

## MENTIONS LEGALES COMMUNES COMPLETES AXELER 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg

**DENOMINATION DU MEDICAMENT** •AXELER 20 mg/5 mg, comprimé pelliculé •AXELER 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé •AXELER 40 mg/10 mg, comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** •AXELER 20 mg/5 mg : olméstartan médoxomil : 20,00 mg ; amlodipine : 5,00 mg ; sous forme de bésilate d'amlodipine : 6,944 mg. •AXELER 40 mg/5 mg : olméstartan médoxomil : 40,00 mg ; amlodipine : 5,00 mg ; sous forme de bésilate d'amlodipine : 6,944 mg. •AXELER 40 mg/10 mg : olméstartan médoxomil : 40,00 mg ; amlodipine : 10 mg ; sous forme de bésilate d'amlodipine : 13,888 mg. Pour un comprimé pelliculé. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ». **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. AXELER 20 mg/5 mg Comprimé pelliculé blanc, rond, marqué d'un « C73 » sur l'une des faces. AXELER 40 mg/5 mg Comprimé pelliculé crème, rond, marqué d'un « C75 » sur l'une des faces. AXELER 40 mg/10 mg Comprimé pelliculé rouge-brunâtre, rond, marqué d'un « C77 » sur l'une des faces. **DONNEES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. AXELER est indiqué chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olméstartan médoxomil ou l'amlodipine en monothérapie (voir rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Propriétés pharmacodynamiques »). **Posologie et mode d'administration** CTJ : 0,79 € en boîte de 30 cp et 0,74 € en boîte de 90 cp. **Adultes** La posologie recommandée d'AXELER est d'un comprimé par jour. AXELER 20 mg/5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 20 mg d'olméstartan médoxomil ou 5 mg d'amlodipine seuls, 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, AXELER 40 mg/10 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par AXELER 40 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'olméstartan 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacocinétiques »). Si une augmentation jusqu'à la posologie maximale de 40 mg d'olméstartan 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'olméstartan 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacocinétiques »). 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacocinétiques »). Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, la posologie initiale recommandée d'olméstartan 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'olméstartan 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 « Contre-indications »). **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. **Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives, aux dihydropyridines ou à l'un des excipients (voir rubrique « Liste des excipients »). 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Grossesse et allaitement »). Insuffisance hépatique sévère et obstruction des voies biliaires (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »). En raison de la présence d'amlodipine, AXELER est également contre-indiqué chez les patients présentant : une hypotension sévère, un choc (y compris un choc cardiogénique), une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple une sténose aortique de haut grade), une insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus du myocarde en phase aiguë. **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 de 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 « Posologie et mode d'administration » et « Propriétés pharmacocinétiques »). 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'olméstartan médoxomil est augmentée chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »). 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'olméstartan médoxomil ne doit pas dépasser 20 mg (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »). 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 « Contre-indications »). **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 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). 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 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). **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 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 « Propriétés pharmacodynamiques »). **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 « Propriétés pharmacocinétiques »). **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 « Contre-indications » et « Grossesse et allaitement »). **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. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** **Interactions potentielles liées à AXELER** **Association 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 élévation de la kaliémie (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Si cette association s'avère nécessaire, une surveillance stricte de la lithiémie est recommandée. **Association 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 eu 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'amlopipine par jour. • **Grossesse et allaitement** **Grossesse** (voir rubrique « Contre-indications ») 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<sup>er</sup> trimestre de la grossesse (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).** L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est contre-indiquée aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse (voir rubriques « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1<sup>er</sup> 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 ARAI au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARAI 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 ARAI doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté. L'exposition aux ARAI au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (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 « Données de sécurité préclinique »). En cas d'exposition à partir du 2<sup>ème</sup> 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 nouveaux-nés de mère traitée par ARAI doivent être surveillés sur le plan tensionnel en raison du risque d'hypotension, (voir rubriques « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Amlodipine (principe actif d'AXELER)** Les données disponibles sur un nombre limité de grossesses exposées à l'amlopipine 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<sup>er</sup> trimestre de la grossesse et contre-indiqué aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse (voir rubriques « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **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'amlopipine 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'amlopipine au cours de l'allaitement, AXELER est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil 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'amlopipine sur la fécondité. Dans une étude menée chez le rat, des effets indésirables ont été détectés sur la fertilité des mâles (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »). **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. **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 résumés ci-après, de même que les effets indésirables rapportés avec l'un des composants, l'olmésartan médoxomil et l'amlopipine, 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). **Affections hématologiques et du système lymphatique** : **Olmésartan médoxomil** : *Peu fréquent* : Thrombocytopénie ; **Amlodipine** : *Très rare* : Thrombocytopénie, Leucocytopénie. **Affections du système immunitaire** : **Association olmésartan médoxomil/ amlodipine** : *Rare* : Réaction allergique/ Hypersensibilité au produit ; **Olmésartan médoxomil** : *Peu fréquent* : Réaction anaphylactique ; **Amlodipine** : *Très rare* : Réaction allergique/ Hypersensibilité au produit. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : **Association olmésartan médoxomil/ amlodipine** : *Peu fréquent* : Hyperkaliémie ; **Olmésartan médoxomil** : *Fréquent* : Hypertriglycéridémie, Hyperuricémie ; *Rare* : Hyperkaliémie ; **Amlodipine** : *Très rare* : Hyperglycémie. **Affections psychiatriques** : **Association olmésartan médoxomil/ amlodipine** : *Peu fréquent* : Diminution de la libido ; **Amlodipine** : *Peu fréquent* : Dépression, Insomnie, Irritabilité, Modifications de l'humeur (y compris anxiété) ; *Rare* : Confusion. **Affections du système nerveux** : **Association olmésartan médoxomil/ amlodipine** : *Fréquent* : Sensations vertigineuses, Céphalées ; *Peu fréquent* : Hypoesthésie, Léthargie, Paresthésie, Sensations vertigineuses posturales ; *Rare* : Syncope ; **Olmésartan médoxomil** : *Fréquent* : Sensations vertigineuses, Céphalées ; **Amlodipine** : *Fréquent* : Céphalées (*en particulier en début de traitement*), Sensations vertigineuses, Somnolence ; *Peu fréquent* : Dysgueusie, Hypoesthésie, Paresthésie, Troubles du sommeil, Syncope, Tremblements ; *Très rare* : Hypertonie, Neuropathie périphérique. **Affections oculaires** : **Amlodipine** : *Peu fréquent* : Troubles visuels (y compris diplopie). **Affections de l'oreille et du labyrinthe** : **Association olmésartan médoxomil/ amlodipine** : *Peu fréquent* : Vertiges ; **Olmésartan médoxomil** : *Peu fréquent* : Vertiges ; **Amlodipine** : *Peu fréquent* : Acouphènes. **Affections cardiaques** : **Association olmésartan médoxomil/ amlodipine** : *Peu fréquent* : Palpitations, Tachycardie ; **Olmésartan médoxomil** : *Peu fréquent* : Angine de poitrine ; **Amlodipine** : *Peu fréquent* : Angine de poitrine (y compris aggravation de l'angine de poitrine), Palpitations ; *Très rare* : Arythmies (y compris bradycardies, tachycardies ventriculaires et fibrillations auriculaires), Infarctus du myocarde. **Affections vasculaires** : **Association olmésartan médoxomil/ amlodipine** : *Peu fréquent* : Hypotension, Hypotension orthostatique, *Rare* : Bouffées congestives ; **Olmésartan médoxomil** : *Rare* : Hypotension ; **Amlodipine** : *Fréquent* : Bouffées congestives ; *Peu fréquent* : Hypotension ; *Très rare* : Vascularite. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : **Association olmésartan médoxomil/ amlodipine** : *Peu fréquent* : Toux, Dyspnée ; **Olmésartan médoxomil** : *Fréquent* : Bronchite, Toux, Pharyngite, Rhinite ; **Amlodipine** : *Peu fréquent* : Dyspnée, Rhinite ; *Très rare* : Toux. **Affections gastro-intestinales** : **Association olmésartan médoxomil/ amlodipine** : *Peu fréquent* : Constipation, Diarrhée, Sécheresse de la bouche, Dyspepsie, Nausées, Douleurs épigastriques, Vomissements ; **Olmésartan médoxomil** : *Fréquent* : Douleurs abdominales, Diarrhée, Dyspepsie, Gastroentérite, Nausées ; *Peu fréquent* : Vomissements ; **Amlodipine** : *Fréquent* : Douleurs abdominales, Nausées ; *Peu fréquent* : Modification du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation), Sécheresse de la bouche, Dyspepsie, Vomissements ; *Très rare* : Gastrite, Hyperplasie gingivale, Pancréatite. **Affections hépatobiliaires** : **Olmésartan médoxomil** : *Fréquent* : Augmentation des enzymes hépatiques ; **Amlodipine** : *Très rare* : Augmentation des enzymes hépatiques (associée la plupart du temps à une cholestase), Hépatite, Jaunisse. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : **Association olmésartan médoxomil/ amlodipine** : *Peu fréquent* : Rash ; *Rare* : Urticaire ; **Olmésartan médoxomil** : *Peu fréquent* : Dermateite allergique, Exanthème, Prurit, Rash, Urticaire ; *Rare* : Œdème angioneurotique ; **Amlodipine** : *Peu fréquent* : Alopécie, Exanthème, Hyperhidrose, Prurit, Purpura, Rash, Décoloration de la peau ; *Très rare* : Œdème angioneurotique, Erythème multiforme, Dermateite exfoliative, Photosensibilité, Œdème de Quincke, Syndrome de Stevens Johnson, Urticaire. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : **Association olmésartan médoxomil/ amlodipine** : *Peu fréquent* : Douleurs dorsales, Spasmes musculaires, Douleurs dans les extrémités ; **Olmésartan médoxomil** : *Fréquent* : Arthrite, Douleurs dorsales,

Douleurs osseuses ; *Peu fréquent* : Myalgies ; *Rare* : Spasmes musculaires ; **Amlodipine** : *Fréquent* : Gonflement des chevilles ; *Peu fréquent* : Arthralgies, Douleurs dorsales, Spasmes musculaires, Myalgies. **Affections du rein et des voies urinaires** : **Association olméstartan médoxomil/ amlodipine** : *Peu fréquent* : Pollakiurie ; **Olmésartan médoxomil** : *Fréquent* : Hématurie, Infection des voies urinaires ; *Rare* : Insuffisance rénale aiguë, Insuffisance rénale ; **Amlodipine** : *Peu fréquent* : Fréquence mictionnelle accrue, Troubles de la miction, Nycturie. **Affections des organes de reproduction et du sein** : **Association olméstartan médoxomil/ amlodipine** : *Peu fréquent* : Dysfonctionnement érectile/impuissance ; **Amlodipine** : *Peu fréquent* : Dysfonctionnement érectile/impuissance, Gynécomastie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : **Association olméstartan médoxomil/ amlodipine** : *Fréquent* : Fatigue, Œdème, Œdème périphérique, Œdème prenant le godet ; *Peu fréquent* : Asthénie ; *Rare* : Œdème de la face ; **Olmésartan médoxomil** : *Fréquent* : Douleurs thoraciques, Fatigue, Syndrome grippal, Douleurs, Œdème périphérique ; *Peu fréquent* : Asthénie, Œdème de la face, Malaise ; *Rare* : Léthargie ; **Amlodipine** : *Fréquent* : Fatigue, Œdème ; *Peu fréquent* : Asthénie, Douleurs thoraciques, Malaise, Douleurs. **Investigations** : **Association olméstartan médoxomil/ amlodipine** : *Peu fréquent* : Hypercréatinémie, Hypokaliémie, Hyperuricémie, Augmentation des gamma-GT ; **Olmésartan médoxomil** : *Fréquent* : Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, Augmentation de l'urée sanguine ; *Rare* : Hypercréatinémie ; **Amlodipine** : *Peu fréquent* : Perte de poids, Prise de poids. 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. **Déclaration des effets indésirables présumés** : Signaler les effets indésirables présumés est un moyen important de recueillir davantage d'informations pour surveiller en permanence la balance bénéfices-risques du médicament. Tout effet indésirable présumé doit être signalé en complétant le formulaire de pharmacovigilance (Cerfa N°10011\*02) et le transmettre à votre centre régional de pharmacovigilance par courrier postal ou par courrier électronique. **Surdosage Symptômes** : Il n'y a pas de données concernant le surdosage avec AXELER. Les effets les plus probables liés au surdosage en olméstartan médoxomil sont une hypotension et une tachycardie ; une bradycardie peut survenir en cas de stimulation parasympathique (vagale). Un surdosage en amlodipine pourrait entraîner une importante vasodilatation périphérique avec une hypotension prononcée et, peut-être, une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique prononcée et éventuellement prolongée pouvant aller jusqu'à un choc fatal a été rapportée. **Traitement** : En cas d'ingestion récente, un lavage gastrique peut être envisagé. L'administration de charbon activé à des sujets sains, immédiatement après l'ingestion d'amlodipine ou dans les 2 heures qui ont suivi, a diminué de manière significative l'absorption de l'amlodipine. En cas d'hypotension cliniquement significative due à un surdosage avec AXELER, il faut instituer un suivi actif du système cardiovasculaire, avec une surveillance étroite de la fonction cardiaque et pulmonaire, surélever les extrémités et contrôler la volémie et la diurèse. Un vasoconstricteur peut être utilisé pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à condition qu'il n'y ait pas de contre-indication à son utilisation. Le gluconate de calcium administré par voie intraveineuse peut être utile pour inverser les effets du blocage des canaux calciques. Puisque l'amlodipine se fixe fortement aux protéines plasmatiques, il est peu probable que l'amlodipine puisse être éliminée par hémodialyse. Aucune donnée n'est disponible quant à l'élimination de l'olméstartan par dialyse. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 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'olméstartan 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/-19mmHg (association à 40 mg/10 mg). AXELER 40 mg/5 mg a entraîné une réduction supplémentaire de la pression artérielle systolique/diastolique en position assise de 2,5/1,7 mmHg par rapport à AXELER 20 mg/5 mg. De même, AXELER 40 mg/10 mg a entraîné une réduction supplémentaire de la pression artérielle systolique/diastolique en position assise de 4,7/3,5 mmHg par rapport à AXELER 40 mg/5 mg. La proportion de patients atteignant les valeurs cibles de pressions artérielles systolique et diastolique (< 140/90 mmHg chez les patients non diabétiques et < 130/80 mmHg chez les patients diabétiques) a été respectivement de 42,5%, 51,0% et 49,1% pour AXELER 20 mg/5 mg, pour AXELER 40 mg/5 mg et pour AXELER 40 mg/10 mg. La majeure partie de l'effet antihypertenseur d'AXELER a généralement été obtenue dans les 2 premières semaines du traitement. Un deuxième essai en double aveugle, randomisé, contrôlé *versus* placebo, a évalué l'efficacité de l'ajout d'amlodipine chez des patients d'origine caucasienne dont la pression artérielle était insuffisamment contrôlée par olméstartan médoxomil 20mg en monothérapie pendant 8 semaines. Chez les patients qui ont continué à recevoir 20 mg d'olméstartan 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'olméstartan médoxomil 20 mg seul. Un essai supplémentaire a évalué l'addition de différentes doses d'olméstartan 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'olméstartan médoxomil 20 mg a entraîné une réduction de la pression artérielle systolique/diastolique de -15,3/-9,3 mmHg et l'addition d'olméstartan 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'olméstartan 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'olméstartan médoxomil, composant d'AXELER, est un antagoniste sélectif des récepteurs de l'angiotensine II de type 1 (AT<sub>1</sub>). L'olméstartan médoxomil est rapidement transformé en métabolite pharmacologiquement actif, l'olméstartan. 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'olméstartan bloque les effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II et ceux liés à la sécrétion de l'aldostérone en bloquant sa fixation sur les récepteurs AT<sub>1</sub> présents au niveau des tissus tels que les muscles lisses vasculaires et les glandes surrénales. L'effet de l'olméstartan est indépendant de l'origine ou de la voie de

synthèse de l'angiotensine II. L'antagonisme sélectif des récepteurs de l'angiotensine II (AT<sub>1</sub>) 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. *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, 33357 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. **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<sub>max</sub>) 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 clinique significative entre l'olmésartan médoxomil et la warfarine. La fixation d'olmésartan aux cellules sanguines est négligeable. Après administration par voie intraveineuse, le volume de distribution moyen est faible (16 - 29 l). **Métabolisme et élimination** La clairance plasmatique totale de 1,3 l/h (C<sub>v</sub> 19 %) est relativement lente par rapport au flux sanguin hépatique (90 l/h). Après administration orale unique d'olmésartan médoxomil radiomarqué (<sup>14</sup>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 « Contre-indications »). 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 0,5-0,7l/h ; et est indépendante de la dose.

**Amlodipine (principe actif de 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 ( $\geq 75$  ans) par rapport aux sujets plus jeunes (voir rubrique « posologie et mode d'administration »). 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

**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 « Posologie et mode d'administration » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). 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 Cmax 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 « Posologie et mode d'administration » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). 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 « Posologie et mode d'administration » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

**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<sub>1</sub> 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, hématoците) ; 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<sub>1</sub> 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 AT<sub>1</sub>, ne semblent pas avoir d'incidence clinique. Comme pour les autres antagonistes des récepteurs AT<sub>1</sub> 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 péylique du rein ont été observées en fin de grossesse et pendant l'allaitement. Comme les autres antihypertenseurs, la toxicité est plus élevée chez la lapine que chez la rate gestante ; cependant, aucun signe de foetotoxicité n'a été observé.

**Amlodipine (principe actif d'AXELER) : 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/m<sup>2</sup>). 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 doses quotidiennes de 0,5 ; 1,25 et 2,5 mg/kg/jour n'ont montré aucun signe 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/m<sup>2</sup>) a été proche de la dose maximale tolérée chez 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. **DONNEES PHARMACEUTIQUES**  
**Liste des excipients Communs aux 3 dosages : Comprimé nu :** Amidon de maïs pré-gélatinisé Cellulose microcristalline silicifiée (cellulose microcristalline avec silice colloïdale anhydre) Croscarmellose sodique Stéarate de magnésium  
**Pelliculage :** Alcool polyvinylique Macrogol 3350 Talc Dioxyde de titane (E171) **spécifiques à AXELER 40 mg/5 mg :** oxyde de fer jaune (E172) **Spécifiques à AXELER 40 mg/ 10 mg :** Oxyde de fer jaune (E172) et oxyde de fer rouge (E172) **Durée de conservation 5 ans Précautions particulières de conservation** Pas de précautions particulières de conservation. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** 14, 28, 30, 56, 90, 98, 10 x 28 et 10 x 30 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Polyamide / Aluminium / PVC / Aluminium) 10, 50 et 500 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées individuelles (Polyamide/ Aluminium / PVC / Aluminium) Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **Précautions particulières d'élimination et de manipulation** Pas d'exigences particulières. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** LABORATOIRES MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG SA 1, Avenue de la Gare 1611 Luxembourg LUXEMBOURG **EXPLOITANT DE L'AMM** MENARINI FRANCE 1/7, rue du Jura Zone Silic – Wissous, 94150 RUNGIS **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Comprimés sous plaquettes thermoformées (Polyamide / PVC / Aluminium) **Boîtes de 30 :** AXELER 20 mg /5 mg 388 538-7 ou 34009 388 538 7 2, AXELER 40 mg/5 mg 388 544-7 ou 34009 388 544 7 3, AXELER 40mg/10 mg 388 541-8 ou 34009 388 541 8 3. **Boîtes de 50 :** AXELER 20 mg/5 mg 573 840-8 ou 34009 573 840 8 1, AXELER 40 mg/5 mg 573 837-7 ou 34009 573 837 7 0, AXELER 40 mg/10 mg 573 838-3 ou 34009 573 838 3 1 **Boîtes de 90 :** AXELER 20 mg /5 mg 388 540-1 ou 34009 388 540 1 5, AXELER 40 mg/5 mg 388 547-6 ou 34009 388 547 6 3, AXELER 40mg/10 mg 388 543-0 ou 34009 388 543 0 5 **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** 3/10/2008 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 28/05/2013 V1A **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. Liste I. Coll. et Remb.Sec.Soc. 65%. **PRIX** Boîtes de 30 cp : 23,74 €. Boîtes de 90 cp: 66,87€.

*Les informations recueillies font l'objet de traitements informatiques destinés aux laboratoires MENARINI, pour l'activité de la visite médicale et pour répondre aux obligations légales de transparence et de publication des liens des entreprises. Conformément à la loi 78-17 modifiée par la loi 2004-801, vous pouvez exercer à tout moment votre droit d'accès et de rectification des données vous concernant auprès de MENARINI France 1 rue du Jura – BP 40528 - 94633 RUNGIS Cedex. Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement destiné à l'activité de visite médicale, portant sur des données vous concernant.*

*Vous souhaitez nous faire part de votre avis sur la qualité de l'information médicale délivrée par nos équipes de visiteurs médicaux, les laboratoires MENARINI sont à l'écoute de vos commentaires ou remarques et mettent à votre disposition une adresse email : qualiteVM@menarini.fr*

Sous Licence Daiichi Sankyo Europe GmbH.