modifié

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

Non modifié

2. MODE D'ADMINISTRATION

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Non modifié

6. AUTRES

Non modifié

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Non modifié

Encadré

Non modifié

Sommaire notice

Non modifié

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

Classe pharmacothérapeutique

Non modifié

Indications thérapeutiques

Non modifié

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

Non modifié

Contre-indications

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

- Si vous êtes allergique à l'olmésartan médoxomil ou à l'amlodipine ou à un groupe particulier d'inhibiteurs calciques, les dihydropyridines, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez être allergique, parlez-en à votre médecin avant de prendre AXELER.
- Si vous êtes enceinte de plus de 3 mois (il est également préférable d'éviter de prendre AXELER en début de grossesse - voir la rubrique «Grossesse et allaitement»).
- Si vous avez du diabète ou une insuffisance rénale et que vous êtes traité(e) par un médicament contenant de l'aliskiren pour diminuer votre pression artérielle.
- Si vous avez de graves problèmes hépatiques, si votre sécrétion de bile est altérée ou si le drainage de la bile par votre vésicule biliaire est bloqué (par exemple par des calculs biliaires), ou si vous avez une jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux).
- Si vous avez une pression artérielle très faible.
- Si vous souffrez d'une distribution insuffisante de sang dans vos tissus avec des symptômes tels qu'une pression artérielle faible, un pouls faible, des battements cardiaques rapides (choc, y compris un choc cardiogénique). Un choc cardiogénique signifie un choc consécutif à de graves troubles du cœur.
- Si le flux de sang partant de votre cœur est bloqué (par exemple en raison d'un rétrécissement de l'aorte (sténose aortique)).
- Si vous souffrez d'un ralentissement du cœur (ayant pour conséquence un souffle court ou des gonflements des extrémités) suite à une attaque cardiaque (infarctus aigu du myocarde).

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Mises en garde et précautions d'emploi

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre AXELER 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé.

Informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants pour traiter une hypertension :

- Un «inhibiteur de l'enzyme de Conversion (IEC) » (par exemple énalapril, lisinopril, ramipril), en particulier si vous avez des problèmes rénaux dus à un diabète.
- Aliskiren.

Votre médecin pourra être amené à surveiller régulièrement le fonctionnement de vos reins, votre pression artérielle et le taux des électrolytes (par ex. du potassium) dans votre sang.

Voir aussi les informations dans la rubrique « Ne prenez jamais AXELER 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé ».

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 votre 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).

Contactez votre médecin si vous souffrez de diarrhée sévère, persistante et induisant une perte de poids substantielle. Votre médecin pourra évaluer vos symptômes et décider de la conduite à tenir concernant la poursuite de votre traitement antihypertenseur.

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 susceptible de devenir) enceinte. AXELER est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant en cas d'utilisation à partir de ce stade de la grossesse (voir la rubrique « Grossesse et allaitement »).

Enfants et adolescents (moins de 18 ans)

AXELER est déconseillé chez les enfants et les adolescents de moins de 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 noirs

Comme avec d'autres médicaments similaires, l'effet d'AXELER pour diminuer la pression artérielle peut être un peu plus faible chez les patients noirs.

Interactions avec d'autres médicaments

Autres médicaments et AXELER 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé

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

- **Autres médicaments diminuant la pression artérielle**, dont l'utilisation peut augmenter l'effet d'AXELER 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé.
Votre médecin pourrait avoir besoin de modifier la dose de vos médicaments et/ou prendre d'autres précautions :
Si vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou de l'aliskiren (voir aussi les informations dans les rubriques « Ne prenez jamais AXELER 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé » et « Mises en garde et précautions d'emploi »).
- **Suppléments en potassium, substituts du sel contenant du potassium, 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 mesurera votre taux de lithium dans le sang.

- **Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens** (AINS, médicaments utilisés pour soulager la douleur, les gonflements et les 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.
- **Chlorhydrate de colesevelam**, une substance qui abaisse le taux de cholestérol dans votre sang, peut diminuer l'effet d'AXELER. Votre médecin pourra vous conseiller de prendre AXELER au moins 4 heures avant le chlorhydrate de colesevelam.
- **Certains antiacides** (traitement contre les brûlures d'estomac ou l'indigestion), dont l'utilisation peut légèrement diminuer l'effet d'AXELER.
- **Médicaments utilisés dans le VIH/SIDA** (par exemple ritonavir, indinavir, nelfinavir) **ou le traitement des mycoses** (par exemple: kétoconazole, itraconazole).
- **Diltiazem, verapamil** (substances utilisées dans les troubles du rythme et l'hypertension artérielle).
- **Rifampicine, érythromycine, clarithromycine** (substances utilisées dans la tuberculose ou d'autres infections).
- **Extrait de millepertuis** (*Hypericum perforatum*), (remède à base de plantes).
- **Dantrolène** (perfusion pour les augmentations sévères de la température corporelle).
- **Simvastatine**, substance utilisée pour diminuer les taux de cholestérol et de graisses (triglycérides) dans le sang.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Interactions avec les aliments et les boissons

Non modifié

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Non modifié

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Non modifié

Sportifs

Non modifié

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

Non modifié

Liste des excipients à effet notoire

Non modifié

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

Instructions pour un bon usage

Non modifié

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

Non modifié

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Non modifié

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

Non modifié

Risque de syndrome de sevrage

Non modifié

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Non modifié

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

Non modifié

Date de péremption

Non modifié

Conditions de conservation

Non modifié

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

Non modifié

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Non modifié

Forme pharmaceutique et contenu

Non modifié

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

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

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

Non modifié

Date d'approbation de la notice

Non modifié

AMM sous circonstances exceptionnelles

Non modifié

Informations Internet

Non modifié

Informations réservées aux professionnels de santé

Non modifié

Autres

Non modifié