

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

Adultes

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

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

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

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

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

Sujets âgés (65 ans et plus)

Dans la plupart des cas, aucune adaptation posologique de la dose recommandée n'est nécessaire chez les sujets âgés mais toute augmentation de la posologie doit être effectuée avec précaution (voir rubriques 4.4 et 5.2). Si une augmentation jusqu'à la posologie maximale de 40 mg d'olmésartan médoxomil par jour s'avère nécessaire, la pression artérielle doit être étroitement surveillée.

Insuffisance rénale

Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 20 et 60 ml/min), la posologie maximale d'olmésartan médoxomil est de 20 mg par jour en une prise, compte tenu de l'expérience limitée des plus forts dosages dans ce groupe de patients. Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min), l'utilisation d'AXELER est déconseillée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, il est conseillé de surveiller les taux de potassium et de créatinine.

Insuffisance hépatique

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

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, la posologie initiale recommandée d'olmésartan médoxomil est de 10 mg par jour en une prise et la posologie maximale est de 20 mg par jour en une prise.

Une surveillance étroite de la pression artérielle et de la fonction rénale est recommandée chez les patients insuffisants hépatiques déjà traités par des diurétiques et/ou par d'autres antihypertenseurs. Il n'y a pas d'expérience de l'utilisation d'olmésartan médoxomil chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

Comme pour tout antagoniste calcique, la demi-vie de l'amlodipine est prolongée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique et les recommandations posologiques n'ont pas été établies. Par conséquent, AXELER doit être administré avec précaution chez ces patients. Les propriétés pharmacocinétiques de l'amlodipine n'ont pas été étudiées en cas d'insuffisance hépatique sévère. L'amlodipine doit être débutée à la dose la plus faible et augmentée lentement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. L'utilisation d'AXELER chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'AXELER chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration:

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

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 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 inhibiteurs calciques, comme l'amlodipine dans AXELER, doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, car ils peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires futurs et la mortalité. 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 œdèmes pulmonaires était supérieure dans le groupe de patients traités par l'amlodipine par rapport au groupe placebo (voir rubrique 5.1).

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.

Patients âgés

Chez les patients 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

Associations déconseillées

+ **Médicaments modifiant la kaliémie**

L'administration concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium sérique (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.

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

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

Grossesse (voir rubrique 4.3)

Il n'y a pas de données concernant l'utilisation d'AXELER chez la femme enceinte. Les études de toxicité sur la reproduction chez l'animal n'ont pas été réalisées avec AXELER.

Olmésartan médoxomil (principe actif d'AXELER)

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

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

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

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

Amlodipine (principe actif d'AXELER)

Les données disponibles sur un nombre limité de grossesses exposées à l'amlodipine ou à d'autres inhibiteurs calciques n'indiquent aucun effet indésirable sur la santé du fœtus. Cependant, il existe un risque d'accouchement prolongé.

Par conséquent, AXELER est déconseillé au 1^{er} trimestre de la grossesse et contre-indiqué aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

L'olmésartan est excrété dans le lait des rates allaitantes. Cependant, l'excrétion de l'olmésartan dans le lait maternel n'est pas connue. Il n'y a pas de données concernant l'excrétion de l'amlodipine dans le lait maternel. Des antagonistes des canaux calciques similaires de type dihydropyridines sont excrétés dans le lait maternel. En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de l'olmésartan et de l'amlodipine au cours de l'allaitement, AXELER est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

Fécondité

Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fécondité. Dans une étude menée chez le rat, des effets indésirables ont été détectés sur la fertilité des mâles (voir rubrique 5.3).

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

AXELER peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La possibilité de survenue occasionnelle de sensations vertigineuses, de céphalées, de nausées ou de fatigue lors du traitement antihypertenseur, pouvant diminuer l'aptitude à réagir, doit être prise en compte. La prudence est recommandée en particulier au début du traitement.

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/ amlodipine	Olmésartan médoxomil	Amlodipine
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucocytopénie			Très rare
	Thrombocytopénie		Peu fréquent	Très rare
Affections du système immunitaire	Réaction allergique/ Hypersensibilité au produit	Rare		Très rare
	Réaction anaphylactique		Peu fréquent	

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

Affections vasculaires	Hypotension	Peu fréquent	Rare	Peu fréquent
	Hypotension orthostatique	Peu fréquent		
	Bouffées congestives	Rare		Fréquent
	Vascularite			Très rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchite		Fréquent	
	Toux	Peu fréquent	Fréquent	Très rare
	Dyspnée	Peu fréquent		Peu fréquent
	Pharyngite		Fréquent	
	Rhinite		Fréquent	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales		Fréquent	Fréquent
	Modification du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation)			Peu fréquent
	Constipation	Peu fréquent		
	Diarrhée	Peu fréquent	Fréquent	
	Sécheresse de la bouche	Peu fréquent		Peu fréquent
	Dyspepsie	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
	Gastrite			Très rare
	Gastroentérite		Fréquent	
	Hyperplasie gingivale			Très rare
	Nausées	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
	Pancréatite			Très rare
	Douleurs épigastriques	Peu fréquent		
	Vomissements	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires	Augmentation des enzymes hépatiques		Fréquent	Très rare (associée la plupart du temps à une cholestase)
	Hépatite			Très rare
	Jaunisse			Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie			Peu fréquent
	Œdème angioneurotique		Rare	Très rare
	Dermatite allergique		Peu fréquent	
	Erythème multiforme			Très rare
	Exanthème		Peu fréquent	Peu fréquent
	Dermatite exfoliative			Très rare
	Hyperhidrose			Peu fréquent
	Photosensibilité			Très rare
	Prurit		Peu fréquent	Peu fréquent
	Purpura			Peu fréquent
	Œdème de Quincke			Très rare

	Rash	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
	Décoloration de la peau			Peu fréquent
	Syndrome de Stevens Johnson			Très rare
	Urticaire	Rare	Peu fréquent	Très rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Gonflement des chevilles			Fréquent
	Arthralgies			Peu fréquent
	Arthrite		Fréquent	
	Douleurs dorsales	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
	Spasmes musculaires	Peu fréquent	Rare	Peu fréquent
	Myalgies		Peu fréquent	Peu fréquent
	Douleurs dans les extrémités	Peu fréquent		
	Douleurs osseuses		Fréquent	
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale aiguë		Rare	
	Hématurie		Fréquent	
	Fréquence mictionnelle accrue			Peu fréquent
	Troubles de la miction			Peu fréquent
	Nycturie			Peu fréquent
	Pollakiurie	Peu fréquent		
	Insuffisance rénale		Rare	
	Infection des voies urinaires		Fréquent	
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonctionnement érectile/impuissance	Peu fréquent		Peu fréquent
	Gynécomastie			Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
	Douleurs thoraciques		Fréquent	Peu fréquent
	Œdème de la face	Rare	Peu fréquent	
	Fatigue	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Syndrome grippal		Fréquent	
	Léthargie		Rare	
	Malaise		Peu fréquent	Peu fréquent
	Œdème	Fréquent		Fréquent
	Douleurs		Fréquent	Peu fréquent
	Œdème périphérique	Fréquent	Fréquent	
	Œdème prenant le godet	Fréquent		

Investigations	Hypercréatininémie	Peu fréquent	Rare	
	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine		Fréquent	
	Hypokaliémie	Peu fréquent		
	Augmentation de l'urée sanguine		Fréquent	
	Hyperuricémie	Peu fréquent		
	Augmentation des gamma-GT	Peu fréquent		
	Perte de poids			Peu fréquent
	Prise de poids			Peu fréquent

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'amlodipine.

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 l'angiotensine II de type 1 (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.

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.

Étude 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*, Étude 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

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).

Métabolisme et élimination

La clairance plasmatique totale de 1,3 l/h (C_v 19 %) est relativement lente par rapport au flux sanguin hépatique (90 l/h). Après administration orale unique d'olmésartan médoxomil radiomarqué ^{14}C , 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.

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.

Métabolisme 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

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 patients âgés et chez les patients 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 patients 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 patients 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

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

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

Olmésartan médoxomil (principe actif d'AXELER)

Les études de toxicité chronique chez le rat et le chien ont montré que les effets de l'olmésartan médoxomil sont identiques à ceux observés avec les autres antagonistes des récepteurs AT_1 et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion: augmentation du taux d'urée sanguine et de la créatinine; diminution de la masse cardiaque; diminution des cellules de la lignée rouge sanguine (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite); signes histologiques d'atteinte rénale (altérations régénératrices de l'épithélium rénal, épaissement de la membrane basale, dilatation des tubules). Ces effets indésirables provoqués par l'effet pharmacologique de l'olmésartan médoxomil sont également survenus au cours des essais précliniques avec d'autres antagonistes des récepteurs AT_1 et avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et peuvent être atténués

par l'administration orale simultanée de chlorure de sodium. Dans ces deux espèces, une augmentation de l'activité rénine plasmatique et une hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires rénales ont été observées. Ces modifications, caractéristiques d'un effet de classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des autres antagonistes des récepteurs AT₁, ne semblent pas avoir d'incidence clinique.

Comme pour les autres antagonistes des récepteurs AT₁, des cultures cellulaires réalisées *in vitro* montrent que l'olmésartan augmente l'incidence des cassures chromosomiques. Aucun effet significatif n'a été observé *in vivo* à des doses orales très élevées allant jusqu'à 2000 mg/kg d'olmésartan. Les données de génotoxicité suggèrent que l'olmésartan n'a pas de potentiel génotoxique dans les conditions d'utilisation thérapeutique.

Aucun potentiel cancérigène n'a été mis en évidence chez le rat (étude de 2 ans) ni chez la souris (étude de 6 mois chez des souris transgéniques).

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

Amlodipine (principe actif d'AXELER)

Reprotoxicité :

Les études de reprotoxicité chez le rat et la souris ont montré un retard de la mise bas, une durée prolongée du travail et une diminution de la survie de la descendance à des doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base en mg/kg.

Altération de la fécondité :

Il n'a été observé aucun effet sur la fécondité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m²). Dans une autre étude menée chez le rat dans laquelle les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme basé en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone et ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatozoïdes matures et de cellules de Sertoli.

Pouvoirs cancérigène et mutagène :

Des rats et des souris traités par l'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0,5 ; 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, n'ont montré aucun signes de cancérogénéité. La dose maximale (pour la souris similaire et pour les rats deux fois* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m²) a été proche de la dose maximale tolérée pour la souris mais non pour le rat.

Des études de mutagénéité n'ont révélé aucun effet lié au médicament que ce soit au niveau génique ou chromosomique.

*Sur la base d'un patient pesant 50 kg.

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 MARCHÉ

Non modifié

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

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 THERMOUSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

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

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 (hypersensible) 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 AXELER. 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 de graves problèmes hépatiques, si votre sécrétion de bile est altérée ou si le drainage de la bile par la 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

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

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

- Problèmes rénaux ou greffe de rein.
- Maladie du foie.
- Insuffisance cardiaque ou problèmes avec vos valves cardiaques ou 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).

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

AXELER est déconseillé chez les enfants et 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

Prise d'autres médicaments

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

- **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.
- **Autres médicaments diminuant la pression artérielle**, dont l'utilisation peut augmenter l'effet d'AXELER.
- **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.

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

Interactions avec les aliments et les boissons

Aliments et boissons

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

Le jus de pamplemousse et le pamplemousse ne doivent pas être consommés par les personnes traitées par AXELER. Cela est dû au fait que le pamplemousse et le jus de pamplemousse peuvent entraîner une augmentation des concentrations sanguines du principe actif, l'amlodipine, qui peut causer une augmentation imprévisible de l'effet antihypertenseur d'AXELER.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Non modifié

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

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

Grossesse

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre AXELER avant d'être enceinte ou dès que vous apprendrez que vous êtes enceinte. Il vous recommandera de prendre un autre médicament à la place d'AXELER. AXELER est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être pris après plus de 3 mois de grossesse car cela pourrait nuire gravement à votre enfant.

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

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou si vous êtes sur le point de commencer à allaiter. AXELER est déconseillé chez les femmes qui allaitent, votre médecin peut choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter, en particulier si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

Sportifs

Non modifié.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Liste des excipients à effet notoire

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

Posologie

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

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

Mode d'administration

Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture. Avalez le comprimé avec un liquide (comme un verre d'eau). Le comprimé ne doit pas être mâché. Ne le prenez pas avec du jus de pamplemousse. Si possible, prenez votre dose quotidienne à la même heure chaque jour, par exemple à l'heure du petit-déjeuner.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus d'AXELER 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé que vous n'auriez dû :

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

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

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

Si vous oubliez de prendre AXELER 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé :

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

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez de prendre AXELER 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé :

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

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

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