

DENOMINATION DU MEDICAMENT : ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé - ALTEISDUO 20 mg/25 mg, comprimé pelliculé. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : ALTEIS DUO 20 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé : olmésartan médoxomil : 20,00 mg / Hydrochlorothiazide 12,5 mg pour un comprimé pelliculé. ALTEIS DUO 20 mg/25 mg, comprimé pelliculé : olmésartan médoxomil : 20,00 mg / Hydrochlorothiazide : 25,00 mg pour un comprimé pelliculé. Pour les excipients, voir liste des excipients. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé. ALTEIS DUO 20 mg/12,5 mg : comprimé pelliculé, jaune-orangé, rond, marqué d'un « C22 » sur l'une des faces ALTEIS DUO 20 mg/25 mg : comprimé pelliculé, rose, rond, marqué d'un « C24 » sur l'une des faces. **DONNEES CLINIQUES :**

Indications thérapeutiques : Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. ALTEIS DUO est une association fixe indiquée chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par olmésartan médoxomil seul. **Posologie et mode d'administration :** CTJ : 0,81 € en boîte de 30 cp et 0,73 € en boîte de 90 cp. **Adultes :** ALTEIS DUO ne doit pas être utilisé en traitement de première intention mais doit être utilisé chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 20 mg d'olmésartan médoxomil seul. ALTEIS DUO sera administré en une prise par jour, pendant ou en dehors des repas. Le passage d'une monothérapie par 20 mg d'olmésartan médoxomil à cette association fixe peut être envisagée en fonction de la situation clinique, en tenant compte du fait que l'action antihypertensive de l'olmésartan médoxomil atteint son maximum après 8 semaines de traitement environ (voir Propriétés pharmacodynamiques). L'adaptation progressive des doses de chaque composant pris individuellement est recommandée : ALTEIS DUO 20 mg/12,5 mg peut être administré chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil en monothérapie à la dose optimale de 20 mg, ALTEIS DUO 20 mg/25 mg peut être administré chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil 20 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg. Une dose maximale journalière de 20 mg d'olmésartan médoxomil en association à 25 mg d'hydrochlorothiazide ne doit pas être dépassée. **Sujet âgé :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé. **Insuffisance rénale :** En cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min), une surveillance périodique de la fonction rénale est recommandée. ALTEIS DUO est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir Contre-indications). **Insuffisance hépatique :** En cas d'insuffisance hépatique, l'utilisation de ALTEIS DUO n'est pas recommandée : l'expérience de l'utilisation de l'olmésartan étant limitée chez ces patients. **Enfants et adolescents :** La sécurité d'emploi et l'efficacité de ALTEIS DUO chez l'enfant n'ayant pas été établies, l'utilisation chez l'enfant de moins de 18 ans n'est pas recommandée. **Contre-indications :** Hypersensibilité à l'un des principes actifs, à l'un des excipients (voir Liste des excipients) ou à d'autres substances dérivées des sulfamides (l'hydrochlorothiazide étant une substance dérivée des sulfamides) ; Insuffisance rénale sévère (clairance créatinine < 30 ml/min) ; Hypokaliémie réfractaire, hypercalcémie, hyponatrémie et hyperuricémie symptomatique ; Insuffisance hépatique sévère, cholestase et obstruction des voies biliaires ; 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir Grossesse et allaitement) ; Allaitement (voir Grossesse et allaitement). **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :** **Hypovolémie :** Une hypotension symptomatique peut survenir, en particulier après une première prise, 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. Ces troubles doivent être corrigés avant toute administration de ALTEIS DUO. **Autres affections liées au 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 des médicaments agissant sur ce système a été associé à une hypotension aiguë, d'hyperazotémie, d'oligurie ou, plus rarement, à des cas d'insuffisance rénale aiguë. **Hypertension rénovasculaire :** Il existe un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale en cas d'administration de médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone à des patients atteints de sténose bilatérale de l'artère rénale ou de sténose artérielle rénale sur rein unique. **Insuffisance rénale et transplantation rénale :** ALTEIS DUO ne doit pas être utilisé chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), (voir Contre-indications). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min). Cependant, chez ces patients, ALTEIS DUO doit être administré avec prudence et une surveillance régulière de la kaliémie et des taux sériques de créatinine et d'acide urique est recommandée. Une hyperazotémie, associée à un traitement par un diurétique thiazidique, peut survenir chez les patients insuffisants rénaux. Si une insuffisance rénale progressive s'installe, il est nécessaire de réévaluer avec attention le traitement et de considérer l'arrêt du diurétique. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de ALTEIS DUO chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente. **Insuffisance hépatique :** L'expérience actuelle de l'utilisation de l'olmésartan médoxomil chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée est limitée et aucune donnée n'est disponible chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. De plus, des déséquilibres hydro-électrolytiques mineurs au cours d'un traitement par des dérivés thiazidiques, peuvent induire un coma hépatique en cas d'insuffisance hépatique ou d'atteinte hépatique progressive. Aussi, ALTEIS DUO n'est pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique (voir Posologie et mode d'administration). ALTEIS DUO est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère, de cholestase et d'obstruction des voies biliaires (voir Contre-indications et Propriétés pharmacocinétiques). **Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie obstructive hypertrophique :** Comme pour les autres vasodilatateurs, la prudence s'impose chez les patients souffrant de sténose aortique ou mitrale ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique. **Hyperaldostéronisme primaire :** Les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. L'utilisation de ALTEIS DUO n'est donc pas recommandée chez ces patients. **Effets métaboliques ou endocriniens :** Le traitement par des dérivés thiazidiques peut altérer la tolérance au glucose. Chez les patients diabétiques, une adaptation de la posologie de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux peut être nécessaire (voir Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Un traitement par dérivés thiazidiques peut révéler un diabète sucré latent. Un traitement par diurétique thiazidique peut être associé à une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides. Chez certains patients, le traitement par dérivés thiazidiques peut entraîner une hyperuricémie ou une crise de goutte. **Déséquilibre hydro-électrolytique :** Comme pour tout patient traité par diurétiques, un bilan électrolytique doit être effectué à intervalles réguliers. Les dérivés thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner un déséquilibre hydro-électrolytique (notamment une hypokaliémie, une hyponatrémie et une alcalose hypochlorémique). Les signes d'alerte de ces déséquilibres hydro-électrolytiques sont une sécheresse buccale, une sensation de soif, une faiblesse, une léthargie, une somnolence, une nervosité, des douleurs ou crampes musculaires, une fatigue musculaire, une hypotension, une oligurie, une tachycardie et des troubles gastro-intestinaux tels que nausées ou vomissements (voir Effets indésirables). Le risque d'hypokaliémie est augmenté chez les patients présentant une cirrhose hépatique, une diurèse importante, chez les patients dont l'apport oral d'électrolytes est insuffisant et chez les patients traités par corticostéroïdes ou l'ACTH (voir Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Inversement, l'activité antagoniste de l'olmésartan médoxomil sur les récepteurs de l'angiotensine II (AT₁) peut entraîner une hyperkaliémie, en particulier en cas d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance cardiaque et de diabète sucré. Chez ces patients à risque, une surveillance appropriée de la kaliémie est recommandée. La prudence est de rigueur en cas d'association de ALTEIS DUO à des diurétiques épargneurs de potassium, à un traitement de supplémentation potassique ou à des sels de régime contenant du potassium ainsi qu'à tout autre médicament pouvant augmenter les taux sériques de potassium (tel que l'héparine) (voir Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Aucune donnée n'indique que l'olmésartan médoxomil puisse réduire ou prévenir une hyponatrémie induite par les diurétiques. L'hypochlorémie est en général mineure et ne nécessite habituellement pas de traitement spécifique. Les dérivés thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence d'anomalie connue du métabolisme du calcium. L'apparition d'une hypercalcémie peut être le signe d'une hyperparathyroïdisme sous-jacente. Le traitement par dérivés thiazidiques devra être interrompu avant d'explorer la fonction parathyroïdienne. Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter l'excrétion urinaire du magnésium et entraîner une hypomagnésémie. Une hyponatrémie par dilution peut survenir chez les patients présentant des œdèmes en période de chaleur. **Lithium :** Comme pour les autres médicaments associant des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et des dérivés thiazidiques, l'association au lithium n'est pas recommandée (voir Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). **Différences ethniques :** Comme tous les autres antagonistes de l'angiotensine II, l'efficacité antihypertensive de l'olmésartan médoxomil est apparemment moins importante chez les patients de race noire que chez les autres. Cette différence

pourrait être liée à une prévalence plus élevée d'un taux de rénine bas dans cette population d'hypertendus de race noire. **Test antidopage** : Cette spécialité contient de l'hydrochlorothiazide, principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Autres précautions : Dans les cas d'athérosclérose, chez des patients atteints d'une cardiopathie ischémique ou d'une maladie cérébrovasculaire ischémique, il y a toujours un risque qu'une réduction trop importante de la pression artérielle puisse entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir, plus particulièrement chez les patients présentant des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique, mais également chez des patients sans ce type d'antécédents. Une exacerbation ou une activation de lupus érythémateux disséminé a été rapportée lors de traitement par diurétiques thiazidiques. En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou de déficit en lactase.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : **Interactions potentielles liées à la fois à l'olmésartan médoxomil et l'hydrochlorothiazide** : **Association déconseillée** : + **Lithium** Des augmentations réversibles des concentrations sériques du lithium et de sa toxicité ont été observées au cours de traitements concomitants par du lithium et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), rarement avec des antagonistes de l'angiotensine II. En outre, la clairance rénale du lithium étant réduite par les dérivés thiazidiques, le risque de toxicité d'un traitement au lithium pourrait être majoré. Par conséquent, l'association de ALTEIS DUO et de lithium est déconseillée (voir Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Si cette association s'avère nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée. **Associations nécessitant des précautions d'emploi** : + **Baclofène** Majoration possible de l'effet antihypertenseur. + **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** Les AINS (c'est-à-dire l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour), les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2) et les AINS non-sélectifs) peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques et des antagonistes de l'angiotensine II. Chez certains patients dont la fonction rénale est altérée (par exemple les patients déshydratés ou âgés avec une fonction rénale altérée), l'association d'antagonistes de l'angiotensine II et d'inhibiteurs de la cyclo-oxygénase peut accentuer la détérioration de la fonction rénale, pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale aiguë, habituellement réversible. Aussi, l'association devra être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients devront être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale devra être envisagée après l'initiation de l'association thérapeutique, puis périodiquement. **Associations à prendre en compte** : + **Amifostine** Majoration possible de l'effet antihypertenseur. + **Autres agents antihypertenseurs** L'effet antihypertenseur de ALTEIS DUO peut être augmenté lors de l'utilisation concomitante à d'autres antihypertenseurs. + **Alcool, barbituriques, narcotiques ou antidépresseurs** Majoration possible de l'hypotension orthostatique. **Interactions potentielles liées à l'olmésartan médoxomil** : **Association déconseillée** : + **Médicaments modifiant la kaliémie** Comme pour les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, l'administration concomitante d'un diurétique épargneur de potassium, d'une supplémentation en potassium, de sels de régime contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium sérique (tels que l'héparine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) peut entraîner une élévation de la kaliémie (voir Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). En cas d'administration concomitante de ces médicaments avec ALTEIS DUO, une surveillance de la kaliémie est recommandée. **Informations complémentaires** : Une légère diminution de la biodisponibilité de l'olmésartan a été observée après traitement par antiacides (hydroxyde d'aluminium et de magnésium). L'olmésartan médoxomil n'a pas eu d'effet significatif sur les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de la warfarine ou sur les propriétés pharmacocinétiques de la digoxine. L'association d'olmésartan médoxomil et de pravastatine n'a pas eu d'incidence clinique significative sur la pharmacocinétique de chacune des substances chez les sujets sains. In vitro, l'olmésartan n'a pas montré d'effets inhibiteurs cliniquement significatifs sur les enzymes du cytochrome P450 humain 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4, et n'a pas eu 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, cités ci-dessous n'est attendue. **Interactions potentielles liées à l'hydrochlorothiazide** : **Association déconseillée** : + **Médicaments modifiant la kaliémie** La déplétion potassique due à l'hydrochlorothiazide (voir Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi) peut être potentialisée par l'administration concomitante d'autres médicaments qui induisent une perte potassique et une hypokaliémie (tels que les diurétiques hypokalémiant, les laxatifs, les corticostéroïdes, l'ACTH, l'amphotéricine, le carbénoxolone, la pénicilline G sodique ou les dérivés de l'acide salicylique). De telles associations sont donc déconseillées. **Associations nécessitant des précautions d'emploi** : + **Sels de calcium** En réduisant l'élimination du calcium, les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la kaliémie. Dans le cas où une supplémentation calcique doit être prescrite, il est nécessaire de surveiller le taux de calcium sérique et d'adapter la posologie du calcium en fonction des résultats. + **Cholestyramine et autres résines de type colestipol** L'absorption de l'hydrochlorothiazide est altérée en présence de résines échangeuses d'anions. + **Digitaliques** L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie induite par les dérivés thiazidiques favorise l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques. + **Médicaments affectés par les modifications de la kaliémie** Une surveillance régulière de la kaliémie et de l'ECG est recommandée en cas d'association de ALTEIS DUO à des médicaments affectés par les déséquilibres de la kaliémie (tels que digitaliques et anti-arythmiques) et les médicaments suivants (incluant certains antiarythmiques) pouvant induire des torsades de pointes (tachycardies ventriculaires), l'hypokaliémie étant un facteur prédisposant à la survenue de torsades de pointes (tachycardies ventriculaires) : antiarythmiques de classe Ia (par exemple : quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (par exemple : amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), certains antipsychotiques (par exemple : thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol), autres médicaments (par exemple : bépripil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfénadine, vincamine IV). + **Myorelaxants non-dépolarisants (par exemple tubocurarine)** L'effet des myorelaxants non-dépolarisants peut être potentialisé par l'hydrochlorothiazide. + **Agents anticholinergiques (par exemple atropine ou biperidène)** Ces médicaments peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en diminuant la motilité gastrointestinale et le taux de vidange gastrique. + **Antidiabétiques (hypoglycémiant oraux et insuline)** Un traitement par un dérivé thiazidique peut modifier la tolérance au glucose. Un ajustement posologique du traitement antidiabétique peut être nécessaire (voir Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). + **Metformine** La metformine doit être utilisée avec précaution en raison du risque d'acidose lactique pouvant être induit par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide. + **Bêta-bloquants et diazoxide** L'effet hyperglycémiant des bêta-bloquants et du diazoxide peut être augmenté par les dérivés thiazidiques. + **Amines vasopressives (par exemple noradrénaline)** L'effet des amines vasopressives peut être diminué. + **Médicaments utilisés dans le traitement de la goutte (probenécide, sulfapyrazone et allopurinol)** L'hydrochlorothiazide pouvant augmenter les taux sériques d'acide urique, une adaptation de la posologie des médicaments uricosuriques peut être nécessaire, en particulier une augmentation des doses de probénécide ou de sulfapyrazone. L'administration d'un dérivé thiazidique peut accroître le risque de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol. + **Amantadine** Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter le risque d'effets indésirables liés à l'amantadine. + **Agents cytotoxiques (par exemple cyclophosphamide ou méthotrexate)** Les dérivés thiazidiques peuvent réduire l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et potentialiser leurs effets myélosuppressifs. + **Salicylés** L'hydrochlorothiazide peut augmenter l'effet toxique des salicylés sur le système nerveux central lorsque ceux-ci sont utilisés à forte dose. + **Méthylidopa** Des cas isolés d'anémie hémolytique lors d'un traitement associant hydrochlorothiazide et méthylidopa ont été rapportés. + **Ciclosporine** Un traitement associant la ciclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutte. + **Tétracyclines** Un traitement associant tétracyclines et dérivés thiazidiques augmente le risque d'hyperuricémie induite par les tétracyclines. Il est peu probable que cette interaction s'applique également à la doxycycline. **Grossesse et allaitement** **Grossesse** (voir Contre-indications) Par mesure de précaution, ALTEIS DUO ne doit pas être utilisé au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse. Chez les patientes qui envisagent une grossesse, il est conseillé de mettre en place un traitement alternatif adapté avant le début de la grossesse. Si une grossesse débute chez une patiente sous ALTEIS DUO, le traitement doit être interrompu le plus rapidement possible. En conséquence, ALTEIS DUO est contre-indiqué au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir Contre-indications). Il n'existe pas actuellement de données suffisantes sur l'utilisation de ALTEIS DUO chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de l'association d'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide mais ont montré une foetotoxicité (voir Données de sécurité pré-cliniques). Au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse, les substances agissant directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone peuvent entraîner une atteinte fœtale et néonatale (hypotension, insuffisance rénale, oligurie et/ou anurie, oligohydramnios, hypoplasie crânienne, retard de développement intra-utérin) voire la mort. Des cas d'hypoplasie pulmonaire,

de malformations faciales et de contractures des membres ont également été décrits. Les études expérimentales chez l'animal avec olmésartan médoxomil ont montré par ailleurs des altérations rénales à un stade fœtal avancé et chez le nouveau-né. Le mécanisme est probablement en relation avec les effets pharmacologiques sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. L'hydrochlorothiazide peut réduire le volume plasmatique et le flux sanguin utéroplacentaire. Les dérivés thiazidiques traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le sang du cordon ombilical. Ils peuvent entraîner un déséquilibre électrolytique chez le fœtus et éventuellement d'autres réactions qui ont été observées chez l'adulte. Des cas de thrombocytopenie néonatale, d'ictère fœtal ou néonatal ont été rapportés après un traitement de la mère par des dérivés thiazidiques. Si ALTEIS DUO a été pris lors du 2^{ème} trimestre de la grossesse, le crâne et la fonction rénale du fœtus devront être contrôlés par échographie. **Allaitement** (voir Contre-indications) L'olmésartan est excrété dans le lait des rates qui allaitent. Cependant, on ne sait pas si l'olmésartan est excrété dans le lait maternel humain. Les dérivés thiazidiques passent dans le lait maternel et peuvent inhiber la lactation. De ce fait, ALTEIS DUO est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir Contre-indications). Il y a lieu de faire un choix entre l'arrêt de l'allaitement ou l'arrêt du traitement, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, la possibilité de survenue occasionnelle de sensations vertigineuses ou de fatigue lors du traitement antihypertenseur doit être prise en compte. **Effets indésirables Associations à doses fixes** : Au cours d'études cliniques incluant 1155 patients traités par l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide aux dosages de 20 mg/12,5 mg ou 20 mg/25 mg et 466 patients sous placebo pendant une durée allant jusqu'à 21 mois, la fréquence totale des événements indésirables retrouvés pour cette association était comparable à celle du placebo. Les arrêts de traitement pour événement indésirable sous traitement par olmésartan médoxomil/ hydrochlorothiazide 20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg (2%) étaient comparables à ceux sous placebo (3%). Par rapport au placebo, la fréquence des événements indésirables sous traitement corrélée à l'âge (<65 ans vs ≥ 65 ans), au sexe ou à la race, n'est pas apparue, bien que la fréquence de sensations vertigineuses ait été quelque peu augmentée chez les patients âgés de 75 ans ou plus. L'événement indésirable le plus fréquemment retrouvé avec olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide 20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg, et le seul pour lequel la fréquence excédait d'au moins 1% celle sous placebo, était les sensations vertigineuses (2,6% sous olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide 20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg versus 1,3% sous placebo). Les événements indésirables ayant une pertinence clinique sont classés ci-après par système d'organe et par ordre de fréquence : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10000, < 1/1000) et très rare (< 1/10000). **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Peu fréquents : hyperuricémie, hypertriglycéridémie. **Affections du système nerveux** Fréquents : sensations vertigineuses. Peu fréquent : syncope. **Affections cardiaques** Peu fréquents : palpitations. **Affections vasculaires** Peu fréquents : hypotension, hypotension orthostatique. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Peu fréquents : rash, eczéma **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Fréquent : fatigue. Peu fréquent : faiblesse. **Investigations** Peu fréquents : hypokaliémie, hyperkaliémie, hypercalcémie, augmentation de l'urée sanguine, hyperlipidémie. Paramètres biologiques : au cours des essais cliniques, des modifications cliniquement importantes des paramètres biologiques ont rarement été associées à l'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide. Une faible augmentation de l'acide urique, de l'urémie et de la créatininémie ainsi qu'une faible diminution des valeurs du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite ont été observées au cours d'un traitement par olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide. **Informations complémentaires sur les composants pris individuellement** Les effets indésirables décrits ci-dessous, retrouvés avec l'un ou l'autre des principes actifs, sont des effets indésirables susceptibles d'être retrouvés avec ALTEIS DUO même s'ils n'ont pas été décrits au cours des études cliniques. **Olmésartan médoxomil** : **Expérience après commercialisation** : Les effets indésirables suivants ont été observés après commercialisation. Ils sont classés ci-dessous, par système-organe et par ordre de fréquence : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10000, < 1/1000) et très rare (< 1/10000) incluant les cas isolés. Très rare : **Affections hématologiques et du système lymphatique** : Thrombocytopenie. **Affections du système nerveux** : Sensations vertigineuses, céphalées. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Toux. **Affections gastro-intestinales** : Douleurs abdominales, nausées, vomissements. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Prurit, exanthème, rash cutané. Réactions allergiques telles qu'œdème angioneurotique, dermatite allergique, œdème de la face et urticaire. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : Crampes musculaires, myalgies. **Affections du rein et des voies urinaires** : Insuffisance rénale aiguë et insuffisance rénale (voir explorations). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : États asthéniques tels qu'asthénie, fatigue, léthargie, malaise. **Investigations** : Résultats anormaux de la fonction rénale tels qu'une augmentation de la créatininémie et de l'urémie. Augmentation des enzymes hépatiques. **Etudes cliniques** Les essais cliniques réalisés en monothérapie, en double aveugle, versus placebo, ont montré que l'incidence totale des effets indésirables sous olmésartan était similaire au placebo. Dans ces essais, le seul effet indésirable imputable, sans équivoque, au traitement était des sensations vertigineuses (2,5% sous olmésartan et 0,9% sous placebo). Le pourcentage d'arrêts de traitement pour effets indésirables lors d'un traitement au long cours (2 ans) était de 3,7 % chez les patients traités par 10 à 20 mg/ jour d'olmésartan en une prise. Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des essais cliniques avec l'olmésartan versus produit de référence ou placebo, indépendamment de la causalité ou de l'incidence de ces effets par rapport au placebo. Ils sont listés ci-dessous, classés par système-organe et par ordre de fréquence, selon les mêmes critères que précédemment : **Affections du système nerveux** Fréquents : sensations vertigineuses. Peu fréquents : vertiges. **Affections cardiaques et vasculaires** Rare : hypotension. Peu fréquent : angine de poitrine. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** Fréquents : bronchite, toux, pharyngite, rhinite. **Affections gastro-intestinales** Fréquents : douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie, gastro-entérite, nausées. **Affections de la peau et du tissu sous cutané** Peu fréquent : rash. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** Fréquents : arthrite, douleurs dorsales, douleurs osseuses. **Affections du rein et des voies urinaires** Fréquents : hématurie, infection des voies urinaires. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Fréquents : douleurs thoraciques, fatigue, syndrome grippal, œdèmes périphériques, douleurs. **Paramètres biologiques** Au cours des essais cliniques contrôlés versus placebo, l'incidence des hypertriglycéridémies (2,0 % versus 1,1%) et de l'augmentation de la créatine phosphokinase (1,3% versus 0,7%) était légèrement supérieure sous olmésartan comparativement à celles sous placebo. Les événements indésirables touchant les paramètres biologiques observés au cours des essais cliniques réalisés avec l'olmésartan (incluant les essais sans groupe placebo), indépendamment de la causalité ou de l'incidence de ces effets par rapport au placebo, incluaient : **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Fréquents : élévation de la créatine phosphokinase, hypertriglycéridémie, hyperuricémie. Rare : hyperkaliémie **Affections hépatobiliaires** Fréquent : élévation des enzymes hépatiques. **Hydrochlorothiazide** : L'hydrochlorothiazide peut induire ou exacerber une hypovolémie à l'origine des troubles électrolytiques (voir Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Les événements indésirables décrits avec l'hydrochlorothiazide seul incluent : **Infections et infestations** Rare : sialadénite. **Affections hématologiques et du système lymphatique** Rares : leucopénie, neutropénie/agranulocytose, thrombocytopenie, anémie aplasique, anémie hémolytique, aplasie médullaire. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Fréquents : hyperglycémie, glycosurie, hyperuricémie, troubles électrolytiques (y compris hyponatrémie, hypomagnésémie, hypochlorémie, hypokaliémie et hypercalcémie), augmentation du cholestérol et des triglycérides. Peu fréquent : anorexie. **Affections psychiatriques** Rares : agitation, dépression, troubles du sommeil, apathie. **Affections du système nerveux** Fréquents : sensations ébriées, état confusionnel Peu fréquent : perte de l'appétit Rares : paresthésies, convulsions. **Affections oculaires** Rares : xanthopsie, altération transitoire de la vision, diminution des sécrétions lacrymales. **Affections de l'oreille et du labyrinthe** Fréquents : vertige. **Affections cardiaques et vasculaires** Peu fréquent : hypotension orthostatique. Rares : arythmies cardiaques, angéite nécrosante (vasculite, vasculite cutanée), thromboses, embolies. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** Rare : dyspnée (y compris pneumonie interstitielle et œdème pulmonaire). **Affections gastro-intestinales** Fréquents : irritation gastrique, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, météorisme et douleur abdominale. Rare : pancréatite. Très rare : iléus paralytique. **Affections hépatobiliaires** Rares : jaunisse (ictère cholestatique intrahépatique), cholécystite aiguë. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Peu fréquents : photosensibilisation, rash, urticaire. Rares : réactions de type lupus érythémateux, réactivation d'un lupus érythémateux cutané, réactions anaphylactiques, nécrose toxique épidermique. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** Rares : spasmes musculaires, faiblesse musculaire, parésies. **Affections du rein et des voies urinaires** Rares : anomalies de la fonction rénale, augmentation dans le plasma des substances obligatoirement éliminées par l'urine (créatinine et urée), néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë. **Affections des organes de la reproduction et du sein** Rares : troubles de l'érection. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Fréquents : faiblesse, céphalées et fatigue. Rare : fièvre. **Surdosage** Aucune information spécifique n'est disponible sur les effets ou le traitement d'un surdosage avec ALTEIS DUO. Les patients doivent être étroitement surveillés et le traitement doit être symptomatique et de soutien. La prise en charge dépend du

temps écoulé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. Les mesures suivantes sont suggérées : induction de vomissements et/ou lavage gastrique. Le charbon activé peut être utile dans le traitement du surdosage. Les électrolytes et la créatinine sériques doivent être fréquemment contrôlés. En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position couchée, et un remplissage hydroélectrolytique doit être réalisé rapidement. Les manifestations cliniques les plus probables en cas de surdosage en olmésartan sont une hypotension et une tachycardie. Une bradycardie peut aussi survenir. Un surdosage en hydrochlorothiazide associe une perte en électrolytes (hypokaliémie et hypochlorémie) et une déshydratation par diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents de ce surdosage sont les nausées et la somnolence. L'hypokaliémie peut être à l'origine de spasmes musculaires et/ou aggraver les arythmies cardiaques lors d'une administration concomitante de digitaliques et d'antiarythmiques. Aucune information n'est disponible quant à l'élimination de l'olmésartan ou de l'hydrochlorothiazide par dialyse.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II et DIURETIQUES Code ATC : C09DA08 ALTEIS DUO est un médicament associant un ARAlI, l'olmésartan médoxomil, à un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide. L'effet antihypertenseur résultant de l'association de ces 2 principes actifs est un effet additif supérieur à l'effet observé avec l'un ou l'autre des principes actifs utilisés seuls. Un comprimé par jour de ALTEIS DUO induit une réduction efficace et progressive de la pression artérielle durant l'intervalle des 24 heures entre 2 prises. Olmésartan médoxomil est un antagoniste sélectif puissant des récepteurs de l'angiotensine II (type AT₁) actif par voie orale. L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone et joue un rôle important dans la physiopathologie de l'hypertension. Les effets de l'angiotensine II sont une vasoconstriction, une stimulation de la synthèse et de la libération de l'aldostérone, une stimulation cardiaque et la réabsorption rénale du sodium. 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 muscles lisses vasculaires et des glandes surrénales. Cet effet est indépendant de l'origine ou de la voie de synthèse de l'angiotensine II. L'antagonisme sélectif des récepteurs de l'angiotensine II (AT₁) par l'olmésartan entraîne une augmentation des taux plasmatiques de rénine et des concentrations d'angiotensine I et II, et une baisse de la concentration plasmatique d'aldostérone. Chez les patients hypertendus, l'olmésartan 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 de traitement n'a été observé. L'administration quotidienne d'olmésartan à raison d'une prise 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. Les effets d'olmésartan sur la mortalité et la morbidité ne sont pas encore connus. L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme d'action de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques n'est pas complètement connu. Les dérivés thiazidiques modifient les mécanismes de réabsorption tubulaire rénale des électrolytes, avec une action directe sur l'excrétion du sodium et des chlorures dans des proportions équivalentes. L'action diurétique de l'hydrochlorothiazide réduit le volume plasmatique, augmente l'activité de la rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone, ce qui a pour conséquences d'augmenter la perte urinaire de potassium et de bicarbonates et d'abaisser la kaliémie. Le système rénine-aldostérone est régulé par l'angiotensine II et ainsi l'association à un ARAlI tend à s'opposer à la perte en potassium liée aux diurétiques thiazidiques. La diurèse apparaît 2 heures après le début du traitement par hydrochlorothiazide et le pic est observé environ 4 heures après la prise, l'effet persistant pendant environ 6-12 heures. Les études épidémiologiques ont montré que des traitements au long cours avec l'hydrochlorothiazide seul réduisent le risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaires. L'association d'olmésartan médoxomil et d'hydrochlorothiazide a un effet additif sur la réduction de la pression artérielle, cette réduction augmentant en général avec l'augmentation des doses de chacun des composants. Au cours d'études poolées contrôlées versus placebo, l'administration de l'association olmésartan médoxomil/ hydrochlorothiazide aux doses de 20 mg/12,5mg et 20 mg/25 mg a entraîné, à la vallée, des réductions moyennes des pressions artérielles systolique/diastolique ajustées au placebo de 12/7 mmHg et 16/9 mmHg respectivement. L'âge ou le sexe ne modifient pas de manière cliniquement significative la réponse au traitement. L'adjonction de 12,5 mg ou 25 mg d'hydrochlorothiazide chez des patients insuffisamment contrôlés par 20 mg d'olmésartan médoxomil a apporté, respectivement, une réduction supplémentaire de la PAS/PAD en ambulatoire sur 24 heures, de 7/5 mmHg et 12/7 mmHg, comparativement à une monothérapie par olmésartan médoxomil. A la vallée, le gain moyen de baisse de la PAS/PAD par comparaison à la monothérapie était de 11/10 mmHg et 16/11 mmHg, respectivement. L'efficacité de l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide est maintenue au long cours (un an). L'arrêt d'un traitement par olmésartan médoxomil, associé ou non à l'hydrochlorothiazide, n'a pas provoqué d'effet rebond. Les effets d'une association de doses fixes d'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires ne sont pas encore connus.

Propriétés pharmacocinétiques Absorption et distribution Olmésartan médoxomil L'olmésartan médoxomil est une prodrogue. Au cours de l'absorption par le tractus gastro-intestinal, l'olmésartan médoxomil est rapidement transformé par les estérases de la muqueuse intestinale et de la veine porte en son métabolite 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 d'olmésartan, celui-ci peut être administré aussi bien pendant qu'en dehors des repas. Le sexe du patient ne modifie pas de manière cliniquement significative la pharmacocinétique de l'olmésartan. L'olmésartan se fixe fortement aux protéines plasmatiques (99,7%). Cependant, la significativité clinique des interactions compétitives entre l'olmésartan et les autres médicaments à forte liaison aux protéines plasmatiques administrés simultanément est faible, comme le confirme l'absence d'interaction cliniquement significative entre l'olmésartan et la warfarine. La fixation d'olmésartan aux cellules sanguines est négligeable. Après administration par voie intraveineuse, le volume de distribution moyen (16 -29 l) est faible.

Hydrochlorothiazide Après une administration orale de l'association d'olmésartan médoxomil et d'hydrochlorothiazide, le pic de concentration de l'hydrochlorothiazide est observé en moyenne 1,5 à 2 heures après la prise. L'hydrochlorothiazide est lié aux protéines plasmatiques (68%) et le volume apparent de distribution est de 0,83-1,14 l/kg.

Métabolisme et élimination Olmésartan médoxomil : La clairance plasmatique totale de 1,3 l/h (CV 19%) est relativement lente par rapport au flux sanguin hépatique (90 l/h). Après administration orale unique d'olmésartan médoxomil radiomarqué ¹⁴C, 10 à 16% de la radioactivité sont excrétés dans les urines, en majorité dans les 24 heures suivant l'administration, le reste étant excrété dans les selles. Sur la base d'une disponibilité systémique de 25,6 %, il peut être calculé que l'olmésartan absorbé est éliminé à la fois par voie rénale (40%) et par voie hépato-biliaire (60%). La totalité de la radioactivité mesurée peut être attribuée à l'olmésartan. Aucun autre métabolite n'a été détecté. Le cycle entero-hépatique de l'olmésartan est minime. La majeure partie de l'olmésartan étant éliminée par voies biliaires, son utilisation chez les patients présentant une obstruction des voies biliaires est contre-indiquée (voir Contre-indications). Après administration orale répétée, la demi-vie d'élimination de l'olmésartan est de 10 à 15 heures. L'état d'équilibre est atteint dès les premières doses et aucune accumulation n'a été observée après 14 jours de prises répétées. La clairance rénale d'environ 0,5-0,7 l/h, est indépendante de la dose.

Hydrochlorothiazide : L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé chez l'homme. Il est presque entièrement excrété dans les urines sous forme inchangée. Environ 60% de la dose orale est éliminée sous forme inchangée dans les 48 heures. La clairance rénale est d'environ 250-300 ml/min. La demi-vie d'élimination est de 10-15 heures.

Alteis Duo : La biodisponibilité systémique de l'hydrochlorothiazide est réduite d'environ 20% en cas d'association à l'olmésartan médoxomil, mais cette faible diminution n'a pas de conséquence clinique significative. Les paramètres pharmacocinétiques de l'olmésartan médoxomil ne sont pas modifiés par l'association à l'hydrochlorothiazide.

Pharmacocinétique dans des populations particulières Sujets âgés Chez les patients hypertendus, l'aire sous la courbe (ASC) à l'état d'équilibre, est augmentée de 35% chez les sujets âgés (65-75 ans) et de 44% chez les sujets très âgés (≥ 75 ans) comparativement aux sujets plus jeunes (voir Posologie et mode d'administration). Des données limitées suggèrent que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est réduite aussi bien chez les sujets âgés sains que chez les sujets âgés hypertendus par rapport aux volontaires sains jeunes.

Insuffisance rénale Dans l'insuffisance rénale, l'ASC à l'état d'équilibre est augmentée respectivement de 62%, 82% et 179% chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, comparativement aux volontaires sains (voir Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). La demi-vie de l'hydrochlorothiazide est augmentée chez les patients insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique Après administration orale unique,

les valeurs de l'ASC d'olmésartan sont augmentées respectivement de 6% et 65% chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère et modérée par rapport aux volontaires sains. Deux heures après la prise, 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. L'olmésartan médoxomil n'a pas été évalué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). L'insuffisance hépatique n'a pas d'influence significative sur les paramètres pharmacocinétiques de l'hydrochlorothiazide. **Données de sécurité pré-cliniques** La toxicité d'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide a été évaluée dans des études de toxicité après administration orale à doses répétées (6 mois) chez le rat et le chien. Comme pour chaque substance prise individuellement et les autres produits de cette classe, la toxicité de l'association s'exerce principalement sur le rein. L'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide induit des modifications de la fonction rénale (augmentation de l'urémie et de la créatininémie). De fortes doses sont à l'origine de dégénérescence et de régénération tubulaires rénales chez le rat et le chien. Ceci est probablement en relation avec des modifications des paramètres hémodynamiques rénaux (diminution de la perfusion rénale liée à l'hypotension rénale avec hypoxie et dégénérescence cellulaire tubulaires). De plus, cette association provoque une diminution des cellules de la lignée rouge sanguine (érythrocytes, hémoglobine et hématocrite) et une diminution du poids du cœur chez le rat. Ces effets ont également été décrits avec les autres antagonistes aux récepteurs AT1 et avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Ceci résulterait de l'action pharmacologique de fortes doses d'olmésartan médoxomil et semble ne pas être applicable à l'homme aux doses thérapeutiques recommandées. Les études de génotoxicité d'olmésartan médoxomil et de l'hydrochlorothiazide, utilisés seuls ou en association, n'ont pas montré d'activité génotoxique cliniquement significative. Le potentiel carcinogène d'olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide n'a pas été étudié, étant donné qu'il n'a pas été mis en évidence d'effet carcinogène de chacun des composants dans les conditions normales d'utilisation. Il n'a pas été mis en évidence de tératogénicité chez la souris et le rat traités par olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide. Comme avec les autres ARAII, une toxicité fœtale a été observée chez le rat après traitement par olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide pendant la grossesse. Ceci a été objectivé par une diminution significative du poids des fœtus (voir Contre-indications et Grossesse et allaitement). **Liste des excipients** Comprimé nu : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium. Pelliculage : talc, hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune III (E172), oxyde de fer rouge (E172). **Durée de conservation** 3 ans. **Précautions particulières de conservation** : pas de précautions particulières de conservation. **Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination** : pas d'exigences particulières. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Laboratoires MENARINI INTERNATIONAL Opérations Luxembourg 1, Avenue de la Gare 1611 Luxembourg. **EXPLOITANT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ A MENARINI FARMACEUTICA INTERNAZIONALE S.R.L** via Sette Santi n°1 FIRENZE ITALIE **PRÉSENTATIONS ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ALTEIS DUO 20 mg/12,5 mg** comprimés sous plaquettes thermoformées (Polyamide laminé/Aluminium/PVC/Aluminium) Boîtes de 30 : 372 219-4 ; Boîtes de 90 : 372 220-2 **ALTEIS DUO 20 mg/25 mg** comprimés sous plaquettes thermoformées (Polyamide laminé/Aluminium/PVC/Aluminium) Boîtes de 30 : 372 221-9 ; Boîtes de 90 : 372 222-5. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION** : 08 février 2006 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : Octobre 2007 **Conditions de prescription et de délivrance** Liste I. Coll. et Remb.Sec.Soc. 65% **PRIX** Boîtes de 30 : 24,28 €. Boîtes de 90 : 65,95 €.

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 - 1/7 rue du Jura - Silic 528 - 94633 RUNGIS Cedex.

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