

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

Non modifié

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).

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 II 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 olmésartan 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 olmésartan médoxomil développe ces symptômes, exclure toute autre étiologie. L'arrêt du traitement par olmésartan 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 olmésartan 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

Non modifié

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

AXELER

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement par AXELER sont des œdèmes périphériques (11,3%), des céphalées (5,3%) et des sensations vertigineuses (4,5%).

Les effets indésirables observés sous AXELER dans les essais cliniques, les études de tolérance après l'autorisation de mise sur le marché et les notifications spontanées sont résumées dans le tableau ci-dessous, de même que les effets indésirables rapportés avec l'un des composants, l'olmésartan médoxomil et l'amlodipine, compte tenu des profils de sécurité connus de ces substances.

Les définitions suivantes ont été utilisées dans le but de classer par ordre de fréquence les effets indésirables :

Très fréquents (≥ 1/10)

Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)

Peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100)

Rares (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)

Très rares (< 1/10 000)

Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence		
		Association olmésartan médoxomil/	Olmésartan médoxomil	Amlodipine

		amlodipine		
Affections hémato­logiques et du système lymphatique	<i>Leucocytopénie</i>			<i>Très rare</i>
	<i>Thrombocytopénie</i>		<i>Peu fréquent</i>	<i>Très rare</i>
Affections du système immunitaire	<i>Réaction allergique/ Hypersensibilité au produit</i>	<i>Rare</i>		<i>Très rare</i>
	<i>Réaction anaphylactique</i>		<i>Peu fréquent</i>	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<i>Hyperglycémie</i>			<i>Très rare</i>
	<i>Hyperkaliémie</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Rare</i>	
	<i>Hypertriglycéridémie</i>		<i>Fréquent</i>	
	<i>Hyperuricémie</i>		<i>Fréquent</i>	
Affections psychiatriques	<i>Confusion</i>			<i>Rare</i>
	<i>Dépression</i>			<i>Peu fréquent</i>
	<i>Insomnie</i>			<i>Peu fréquent</i>
	<i>Irritabilité</i>			<i>Peu fréquent</i>
	<i>Diminution de la libido</i>	<i>Peu fréquent</i>		
	<i>Modifications de l'humeur (y compris anxiété)</i>			<i>Peu fréquent</i>
Affections du système nerveux	<i>Sensations vertigineuses</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Fréquent</i>
	<i>Dysgueusie</i>			<i>Peu fréquent</i>
	<i>Céphalées</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Fréquent (en particulier en début de traitement)</i>
	<i>Hypertonie</i>			<i>Très rare</i>
	<i>Hypoesthésie</i>	<i>Peu fréquent</i>		<i>Peu fréquent</i>
	<i>Léthargie</i>	<i>Peu fréquent</i>		
	<i>Paresthésie</i>	<i>Peu fréquent</i>		<i>Peu fréquent</i>
	<i>Neuropathie périphérique</i>			<i>Très rare</i>
	<i>Sensations vertigineuses posturales</i>	<i>Peu fréquent</i>		
	<i>Troubles du sommeil</i>			<i>Peu fréquent</i>
	<i>Somnolence</i>			<i>Fréquent</i>
	<i>Syncope</i>	<i>Rare</i>		<i>Peu fréquent</i>
	<i>Tremblements</i>			<i>Peu fréquent</i>
Affections oculaires	<i>Troubles visuels (y compris diplopie)</i>			<i>Peu fréquent</i>
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<i>Acouphènes</i>			<i>Peu fréquent</i>
	<i>Vertiges</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	
Affections cardiaques	<i>Angine de poitrine</i>		<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent (y compris aggravation de l'angine de poitrine)</i>
	<i>Arythmies (y compris bradycardies, tachycardies ventriculaires et fibrillations auriculaires)</i>			<i>Très rare</i>
	<i>Infarctus du myocarde</i>			<i>Très rare</i>

	<i>Palpitations</i>	<i>Peu fréquent</i>		<i>Peu fréquent</i>
	<i>Tachycardie</i>	<i>Peu fréquent</i>		
Affections vasculaires	<i>Hypotension</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Rare</i>	<i>Peu fréquent</i>
	<i>Hypotension orthostatique</i>	<i>Peu fréquent</i>		
	<i>Bouffées congestives</i>	<i>Rare</i>		<i>Fréquent</i>
	<i>Vascularite</i>			<i>Très rare</i>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<i>Bronchite</i>		<i>Fréquent</i>	
	<i>Toux</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Très rare</i>
	<i>Dyspnée</i>	<i>Peu fréquent</i>		<i>Peu fréquent</i>
	<i>Pharyngite</i>		<i>Fréquent</i>	
	<i>Rhinite</i>		<i>Fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
Affections gastro-intestinales	<i>Douleurs abdominales</i>		<i>Fréquent</i>	<i>Fréquent</i>
	<i>Modification du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation)</i>			<i>Peu fréquent</i>
	<i>Constipation</i>	<i>Peu fréquent</i>		
	<i>Diarrhée</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	
	<i>Sécheresse de la bouche</i>	<i>Peu fréquent</i>		<i>Peu fréquent</i>
	<i>Dyspepsie</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
	<i>Gastrite</i>			<i>Très rare</i>
	<i>Gastroentérite</i>		<i>Fréquent</i>	
	<i>Hyperplasie gingivale</i>			<i>Très rare</i>
	<i>Nausées</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Fréquent</i>
	<i>Pancréatite</i>			<i>Très rare</i>
	<i>Douleurs épigastriques</i>	<i>Peu fréquent</i>		
	<i>Vomissements</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
	<i>Entéropathie (voir rubrique 4.4)</i>		<i>Très rare</i>	
	Affections hépatobiliaires	<i>Augmentation des enzymes hépatiques</i>		<i>Fréquent</i>
<i>Hépatite</i>				<i>Très rare</i>
<i>Jaunisse</i>				<i>Très rare</i>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Alopécie</i>			<i>Peu fréquent</i>
	<i>Œdème angioneurotique</i>		<i>Rare</i>	<i>Très rare</i>
	<i>Dermatite allergique</i>		<i>Peu fréquent</i>	
	<i>Erythème multiforme</i>			<i>Très rare</i>
	<i>Exanthème</i>		<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
	<i>Dermatite exfoliative</i>			<i>Très rare</i>
	<i>Hyperhidrose</i>			<i>Peu fréquent</i>
	<i>Photosensibilité</i>			<i>Très rare</i>
	<i>Prurit</i>		<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
	<i>Purpura</i>			<i>Peu fréquent</i>
	<i>Œdème de Quincke</i>			<i>Très rare</i>
	<i>Rash</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
	<i>Décoloration de la peau</i>			<i>Peu fréquent</i>
	<i>Syndrome de Stevens Johnson</i>			<i>Très rare</i>
<i>Urticaire</i>	<i>Rare</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Très rare</i>	
Affections musculo-squelettiques et	<i>Gonflement des chevilles</i>			<i>Fréquent</i>
	<i>Arthralgies</i>			<i>Peu fréquent</i>

systemiques	<i>Arthrite</i>		<i>Fréquent</i>	
	<i>Douleurs dorsales</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
	<i>Spasmes musculaires</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Rare</i>	<i>Peu fréquent</i>
	<i>Myalgies</i>		<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
	<i>Douleurs dans les extrémités</i>	<i>Peu fréquent</i>		
	<i>Douleurs osseuses</i>		<i>Fréquent</i>	
Affections du rein et des voies urinaires	<i>Insuffisance rénale aiguë</i>		<i>Rare</i>	
	<i>Hématurie</i>		<i>Fréquent</i>	
	<i>Fréquence mictionnelle accrue</i>			<i>Peu fréquent</i>
	<i>Troubles de la miction</i>			<i>Peu fréquent</i>
	<i>Nycturie</i>			<i>Peu fréquent</i>
	<i>Pollakiurie</i>	<i>Peu fréquent</i>		
	<i>Insuffisance rénale</i>		<i>Rare</i>	
	<i>Infection des voies urinaires</i>		<i>Fréquent</i>	
Affections des organes de reproduction et du sein	<i>Dysfonctionnement érectile/impuissance</i>	<i>Peu fréquent</i>		<i>Peu fréquent</i>
	<i>Gynécomastie</i>			<i>Peu fréquent</i>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Asthénie</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
	<i>Douleurs thoraciques</i>		<i>Fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
	<i>Œdème de la face</i>	<i>Rare</i>	<i>Peu fréquent</i>	
	<i>Fatigue</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Fréquent</i>
	<i>Syndrome grippal</i>		<i>Fréquent</i>	
	<i>Léthargie</i>		<i>Rare</i>	
	<i>Malaise</i>		<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
	<i>Œdème</i>	<i>Fréquent</i>		<i>Fréquent</i>
	<i>Douleurs</i>		<i>Fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
	<i>Œdème périphérique</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	
	<i>Œdème prenant le godet</i>	<i>Fréquent</i>		
Investigations	<i>Hypercréatininémie</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Rare</i>	
	<i>Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine</i>		<i>Fréquent</i>	
	<i>Hypokaliémie</i>	<i>Peu fréquent</i>		
	<i>Augmentation de l'urée sanguine</i>		<i>Fréquent</i>	
	<i>Hyperuricémie</i>	<i>Peu fréquent</i>		
	<i>Augmentation des gamma-GT</i>	<i>Peu fréquent</i>		
	<i>Perte de poids</i>			<i>Peu fréquent</i>
	<i>Prise de poids</i>			<i>Peu fréquent</i>

Des cas isolés de rhabdomyolyse ont été rapportés avec des associations comportant des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Des cas isolés de syndrome extrapyramidal ont été rapportés chez les patients traités avec de l'amlopidine.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet: www.ansm.sante.fr.

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'AXELER40 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 événement 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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Non modifié

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 RENOUVELLEMENT 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 THERMOUSOUEDES

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

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que AXELER 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé et dans quels 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

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

Non modifié

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Avertissements et précautions.

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre 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

Non modifié

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 ?

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

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

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

Informations réservées aux professionnels de santé

Non modifié

Autres

Non modifié