

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 et **AXELER 40 mg/10 mg**, comprimé pelliculé. **COMPOSITION AXELER 20 mg/5 mg** : olméstartan médoxomil : 20,00 mg / amlodipine : 5 mg. **AXELER 40 mg/5 mg** : olméstartan médoxomil : 40,00 mg / amlodipine : 5 mg. **AXELER 40 mg/10 mg** : olméstartan médoxomil : 40,00 mg / amlodipine : 10 mg pour un comprimé pelliculé. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **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 dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olméstartan médoxomil ou l'amlodipine en monothérapie. • **Posologie et mode d'administration** CTJ : 0,95 € en boîte de 30 cp et 0,82 € 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 avec 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. 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. 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 (voir rubrique « 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 1 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 de 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. **Enfants et adolescents** En raison d'un manque de données d'efficacité et de tolérance, Axeler ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans (voir rubrique « propriétés pharmacocinétiques »). • **Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives, aux dihydropyridines ou à l'un des excipients (voir rubrique « liste des excipients »). Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « grossesse et allaitement »). Allaitement (voir rubrique « grossesse et allaitement »). Insuffisance hépatique sévère et obstruction biliaire (voir rubrique « propriétés pharmacocinétiques »). En raison de la présence d'amlodipine, Axeler est également contre-indiqué chez les patients présentant : Un choc cardiogénique, Un infarctus du myocarde en phase aiguë (au cours des 4 premières semaines). Un angor instable. • **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 déplétion volémique et/ou sodée suite à un traitement diurétique puissant, un régime hyposodé, ou une diarrhée ou des vomissements, en particulier après la première dose. 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 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** : Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale et 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 de 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 »). 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, 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 les patients à risque. La prise concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, de substituts du sels 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 aortiques 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-aldostérone. 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. Dans une étude à long terme de l'amlodipine, contrôlée contre placebo (PRAISE-2), réalisée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique de stade III ou IV de la classe NYHA, l'amlodipine a été associée à une augmentation des cas rapportés d'œdème pulmonaire ; l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque *versus* placebo n'était cependant pas significative (voir rubrique « propriétés pharmacodynamiques »). **Différences ethniques** : Comme avec tous les autres antagonistes de l'angiotensine II, l'efficacité antihypertensive d'Axeler peut être 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. **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 pathologie 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 antihypertenseurs** L'effet antihypertenseur d'Axeler peut être augmenté lors de 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 (tels que l'héparine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion) 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 lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques ont été rapportées en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et rarement avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Par conséquent, l'utilisation concomitante de 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 lithémie est recommandée. Association nécessitant des 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 du patient sont recommandées. 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 peu ou pas 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 Associations nécessitant des précautions d'emploi **Inhibiteurs du CYP3A4** Une étude réalisée chez des patients âgés a montré que le diltiazem inhibe le métabolisme de l'amlodipine, probablement via le CYP3A4 (la concentration plasmatique d'amlodipine augmente d'environ 50% et l'effet de l'amlodipine est augmenté). La possibilité que des inhibiteurs plus puissants du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, itraconazole, ritonavir) puissent augmenter la concentration plasmatique de l'amlodipine de manière plus importante que le diltiazem n'est pas exclue. Inducteurs du CYP3A4 (anticonvulsifs [par exemple carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone], rifampicine, extrait de millepertuis) L'administration concomitante peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'amlodipine. Une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie d'amlodipine pendant le traitement par l'inducteur du CYP3A4 et après son interruption sont indiquées. **Sildénafil** Lors de l'association d'amlodipine et de sildénafil, chacun d'eux exerce indépendamment son propre effet antihypertenseur. Informations complémentaires L'administration concomitante de 240 ml de jus de pamplemousse avec une dose unique de 10 mg d'amlodipine administrée par voie orale chez 20 volontaires sains n'a pas montré d'effet significatif sur la pharmacocinétique de l'amlodipine. L'association de l'amlodipine avec la cimétidine n'a pas d'effet significatif sur les propriétés pharmacocinétiques de l'amlodipine. L'association de l'amlodipine avec l'atorvastatine, la digoxine, la warfarine ou la ciclosporine n'a pas d'effet significatif sur les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de ces produits. • **Grossesse et allaitement** **Grossesse** (voir rubrique « contre-indications ») Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de 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 de Axeler)** L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est déconseillée au 1^{er} 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^{ème} et 3^{ème} 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^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1^{er} trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARAII 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 ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté. L'exposition aux ARAII au cours des 2^{ème} et 3^{ème} 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^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie foetale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveaux-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel en raison du risque d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie (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'amlodipine ou à d'autres inhibiteurs

calciques n'indiquent aucun effet indésirable sur la santé du fœtus. Cependant, il existe un risque d'accouchement prolongé. Par conséquent, Axeler est déconseillé pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse et contre-indiqué pendant les 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques « contre-indications » et « interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). **Allaitement** (voir rubrique « contre-indications ») L'olmésartan est excrété dans le lait des rates allaitantes. Cependant, l'excrétion dans le lait maternel n'est pas connue. Il n'y a pas de données concernant l'excrétion de l'amlodipine dans le lait maternel. Des antagonistes des canaux calciques similaires de type dihydropyridines sont excrétés dans le lait maternel. Les risques pour des nouveaux-nés exposés à Axeler par le lait maternel son inconnus. Cependant, par précaution, l'utilisation d'Axeler lors de l'allaitement est contre-indiquée. Une décision doit être prise entre l'arrêt de l'allaitement ou l'arrêt d'Axeler, en prenant en compte l'importance du traitement par Axeler 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 Axeler** : La tolérance d' Axeler a été évaluée dans des études cliniques contrôlées chez 2892 patients recevant de l'olmésartan médoxomil en association avec l'amlodipine. Les définitions suivantes ont été utilisées dans le but de classifier la fréquence des effets indésirables : Très fréquents ($\geq 1/10$) Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) Rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) Très rares ($< 1/10\ 000$), fréquence inconnue (ne peut pas être estimée avec les données disponibles). Affections du système immunitaire : Rares : Hypersensibilité au produit. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Peu fréquents : Hyperkaliémie. Affections psychiatriques : Peu fréquents : Diminution de la libido. Affections du système nerveux : Fréquents : Etourdissements, céphalées ; Peu fréquents : Sensations vertigineuses posturales, léthargie, paresthésies, hypoesthésie ; Rares : Syncope. Affections de l'oreille et du labyrinthe : Peu fréquents : Vertiges. Affections cardiaques : Peu fréquents : Palpitations, tachycardie. Affections vasculaires : Peu fréquents : Hypotension, hypotension orthostatique. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Peu fréquents : Dyspnée, toux. Affections gastro-intestinales : Peu fréquents : Nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhée, constipation, sécheresse de la bouche, douleurs épigastriques. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Peu fréquents : Rash ; Rares : Urticaire. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Peu fréquents : Spasmes musculaires, douleurs dans les extrémités, douleurs dorsales. Affections du rein et des voies urinaires : Peu fréquents : Pollakiurie. Affections des organes de reproduction et du sein : Peu fréquents : Dysfonctionnement érectile. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fréquents : Œdème périphérique, œdème, œdème prenant le godet, fatigue ; Peu fréquents : Asthénie ; Rares : Œdème facial. Investigations : Peu fréquents : Hypokaliémie, hypercréatininémie, hyperuricémie, augmentation des gamma-GT. **Informations complémentaires sur les composants pris individuellement** : Les événements indésirables, précédemment rapportés avec l'un ou l'autre des composants, peuvent être des événements indésirables potentiels avec Axeler, même s'ils n'ont pas été décrits dans les essais cliniques de ce produit. **Olmésartan médoxomil (principe actif d' Axeler)** Les autres événements indésirables rapportés dans les essais cliniques avec l'olmésartan médoxomil en monothérapie dans l'hypertension artérielle sont : angine de poitrine, bronchite, pharyngite, rhinite, douleur abdominale, gastroentérite, arthrite, douleur musculo-squelettique, hématurie, infection urinaire, douleur à la poitrine, syndrome pseudo-grippal, douleur. Les autres événements indésirables touchant les paramètres biologiques rapportés dans les essais cliniques avec l'olmésartan médoxomil en monothérapie (indépendamment de la causalité) sont : augmentation de la créatine phosphokinase, hypertriglycéridémie, élévation des enzymes hépatiques. Les effets indésirables suivants, tous de fréquence très rare, ont été rapportés après commercialisation de l'olmésartan médoxomil : thrombocytopenie, prurit, exanthème, œdème angioneurotique, œdème de la face, dermatite allergique, myalgie, insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, augmentation de l'urée plasmatique, malaise. Des cas isolés de rhabdomyolyses ont été rapportés avec des associations comportant des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Une relation de causalité n'a cependant pas été établie. Informations supplémentaires pour les populations particulières : Chez les patients âgés, la fréquence des hypotensions est légèrement augmentée de rare à peu fréquent. **Amlodipine (principe actif d' Axeler)** Les autres événements indésirables rapportés avec l'amlodipine en monothérapie sont : Les événements indésirables les plus fréquemment observés sont les sensations de bouffées de chaleur et les douleurs abdominales. Les événements indésirables les moins fréquemment rapportés sont : leucocytopenie, thrombocytopenie, gynécomastie, hyperglycémie, troubles du sommeil, irritabilité, dépression, confusion, modifications de l'humeur dont anxiété, malaise, tremblements, augmentation de la sudation, modifications du goût, neuropathie périphérique, troubles visuels, bourdonnements d'oreilles, douleur à la poitrine, aggravation de l'angine de poitrine, vascularite, rhinite, hyperplasie gingivale, gastrite, élévation des enzymes hépatiques, jaunisse, hépatite, pancréatite, fréquence mictionnelle accrue, impotence, exanthème, prurit, alopecie, décoloration de la peau, purpura, cas isolés de réactions allergiques (prurit, rash, angio-œdème, érythème exsudatif multiforme, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens Johnson, œdème de Quincke), myalgies, arthralgies, perte ou prise de poids. Des cas isolés d'infarctus du myocarde et d'arythmies (incluant les extrasystoles, tachycardies ventriculaires, bradycardies, arythmies auriculaires) et des angines de poitrine ont été rapportés chez des patients coronariens, mais une relation de causalité évidente avec l'amlodipine n'a pas été établie. • **Surdosage Symptômes** : Il n'y a pas de données concernant le surdosage avec Axeler. Les effets les plus probables du surdosage avec l'olmésartan médoxomil sont une hypotension et une tachycardie ; une bradycardie peut survenir en cas de stimulation parasymphatique (vagale). Un surdosage avec l'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'olmésartan par dialyse. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES • Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmacothérapeutique : antagonistes de l'angiotensine II et inhibiteurs calciques, code ATC : C09DB02 Axeler associe un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, l'olmésartan médoxomil, à un inhibiteur calcique, le bétilate 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. **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 de 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'amlopipine chez des patients d'origine caucasienne dont la pression artérielle était insuffisamment contrôlée sous olmésartan médoxomil 20mg en monothérapie pendant 8 semaines. Chez les patients qui ont continué à recevoir 20mg d'olmésartan médoxomil seul, la pression artérielle systolique/diastolique a été réduite de -10,6/-7,8 mmHg après 8 semaines supplémentaires de traitement. L'addition d'amlopipine 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 20mg/5mg versus 28,5% avec l'olmésartan médoxomil 20mg seul. Un essai supplémentaire a évalué l'addition de différentes doses d'olmésartan médoxomil chez des patients d'origine caucasienne dont la pression artérielle était insuffisamment contrôlée sous amlopipine 5mg en monothérapie pendant 8 semaines. Chez les patients qui ont continué à recevoir 5mg d'amlopipine seul, la pression artérielle systolique/diastolique a été réduite de -9,9/-5,7mmHg après 8 semaines supplémentaires. L'addition d'olmésartan médoxomil 20 mg a entraîné une réduction de la pression artérielle systolique/diastolique de -15,3/-9,3mmHg et l'addition d'olmésartan médoxomil 40 mg a entraîné une réduction de la pression artérielle systolique/diastolique de -16,7/-9,5mmHg ($p < 0,0001$). 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'amlopipine 5mg 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'amlopipine ou d'olmésartan en monothérapie n'est disponible. Ces 3 essais ont confirmé que la baisse de la pression artérielle induite par Axeler administré une fois par jour est maintenue sur 24h, avec des rapports vallée-pic de 71% à 82% pour les réponses systolique et diastolique et l'efficacité sur 24h a été confirmée par mesure ambulatoire de la pression artérielle. L'effet antihypertenseur d'Axeler est identique quelque soit 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 de Axeler): L'olmésartan médoxomil, composant de Axeler, est un antagoniste sélectif des récepteurs de type I (AT_1) de l'angiotensine II. L'olmésartan médoxomil est rapidement transformé en métabolite pharmacologiquement actif, l'olmésartan. L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone. Elle joue un rôle important dans la physiopathologie de l'hypertension. Les effets de l'angiotensine II sont la vasoconstriction, la stimulation de la synthèse et de la libération de l'aldostérone, la stimulation cardiaque et la réabsorption rénale du sodium. L'olmésartan bloque les effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II et ceux liés à la sécrétion de l'aldostérone en bloquant sa fixation sur les récepteurs AT_1 présents au niveau des tissus tels que les muscles lisses vasculaires et les 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 (AT_1) 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. 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. 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'amlopipine, 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'amlopipine se lie à la fois aux sites de fixation des dihydropyridines et des non dihydropyridines. L'amlopipine 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'amlopipine 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'amlopipine 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'amlopipine entraîne une réduction efficace de la pression artérielle en position couchée, assise ou debout. Une utilisation au long cours de l'amlopipine 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'amlopipine 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'amlopipine 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. Dans un essai contrôlé versus placebo (PRAISE) conçu pour évaluer des patients atteints d'insuffisance cardiaque de stade III à IV selon la classification de la NYHA, traités par digoxine, diurétiques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'amlopipine n'a pas entraîné d'augmentation du risque de mortalité ou du risque combiné de mortalité et de morbidité chez ces patients insuffisants cardiaques. Une étude de suivi (PRAISE 2) a montré que l'amlopipine n'avait pas d'effet sur la mortalité totale ou cardiovasculaire chez des patients avec décompensation cardiaque de stade III-IV d'origine non ischémique. Dans cette étude, le traitement par l'amlopipine a été associé à une augmentation des oedèmes pulmonaires, bien que ceci ne puisse pas être relié à une augmentation des symptômes.

● **Propriétés pharmacocinétiques Axeler**: Après administration orale d'Axeler, les concentrations plasmatiques maximales de l'olmésartan et de l'amlopipine 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 substances actives prises séparément en 2 comprimés. La nourriture n'affecte ni la biodisponibilité de l'olmésartan ni celle de l'amlopipine 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, l'olmésartan médoxomil est rapidement transformé par les estérases de la muqueuse intestinale et de la veine porte en métabolite pharmacologiquement actif, l'olmésartan. Aucune trace d'olmésartan médoxomil sous forme inchangée ou de son résidu médoxomil latéral n'a été décelée dans le plasma ou les selles. La biodisponibilité moyenne absolue d'un comprimé d'olmésartan est de 25,6%. La concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}) d'olmésartan est atteinte dans les 2 heures suivant la prise d'olmésartan médoxomil par voie orale. Après administration orale d'une dose unique, la concentration plasmatique d'olmésartan augmente de manière quasi linéaire en fonction de la dose jusqu'à 80mg. 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 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 est faible (16 -29 l).

Métabolisme et élimination: La clairance plasmatique totale de 1,3 l/h (C_v 19 %) est relativement lente par rapport au flux sanguin hépatique (90 l/h). Après administration orale

unique d'olmésartan médoxomil radiomarqué (^{14}C), 10 à 16% de la radioactivité sont excrétés dans les urines (en majorité dans les 24 heures suivant l'administration), le reste étant excrété dans les selles. Sur la base d'une disponibilité systémique de 25,6%, il peut être calculé que l'olmésartan absorbé est éliminé à la fois par voie rénale (40%) et par voie hépato-biliaire (60%). La totalité de la radioactivité mesurée peut être attribuée à l'olmésartan. Aucun autre métabolite n'a été détecté. Le cycle entéro-hépatique de l'olmésartan est minime. La majeure partie de l'olmésartan étant éliminée par les voies biliaires, son utilisation chez les patients présentant une obstruction des voies biliaires est contre-indiquée (voir rubrique « 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 est d'environ 0,5-0,7l/h; elle est indépendante de la dose. **Amlodipine(principe actif d' Axeler) : Absorption et distribution** : Après administration orale de doses thérapeutiques, l'amlodipine est lentement absorbée par le tractus gastro-intestinal. L'absorption d'amlodipine n'est pas influencée par la prise concomitante de nourriture. La biodisponibilité absolue de la substance inchangée est estimée à 64-80%. Les pics plasmatiques sont atteints en 6 à 12h après l'administration. Le volume de distribution est d'environ 20L/kg. Le pKa de l'amlodipine est de 8.6. Des études *in vitro* ont montré que l'amlodipine est liée aux protéines plasmatiques à environ 98%. **Métabolisme et élimination** : La demi-vie d'élimination plasmatique varie de 35 à 50h. Des concentrations plasmatiques stables sont atteintes après 7 à 8 jours de prises quotidiennes consécutives. L'amlodipine est presque entièrement métabolisée en métabolites inactifs. Environ 60% de la dose administrée est excrétée dans les urines dont environ 10% sous forme inchangée. **Olmésartan médoxomil et amlodipine : Populations particulières : Enfants (moins de 18 ans)** : Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez l'enfant. **Sujets âgés (65 ans et plus)** : Chez les patients hypertendus, à l'état d'équilibre, l'aire sous la courbe (AUC) est augmentée de 35% chez les sujets âgés (65 à 75 ans) et de 44% chez les sujets très âgés (≥ 75 ans) par rapport aux sujets plus jeunes (voir rubrique « 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. Après administration orale d'amlodipine, le temps nécessaire pour atteindre le pic de concentration plasmatique est comparable chez les patients jeunes et chez les patients âgés. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine tend à diminuer, ce qui augmente l'AUC et la demi-vie d'élimination. **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 l'urine. 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 d'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 des 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 »). 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%. **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 coeur 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 2 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 colon), 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 augmenté 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 AT1 et les IEC : augmentation du taux d'urée sanguine et de la créatinine ; diminution de la masse cardiaque ; diminution des cellules de la lignée rouge sanguine (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite); signes histologiques d'atteinte rénale (altérations régénératrices de l'épithélium rénal, épaississement 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 AT1 et avec les IEC 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 IEC et des autres antagonistes des récepteurs AT1, ne semblent pas avoir d'incidence clinique. Comme pour les autres antagonistes des récepteurs AT1 des cultures cellulaires réalisées in vitro montrent que l'olmésartan augmente l'incidence des cassures chromosomiques. Aucun effet significatif n'a été observé in vivo à des doses orales très élevées allant jusqu'à 2000 mg/kg d'olmésartan. Les données de génotoxicité suggèrent que l'olmésartan n'a pas de potentiel génotoxique dans les conditions d'utilisation thérapeutique. Aucun potentiel cancérogène n'a été mis en évidence chez le rat (étude de 2 ans) ni chez la souris (étude de 6 mois chez des souris transgéniques). Les études de reproduction chez le rat n'ont pas montré d'effet sur la fertilité ni de signe de tératogénéité. Comme les autres antagonistes de l'angiotensine II, une diminution de la survie de la descendance ainsi qu'une dilatation de la cavité pyélique du rein ont été observées en fin de grossesse et pendant l'allaitement. Comme les autres antihypertenseurs, la toxicité est plus élevée chez la lapine que chez la rate gestante; cependant, aucun signe de foetotoxicité n'a été observé. **Amlodipine (principe actif d' Axeler)** : Les données précliniques issues d'études conventionnelles de pharmacologie relatives à la sécurité, à la toxicité à dose répétée, à la génotoxicité et au potentiel carcinogénique n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Chez les animaux, des études relatives à la reproduction chez les rats ont révélé, après administration de fortes doses d'amlodipine, une parturition retardée, des difficultés lors du travail, des malformations fœtales et une diminution du taux de survie à la naissance. **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 Macroglol 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) **• Incompatibilités** Sans objet. **• Durée de conservation** 3 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 EXPLOITANT DE L'AMM : A. MENARINI FARMACEUTICA INTERNAZIONALE S.R.L via Sette Santi n°1 FIRENZE ITALIE **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** 16/02/2009 **DOSIMETRIE** Sans objet **INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES** Sans objet. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. Liste I. Coll. et Remb.Sec.Soc. 65%. **PRIX** Boîtes de 30 : 28,62 €. Boîtes de 90 : 73,48 €.

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