RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EXFORGE® 5mg/80mg, **5mg/160mg,** 10mg/160mg

2. COMPOSITION

- **Composition Exforge® 5mg/80mg, 5mg/160mg, 10mg/160mg**

Ingrédient	Quantité par comprimé en mg		
	5/80mg	**5/160mg**	10/160mg
Principes Actifs :			
Amlodipine besylate	6.94[a]	**6.94 [a]**	13.87 [a]
Valsartan	80.00	**160.00**	160.00

Liste des excipients :

- Cellulose microcristalline
- Crospovidone, type A
- Stéarate de magnésium[1]
- Silice colloïdale

Pelliculage

- Pelliculage basique pré mélangé – Blanc[2]
- Pelliculage basique pré mélangé – Jaune[2]
- Eau purifiée[3]

[a] Corresponds à 5mg et 10mg d'Amlodipine base libre ; [1] Le stéarate de magnésium est d'origine végétale ; [2]Le pelliculage pré mélange est disponible dans le commerce ; [3] Retiré pendant le processus

Composition du pelliculage pré mélangé

Pelliculage basique pré mélangé, Blanc :

- Hypromellose/Hydroxypropylmethyl-cellulose, Substitution type 2910 (3 mPa·s)
- Dioxyde de titane
- Glycol de polyéthylène (PEG) 4000/Macrogol 4000
- Talc

Pelliculage basique pré mélangé, Jaune :

- Hypromellose/Hydroxypropylmethyl-cellulose, Substitution type 2910 (3 mPa·s)
- Oxyde de fer jaune
- Glycol de polyéthylène (PEG) 4000/Macrogol 4000
- Talc

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Exforge®, comprimés pelliculés :

- 5mg/80mg : comprimés de couleur jaune sombre, rond avec des bords biseautés, dont un côté « NVR » et l'autre côté « NV ». Boîte de 28
- **5mg/160mg : comprimés de couleur jaune sombre, ovale avec des bords biseautés, dont un côté « NVR » et l'autre côté « ECE ». Boîte de 28**
- 10mg/160mg : comprimés de couleur jaune claire, rond avec des bords biseautés, dont un côté « NVR » et l'autre côté « UIC ». Boîte de 28

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.
Exforge est indiqué pour les patients dont la tension artérielle est insuffisamment contrôlée par le valsartan seul ou par l'amlodipine seule.
Exforge est indiqué pour le traitement initial de l'hypertension artérielle. La décision de prescrire Exforge en traitement initial de l'hypertension artérielle doit reposer sur une évaluation des bénéfices et des risques potentiels.

4.2. Posologie et mode d'administration

Chez les patients dont la tension artérielle est insuffisamment contrôlée par une monothérapie, le passage à un traitement combiné par Exforge peut être envisagé.

La dose recommandée est de 1 comprimé pelliculé d'amlodipine/valsartan 5 mg/80 mg, 5 mg/160 mg ou 10 mg/160 mg par jour jusqu'à maximum 2 comprimés pelliculés d'amlodipine/valsartan 5 mg/160 mg par jour.

Pour autant qu'il soit cliniquement indiqué, le passage direct d'une monothérapie au traitement combiné peut être envisagé.
Les patients recevant du valsartan et de l'amlodipine séparément peuvent passer à la dose correspondante d'Exforge.

Pour le traitement initial, la posologie initiale d'Exforge est normalement de 5/80 mg une fois par jour. Après 1 à 2 semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à deux comprimés d'Exforge à 5 mg/160 mg par jour au maximum, si cela est nécessaire pour contrôler la tension artérielle. Le traitement par 2 comprimés pelliculés d'Exforge 5 mg/ 160mg par jour est réservé aux patients qui ne présentent pas une baisse suffisante de la tension artérielle avec les associations plus faiblement dosées. Exforge n'est pas recommandé en traitement initial

pour les patients présentant une déplétion volumique intravasculaire (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»).

La dose maximale est de 10/320 mg par jour.

Exforge doit être pris avec un peu d'eau, pendant les repas ou en dehors des repas.

Concernant l'arrêt des bêtabloquants, voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi».

Instructions posologiques particulières

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

Contenant comme principes actifs de l'amlodipine et du valsartan, Exforge doit être utilisé avec une prudence particulière chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou de troubles obstructifs des voies biliaires. Il devrait être envisagé de commencer le traitement avec la dose la plus faible disponible d'amlodipine. Le dosage le plus faible d'Exforge contient 5 mg d'amlodipine (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », «Propriétés pharmacologiques », « Propriétés Pharmacocinétique »).

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. La prudence est recommandée en cas d'apparition d'une insuffisance rénale sévère (voir « Contre-indications »).

Patients âgés (65 ans et plus)

En raison de l'amlodipine contenue dans Exforge, il convient d'envisager de commencer le traitement avec la dose la plus faible disponible d'amlodipine. Le dosage le plus faible d'Exforge contient 5 mg d'amlodipine (voir « Propriétés pharmacologiques », « Propriétés Pharmacocinétique »).

Enfants et adolescents (de moins de 18 ans)

En l'absence de données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité, l'administration d'Exforge chez les patients âgés de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité connue à l'amlodipine et au valsartan ou à l'un des excipients.
- Association d'Exforge et d'aliskirène chez les patients diabétiques (de types 1 et 2) et chez les patients insuffisants rénaux (DFG < 60 ml/min).
- Grossesse, allaitement (voir «Fertlité,Grossesse, Allaitement»).
- Angiœdème héréditaire ou œdème angioneurotique lors d'un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ECA ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.
- Hypotension sévère.

- État de choc (y compris choc cardiogénique).
- Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple, sténose aortique de haut grade).
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus du myocarde aigu.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA) : voir « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions »

Patients présentant une hyponatrémie et/ou une hypovolémie

Une hypotension excessive a été observée chez 0,4% des patients présentant une hypertension non compliquée traitée par Exforge dans des études contrôlées par placebo. Une hypotension symptomatique peut survenir chez les patients dont le système rénine-angiotensine est activé (par exemple, les patients présentant une hypovolémie et/ou un déficit sodé et recevant de fortes doses de diurétiques) et qui reçoivent des antagonistes de l'angiotensine II. La compensation adéquate de cet état avant l'administration d'Exforge ou une surveillance médicale étroite en début de traitement est recommandée.

En cas de survenue d'une hypotension sous Exforge, le patient devra être allongé sur le dos et, si nécessaire, recevoir une perfusion IV de solution saline. Le traitement pourra être poursuivi une fois que la tension artérielle se sera de nouveau stabilisée.

Hyperkaliémie

L'administration concomitante de suppléments de potassium, de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments salins contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium (héparine, etc.) doit se faire avec prudence et exige un contrôle de la kaliémie à intervalles réguliers.

Arrêt d'un traitement par bêtabloquant

Exforge ne contient pas de bêtabloquants et ne protège donc pas contre les risques liés à l'arrêt brutal d'un traitement par bêtabloquant. Un tel arrêt doit toujours se faire par réduction progressive de la dose du bêtabloquant.

Sténose de l'artère rénale

Comme il n'existe aucune donnée disponible concernant l'utilisation d'Exforge, celui-ci doit être utilisé avec une prudence particulière dans le traitement de l'hypertension chez les patients atteints d'une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale ou d'une sténose sur rein unique. Comme d'autres médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone peuvent augmenter les taux d'urée dans le sang et de créatinine sérique chez les patients ayant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale, il est recommandé de surveiller ces patients par mesure de sécurité.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique d'Exforge n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Il n'existe toutefois aucune donnée relative à son

utilisation en cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 10 ml/min), ce qui requiert une grande prudence.

Transplantation rénale

À l'heure actuelle, il n'existe pas de données concernant la sécurité d'emploi d'Exforge chez les patients qui ont bénéficié récemment d'une transplantation rénale.

Insuffisance hépatique

Le valsartan est éliminé principalement sous forme inchangée par la bile, alors que l'amlodipine est fortement métabolisée par le foie. Une prudence particulière est recommandée en cas d'utilisation d'Exforge chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou des troubles obstructifs des voies biliaires.

Angiœdème

Des angiœdèmes, y compris un gonflement du larynx et de la glotte, entraînant une gêne au passage de l'air et/ou un gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue ont été rapportés chez des patients traités par le valsartan. Certains de ces patients avaient déjà présenté par le passé des angiœdèmes lors de la prise d'autres médicaments, y compris des inhibiteurs de l'ECA. L'administration d'Exforge doit être immédiatement interrompue chez les patients développant un angiœdème et un traitement adéquat ainsi qu'une surveillance doivent être effectués jusqu'à la disparition complète et durable des signes et symptômes. L'administration d'adrénaline est nécessaire si la langue, la glotte ou le larynx sont atteints. Par ailleurs, des mesures doivent être prises pour maintenir la perméabilité des voies respiratoires du patient et Exforge ne doit plus leur être administré.

Angiœdème intestinal

Des angiœdèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, dont le valsartan (voir «Effets indésirables»). Ces patients ont présenté des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Ces symptômes ont disparu à l'arrêt du traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angiœdème intestinal est diagnostiqué, Exforge doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en place jusqu'à disparition complète des symptômes.

Patients présentant une insuffisance cardiaque et des antécédents d'infarctus du myocarde

De manière générale, les antagonistes du calcium, dont l'amlodipine, doivent être utilisés avec une grande prudence chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (stade III-IV selon la classification de la NYHA).

Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple, patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère), le traitement par des inhibiteurs de l'ECA ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine a été associé à une oligurie et/ou à une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou à un décès. Lors de l'examen de patients atteints d'insuffisance cardiaque ou de patients ayant déjà souffert d'un infarctus du myocarde, la fonction rénale doit toujours être également contrôlée.

Risque d'infarctus du myocarde ou aggravation d'une angine de poitrine
L'aggravation d'une angine de poitrine ou la survenue d'un infarctus aigu du myocarde peut être observée après le début de l'administration ou après une augmentation de la dose d'amlodipine, en particulier chez les patients présentant une pathologie occlusive sévère des artères coronaires.

Sténose de la valve aortique ou mitrale, ou cardiomyopathie obstructive hypertrophique
Comme pour les autres vasodilatateurs, une prudence particulière est recommandée lors de l'utilisation de l'amlodipine chez les patients souffrant de sténose de la valve aortique ou mitrale ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

4.5. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Dantrolène (perfusion): dans les modèles animaux, une fibrillation ventriculaire et un collapsus circulatoire létaux en lien avec une hyperkaliémie ont été observés après administration de vérapamil et de dantrolène intraveineux. En raison du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques tels que l'amlodipine chez les patients présentant un risque élevé d'hyperthermie maligne ou qui sont traités pour une hyperthermie maligne.

Études in vitro

Transporteurs: des études *in vitro* avec du tissu hépatique humain indiquent que le valsartan est un substrat du transporteur hépatique d'influx OATP1B1 et du transporteur hépatique d'efflux MRP2. L'administration concomitante d'inhibiteurs de transporteurs d'influx (par exemple, rifampicine, ciclosporine) ou de transporteurs d'efflux (par exemple, ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique au valsartan.

Inhibiteurs enzymatiques

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (inhibiteurs de la COX-2)
L'administration d'AINS et d'inhibiteurs de la COX-2 peut diminuer l'effet antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAll). Chez les patients âgés, les patients insuffisants rénaux et ceux présentant une hypovolémie (aussi sous traitement diurétique), l'administration concomitante d'AINS (ou d'inhibiteurs de la COX-2) et d'un ARAll peut augmenter le risque d'une dégradation de la fonction rénale (y compris d'une insuffisance rénale aiguë). Chez ces patients, la prudence est recommandée lors de l'association à ces médicaments et la fonction rénale doit être contrôlée.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec des inhibiteurs de l'ECA (IEC), des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) ou l'aliskirène
Des hypotensions, des syncopes, des hyperkaliémies et des troubles de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) ont été observées plus fréquemment sous « double blocage » du SRAA avec des ARA, des IEC ou l'aliskirène que lors de l'utilisation de ces substances en monothérapie, en particulier chez les patients normotendus ou hypotendus au début du traitement.

Un double blocage du SRAA par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, d'ARA ou d'aliskirène n'est donc pas recommandé. Lorsque le traitement avec un double blocage est considéré comme absolument nécessaire, celui-ci doit se faire sous la surveillance d'un spécialiste et en effectuant des contrôles étroits de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), y compris le valsartan, ne doivent pas être utilisés de manière concomitante chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
Cette association est contre-indiquée chez certains patients (voir « Contre-indications »).

Inhibiteurs de mTOR (mechanistic target of rapamycin [cible de la rapamycine])
Les inhibiteurs de mTOR, comme le sirolimus, le temsirolimus ou l'évérolimus, sont des substrats de CYP3A et l'amlodipine est un inhibiteur faible de CYP3A. L'amlodipine peut augmenter l'exposition aux inhibiteurs de mTOR en cas d'utilisation concomitante avec des inhibiteurs du mTOR.

Autres interactions

Amlodipine

Simvastatine : l'administration concomitante de doses multiples de 10 mg d'amlodipine et de 80 mg de simvastatine a augmenté l'exposition à la simvastatine de 77% par rapport à l'administration de la simvastatine seule. La dose quotidienne de simvastatine doit être limitée à 20 mg chez les patients prenant de l'amlodipine.

Inhibiteurs du CYP3A4 : l'administration concomitante de 180 mg de diltiazem par jour et de 5 mg d'amlodipine chez des patients âgés hypertendus a conduit à une augmentation de l'exposition systémique à l'amlodipine d'un facteur 1,6. Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, itraconazole, ritonavir) peuvent conduire à des concentrations plasmatiques d'amlodipine plus élevées qu'avec le diltiazem. La prudence est donc recommandée lors de l'administration concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs du CYP3A4.

Inducteurs du CYP3A4: il n'existe aucune information sur les effets quantitatifs des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. En cas d'administration concomitante d'amlodipine avec des inducteurs du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, millepertuis), les patients doivent être surveillés afin de garantir l'efficacité clinique souhaitée. L'amlodipine peut être administrée avec des diurétiques thiazidiques, des alpha-bloquants, des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'ECA, des dérivés nitrés à libération retardée, de la nitroglycérine sublinguale, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des antibiotiques et des antidiabétiques oraux.

Les antagonistes du calcium peuvent interférer avec la théophylline et l'ergotamine, dont le métabolisme passe par le système du cytochrome P450. En l'absence, à ce jour, d'études d'interactions avec la théophylline ou l'ergotamine et l'amlodipine, que ce soit *in vitro* ou *in vivo*, il est conseillé de contrôler régulièrement en début de traitement les taux sanguins de théophylline ou d'ergotamine en cas d'administration simultanée.

Les essais *in vitro* sur du plasma humain montrent que l'amlodipine n'influence pas la liaison aux protéines de la digoxine, de la phénitoïne, des coumarines, de la warfarine ou de l'indométacine.

Effet d'Exforge sur d'autres médicaments

Études spécifiques : effets de l'amlodipine sur d'autres substances actives

Atorvastatine : l'administration simultanée de plusieurs doses d'amlodipine (10 mg) et d'atorvastatine (80 mg) n'a entraîné aucune modification significative des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'atorvastatine.

Digoxine: les essais réalisés chez des sujets sains ont montré que l'administration simultanée d'amlodipine et de digoxine ne modifie pas les taux plasmatiques de la digoxine, ni la clairance rénale de cette substance.

Éthanol (alcool): des doses uniques et multiples d'amlodipine (10 mg) n'ont pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique de l'éthanol.

Warfarine: l'effet de la warfarine sur le temps de prothrombine n'a pas été modifié significativement chez des sujets masculins sains lors d'une administration concomitante d'amlodipine.

Ciclosporine: des études pharmacocinétiques réalisées avec la ciclosporine ont montré que l'amlodipine ne modifie pas significativement la pharmacocinétique de la ciclosporine.

Valsartan

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée avec les substances suivantes: cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine et glibenclamide.

Le valsartan n'étant que très légèrement métabolisé, on ne s'attend pas à des interactions cliniquement significatives sous forme d'induction ou d'inhibition du métabolisme du système du cytochrome P450.

Bien que le valsartan soit fortement lié aux protéines plasmatiques, les essais *in vitro* n'ont pas mis en évidence des interactions reposant sur ce mécanisme avec une série d'autres substances également fortement liées aux protéines, telles que le diclofénac, le furosémide et la warfarine.

Lithium

Une augmentation réversible de la concentration sérique de lithium et une toxicité du lithium ont été observées lors de l'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'ECA ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, dont Exforge. Une surveillance étroite de la concentration sérique de lithium est donc recommandée en cas d'administration concomitante. Le risque de toxicité du lithium peut encore être augmenté lors de l'administration concomitante de diurétiques et d'Exforge.

Potassium

Le risque d'hyperkaliémie peut être augmenté au cours d'un traitement associant des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'autres médicaments pouvant augmenter le potassium sérique (par exemple, diurétiques d'épargne potassique, produits contenant du potassium, héparine). Dans de tels cas, le valsartan doit être administré avec prudence et la kaliémie doit être contrôlée.

Tacrolimus

En cas d'administration concomitante avec l'amlodipine, il existe un risque élevé d'augmentation du taux sanguin du tacrolimus. Pour éviter toute toxicité du tacrolimus, il convient d'en surveiller le taux sanguin lors de l'administration d'amlodipine à des patients traités par le tacrolimus, et d'ajuster la dose de tacrolimus si nécessaire.

Effet d'autres médicaments sur Exforge

Études spécifiques : effets d'autres substances actives sur l'amlodipine

Cimétidine : l'administration simultanée d'amlodipine et de cimétidine ne modifie pas la pharmacocinétique de l'amlodipine.

Jus de pamplemousse : l'utilisation d'amlodipine (qui est présente dans Exforge) avec le pamplemousse ou le jus de pamplemousse n'est généralement pas recommandée, car cela peut augmenter la biodisponibilité de l'amlodipine chez certains patients et renforcer ainsi l'effet hypotenseur. La raison peut être un polymorphisme génétique de CYP3A4 qui est l'enzyme principalement responsable du métabolisme de l'amlodipine. Dans une étude menée chez 20 sujets sains, aucun effet significatif du jus de pamplemousse sur la pharmacocinétique de l'amlodipine n'a pu être mis en évidence.

Aluminium/magnésium (antiacides) : l'administration simultanée d'antiacides contenant de l'aluminium/du magnésium et d'une dose unique d'amlodipine n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'amlodipine.

Sildénafil : une dose unique de sildénafil (100 mg) prise par des personnes présentant une hypertension essentielle n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de l'amlodipine. Lorsque l'amlodipine et le sildénafil ont été administrés simultanément, chaque principe actif a produit son effet hypotenseur propre de manière indépendante.

4.6. Fertilité, grossesse, allaitement

Grossesse

Exforge ne doit pas être administré pendant la grossesse (voir «Contre-indications »).

En raison du mécanisme d'action des antagonistes de l'angiotensine II, un risque pour le fœtus ne peut pas être exclu. Des lésions et la mort du fœtus ont été rapportées en rapport avec l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA (une classe spécifique de médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)) chez des femmes enceintes au cours du deuxième et du troisième tiers de leur grossesse. En outre, sur la base de données rétrospectives,

l'emploi d'inhibiteurs de l'ECA au cours du premier trimestre a été associé à un risque potentiel de malformations congénitales. Il existe des rapports d'avortements spontanés, d'oligoamnios et de trouble de la fonction rénale du nouveau-né chez des femmes qui avaient pris du valsartan par erreur.

Tous les nouveau-nés ayant été exposés au médicament *in utero* doivent être soigneusement examinés pour s'assurer d'une excrétion urinaire suffisante, de l'absence d'hyperkaliémie et d'une tension artérielle normale. En cas de besoin, toutes les mesures médicales nécessaires, comme une réhydratation, doivent être prises pour éliminer le médicament de la circulation. Comme pour tous les principes actifs qui agissent directement au niveau du SRAA, Exforge ne doit pas être pris par des femmes prévoyant une grossesse (voir « Contre-indications »). Les professionnels de la santé prescrivant des médicaments agissant sur le SRAA doivent informer les femmes en âge de procréer sur le risque potentiel de ces médicaments pendant la grossesse.

En cas de grossesse en cours de traitement, la prise d'Exforge doit être immédiatement interrompue (voir «Données de sécurité précliniques»).

Les nourrissons dont les mères ont été traitées par un ARA doivent être suivis étroitement pour déceler tout signe d'hypotension.

Allaitement

La prise d'Exforge pendant l'allaitement est contre-indiquée. Le valsartan et/ou l'amlodipine sont excrétés dans le lait maternel. La proportion de la dose maternelle qui est transmise au nourrisson a été évaluée à un maximum de 15% pour un écart interquartile de 3 à 7%. Les effets de l'amlodipine sur les nourrissons ne sont pas connus. Le valsartan a été excrété dans le lait maternel chez le rat.

Fertilité

Il n'existe pas de données relatives aux effets de l'amlodipine ou du valsartan sur la fertilité humaine. Des études menées chez des rats n'ont montré aucun effet de l'amlodipine ou du valsartan sur la fertilité (voir « Données de sécurité précliniques »).

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

Aucune étude n'a été effectuée sur l'effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines. Lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut cependant tenir compte du fait que tout traitement antihypertenseur peut occasionnellement provoquer des vertiges ou une fatigue.

4.8. Effets indésirables

La sécurité d'emploi d'Exforge a fait l'objet de cinq études contrôlées incluant 5175 patients dont 2613 ont reçu du valsartan en association avec de l'amlodipine.

Les effets indésirables sont énumérés selon leur incidence.

Fréquences

« Très fréquent » (≥ 1/10), « fréquent » (≥ 1/100 à < 1/10), « occasionnel » (≥ 1/1000 à < 1/100), « rare » (≥ 1/10 000 à < 1/1000), « très rare » (< 1/10 000).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont énumérés par ordre de gravité décroissant.

Infections et infestations

- *Fréquent :* rhinopharyngite, grippe.

Affections du système immunitaire

- *Rare :* hypersensibilité.

Affections psychiatriques

- *Rare :* états anxieux.

Affections du système nerveux

- *Fréquent :* céphalées.
- *Occasionnel :* vertiges, somnolence, vertige positionnel, paresthésie.

Affections oculaires

- *Rare :* troubles visuels.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

- *Occasionnel :* vertige rotatoire.
- *Rare :* acouphène.

Affections cardiaques

- *Occasionnel :* tachycardie, palpitations.
- *Rare :* syncopes.

Affections vasculaires

- *Occasionnel :* hypotension orthostatique.
- *Rare :* hypotension.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- *Occasionnel :* toux, douleurs laryngées.

Affections gastro-intestinales

- *Occasionnel :* diarrhée, nausées, douleurs abdominales, constipation, bouche sèche.
- *Très rare*: angiœdème intestinal

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- *Occasionnel :* rash cutané, érythème.
- *Rare :* hyperhidrose, exanthème, prurit.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

- *Occasionnel :* tuméfaction articulaire, dorsalgie, arthralgie.
- *Rare :* spasme musculaire, lourdeur.

Affections du rein et des voies urinaires

- *Rare:* pollakiurie, polyurie.

Affections des organes de reproduction et du sein

- *Rare:* dysérection.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- *Fréquent :* œdème, œdème prenant le godet, œdème de la face, œdèmes périphériques, fatigue, bouffées vasomotrices, asthénie, bouffées de chaleur.

Autres informations concernant le traitement combiné

Dans les études en double aveugle, contrôlées par substance active ou par placebo, l'incidence des œdèmes périphériques était statistiquement plus faible chez les patients sous traitement combiné (5,8%) que chez les patients traités par de l'amlodipine en monothérapie (9%).

Investigations

Très peu de patients hypertendus traités par valsartan/amlodipine ont présenté des modifications décelables des valeurs de base des examens de laboratoire. On a relevé une incidence légèrement plus importante d'élévation de l'azote uréique sanguin (BUN) dans le groupe amlodipine/valsartan (5,5%) et dans le groupe des patients traités par valsartan en monothérapie (5,5%) par rapport au groupe placebo (4,5%).

Information complémentaire sur les différents composants

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés durant les études cliniques menées avec Exforge, mais sont survenus lors du traitement par les principes actifs isolés:

Amlodipine

Les autres effets indésirables survenus sous traitement par l'amlodipine en monothérapie, sans lien de causalité avec le médicament de l'étude, sont énumérés ci-dessous.

Affections hématologiques et du système lymphatique

- *Très rare:* thrombocytopénie, leucopénie.

Affections du système immunitaire

- *Très rare:* réactions allergiques.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- *Très rare:* hyperglycémie.

Affections psychiatriques

- *Occasionnel:* dépression, insomnie, changement d'humeur (notamment, anxiété).

- *Rares:* confusion.

Affections du système nerveux

- *Fréquent:* somnolence, vertiges, céphalées.
- *Occasionnel:* tremblements, troubles du goût, syncope, hypoesthésies, paresthésies.
- *Très rare:* neuropathie périphérique, hypertension.

Affections oculaires

- *Fréquent:* déficiences visuelles (notamment, diplopie).

Affections cardiaques

- *Fréquent:* palpitations.
- *Occasionnel:* arythmie, bradycardie, fibrillation auriculaire, tachycardie ventriculaire.
- *Très rare:* infarctus du myocarde.

Affections vasculaires

- *Fréquent:* rougeur de la peau avec sensation de chaleur.
- *Occasionnel:* hypotension.
- *Très rare:* vascularite.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- *Fréquent:* dyspnée.
- *Occasionnel:* rhinite, toux.

Affections gastro-intestinales

- *Fréquent :* douleur abdominale, nausées, dyspepsie, modification des habitudes de défécation (notamment diarrhée et constipation).
- *Occasionnel :* vomissements, bouche sèche.
- *Très rare :* pancréatite, gastrite, hyperplasie gingivale.

Affections hépatobiliaires

- *Très rare:* hépatite, ictère, taux d'enzymes hépatiques élevés (le plus souvent dus à une cholestase).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- *Occasionnel :* alopécie, purpura, altération de la couleur cutanée, photosensibilisation, hyperhidrose, prurit, rash, exanthème, urticaire.
- *Très rare :* angiœdème, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, dermite exfoliative, sensibilité à la lumière.
- *Fréquence inconnue:* syndrome de Debré-Lamy-Lamotte.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

- *Fréquent:* gonflement des chevilles, crampes musculaires.
- *Occasionnel:* myalgies, arthralgies, dorsalgie.

Affections du rein et des voies urinaires

- *Occasionnel:* troubles mictionnels, nycturie, fréquence de miction accrue.

Affections des organes de reproduction et du sein

- *Occasionnel:* gynécomastie, impuissance.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- *Très fréquent:* œdèmes.
- *Fréquent:* fatigue, asthénie.
- *Occasionnel:* douleur, malaise, douleurs thoraciques.

Investigations

- *Occasionnel:* gain pondéral, perte de poids.

Dans une étude à long terme, contrôlée par placebo, de l'amlodipine (PRAISE-2) incluant des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe NYHA III et IV et d'origine non ischémique, l'administration d'amlodipine a été associée à une augmentation de l'incidence d'œdème pulmonaire, quoiqu'il n'y a pas eu de différence significative de l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque par rapport au groupe placebo.

Risque d'infarctus du myocarde et aggravation d'une angine de poitrine : dans de rares cas, des patients, en particulier en présence d'une coronaropathie sévère, ont souffert d'un infarctus du myocarde aigu ou d'une aggravation d'une angine de poitrine (crises plus fréquentes, de durée plus prolongée ou plus sévères) après le début d'un traitement par des antagonistes du calcium ou après une augmentation de la dose. Des arythmies (dont bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire) ont également été rapportées lors d'un traitement par des antagonistes du calcium. Ces événements indésirables sont difficiles à différencier de la maladie sous-jacente.

Valsartan

Les autres effets secondaires supplémentaires survenus lors d'études cliniques portant sur l'utilisation du valsartan en monothérapie dans le traitement de l'hypertension, sans lien de causalité avec le médicament testé, ont été les suivants :

Infections et infestations

- *Fréquent*: infections virales.
- *Occasionnel :* infections des voies respiratoires supérieures, pharyngite, sinusite.
- *Très rare :* rhinite.

Affections hématologiques et du système lymphatique

- *Occasionnel*: neutropénie.
- *Très rare:* thrombocytopénie, taux d'hémoglobine et d'hématocrite diminués.

Affections du système immunitaire

- *Très rare :* hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- *Occasionnel :* hyperkaliémie.

Affections psychiatriques

- *Occasionnel :* insomnie, diminution de la libido.

Affections du système nerveux

- *Fréquent :* étourdissements posturaux.
- *Rare :* étourdissements.

Affections cardiaques

- *Occasionnel :* insuffisance cardiaque.
- *Très rare :* troubles du rythme cardiaque.

Affections vasculaires

- *Très rare :* vascularite.

Affections hépatobiliaires

- *Très rare :* valeurs anormales aux tests de la fonction hépatique, y compris augmentation de la bilirubine dans le sang.

Affections gastro-intestinales

- *Très rare :* vomissements.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- *Très rare :* angiœdème.
- *Fréquence inconnue :* dermite bulleuse.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

- *Très rare :* myalgie.

Affections du rein et des voies urinaires

- *Très rare :* trouble de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, créatinine sanguine augmentée.

Troubles gravidiques et périnataux

- *Très rare :* complications fœtales.

Investigations

- *Fréquent :* augmentation du taux de créatinine sanguine.

Dans les essais cliniques contrôlés, une neutropénie a été constatée chez 1,9% des patients traités par le valsartan et chez 1,6% de ceux traités par un inhibiteur de l'ECA.

Dans le cas de patients souffrant d'insuffisance cardiaque, une augmentation de plus de 50% de la créatinine a été observée chez 3,9% des patients traités par valsartan et chez 0,9% des

patients du groupe placebo. Chez les patients avec un antécédent d'infarctus du myocarde récent, le pourcentage de doublement de la créatinine sérique était de 4,2% sous valsartan et de 3,4% sous captopril.

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, une élévation du potassium sérique de plus de 20% a été observée chez 10% des patients sous valsartan et chez 5,1% des patients sous placebo.

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, une élévation de l'azote uréique sanguin (BUN) de plus de 50% a été observée chez 16,6% des patients sous valsartan et chez 6,3% des patients sous placebo.

D'autres effets indésirables observés au cours d'études cliniques réalisées après la commercialisation et au laboratoire dans l'indication hypertension artérielle sont énumérés ci-dessous selon le système de classes d'organes.

La fréquence des effets indésirables observés après la commercialisation et au laboratoire ne peut pas être déterminée et est donc indiquée comme « fréquence inconnue ».

Affections du système immunitaire

- *Fréquence inconnue*: hypersensibilité, y compris maladie sérique.

Affections hépatobiliaires

- *Fréquence inconnue*: augmentation des paramètres de la fonction hépatique, y compris augmentation des taux de bilirubine dans le sang.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : l'Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé (AMMPS) -Site internet :https://ammps.gov.ma/

4.9. Surdosage

Signes et symptômes
On ne dispose actuellement d'aucune expérience concernant un surdosage d'Exforge. Le symptôme le plus grave d'un surdosage du valsartan est vraisemblablement l'hypotension avec vertiges.

Suite à un surdosage d'amlodipine, des cas rares d'œdème pulmonaire non cardiogénique ont été rapportés, lesquels se sont manifestés tardivement (24 à 48 heures après la prise) et ont nécessité une assistance respiratoire. Des mesures de réanimation précoces (incluant un excès liquidien) visant à maintenir la circulation sanguine et le débit cardiaque peuvent en être des déclencheurs.

Un surdosage d'amlodipine peut provoquer une vasodilatation périphérique marquée et éventuellement une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique marquée et

éventuellement persistante pouvant aller jusqu'à un choc avec issue fatale a été décrite. Une hypotension cliniquement significative résultant d'un surdosage d'Exforge nécessite un soutien cardiovasculaire actif comprenant une surveillance étroite des fonctions cardiaque et pulmonaire, une surélévation des extrémités ainsi que la surveillance du volume de liquide circulant et de la quantité d'urine.

Un vasoconstricteur peut être utile pour rétablir le tonus vasculaire et la tension artérielle, à condition qu'il n'existe pas de contre-indication à son emploi. Le gluconate de calcium administré par voie intraveineuse peut favoriser une inversion de l'inhibition des canaux calciques. Lorsque la prise du médicament est récente, on peut envisager de procéder à un lavage de l'estomac.

L'administration de charbon actif chez les sujets sains tout de suite après la prise d'amlodipine ou au maximum deux heures après a montré une diminution significative de l'absorption de l'amlodipine.

L'élimination du valsartan et de l'amlodipine par hémodialyse est improbable.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC
C09DB01

Mécanisme d'action

Exforge associe deux principes actifs antihypertenseurs dont les mécanismes d'action se complètent pour contrôler la tension artérielle des patients hypertendus: l'amlodipine appartient à la classe des antagonistes du calcium et le valsartan à celle des antagonistes de l'angiotensine II. L'association de ces composés a un effet antihypertenseur additionnel et fait baisser la tension artérielle plus fortement que chacun de ses composants pris séparément.

Amlodipine

L'amlodipine inhibe l'influx transmembranaire d'ions calcium dans les cellules myocardiques et les cellules des muscles vasculaires lisses. Le mécanisme de l'action antihypertensive de l'amlodipine repose sur un effet relaxant direct sur les cellules des muscles vasculaires lisses, ce qui aboutit à une réduction de la résistance vasculaire périphérique et à une baisse de la tension artérielle. Des données expérimentales laissent supposer que l'amlodipine se lie aussi bien aux sites de liaison dihydropyridine qu'aux sites de liaison non dihydropyridine. Les contractions des muscles du cœur et de la musculature vasculaire lisse dépendent du flux des ions calcium extracellulaires vers ces cellules à travers des canaux ioniques spécifiques.

L'administration de doses thérapeutiques d'amlodipine à des patients hypertendus provoque une vasodilatation qui entraîne une baisse de la tension artérielle aussi bien en position allongée qu'en position assise. Cette réduction de la tension artérielle ne s'accompagne pas, en cas de traitement à long terme, d'une modification importante de la fréquence cardiaque ou de la concentration plasmatique en catécholamines.

Une corrélation existe entre les concentrations plasmatiques du médicament et son efficacité aussi bien chez les jeunes patients que chez les patients âgés.

L'administration de doses thérapeutiques d'amlodipine à des patients hypertendus dont la fonction rénale est normale aboutit à une baisse de la résistance vasculaire rénale et à une hausse du débit de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal effectif sans modification de la fraction de filtration ou protéinurie.

Comme pour d'autres antagonistes du calcium, des mesures hémodynamiques de la fonction cardiaque au repos et en mouvement (ou sous stimulation) ont révélé, en général, dans le cas de patients présentant une fonction ventriculaire normale et traités par amlodipine, une légère hausse de l'index cardiaque sans effet significatif sur le dP/dt, la pression ventriculaire gauche en fin de phase diastolique ou le volume. Dans les études hémodynamiques, l'amlodipine, utilisée à doses thérapeutiques chez des animaux et des êtres humains sains, n'a pas eu d'effet inotrope négatif, même lors d'une administration chez l'être humain en association avec des bêtabloquants.
L'amlodipine ne modifie pas la fonction du nœud sinusal ou la conduction auriculoventriculaire chez les animaux ou les êtres humains sains. Des études cliniques utilisant l'amlodipine en association avec des bêtabloquants pour traiter des patients souffrant d'hypertension ou d'angine de poitrine n'ont montré aucun effet indésirable sur les paramètres électrocardiographiques.

Valsartan

Le valsartan en administration orale est un antagoniste puissant et spécifique de l'angiotensine II. Il agit de manière sélective sur le récepteur sous-type AT1 responsable des mécanismes connus de l'angiotensine II. Après blocage du récepteur de l'AT1 par le valsartan, le taux plasmatique élevé d'angiotensine II peut stimuler le récepteur encore libre de l'AT2, ce qui semble compenser l'effet du récepteur AT1. Le valsartan ne présente pas d'activité agoniste partielle sur le récepteur AT1 et il a une affinité beaucoup plus forte (d'un facteur 20 000 environ) pour le récepteur AT1 que pour le récepteur AT2.

Le valsartan n'inhibe pas l'ECA, encore appelée kininase II, qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II et dégrade la bradykinine. Comme ils n'agissent pas sur l'ECA et ne renforcent pas l'action de la bradykinine ou de la substance P, les antagonistes de l'angiotensine II ne provoquent probablement pas de toux. Les études cliniques comparant le valsartan et un inhibiteur de l'ECA ont montré que l'incidence d'une toux sèche était significativement plus faible ($p < 0,05$) chez les patients traités par valsartan que chez ceux traités par un inhibiteur de l'ECA (2,6% contre 7,9%). Dans une étude clinique incluant des patients ayant des antécédents de toux sèche en raison d'un traitement par des inhibiteurs de l'ECA, une toux est apparue chez 19,5% des patients sous valsartan, chez 19,0% des patients sous diurétique thiazidique et chez 68,5% de ceux ayant été traités par un inhibiteur de l'ECA ($p < 0,05$). Le valsartan ne se lie à aucun autre récepteur hormonal ou aucun canal ionique jouant un rôle dans la régulation cardiovasculaire, ni ne bloque ceux-ci.

Le valsartan diminue la tension artérielle des patients hypertendus sans toutefois influencer leur fréquence cardiaque.

Chez la plupart des patients, l'effet antihypertenseur d'une dose orale unique se manifeste dans les 2 heures qui suivent la prise, la baisse tensionnelle maximale étant obtenue dans les 4 à 6 heures. L'effet antihypertenseur persiste pendant les 24 heures qui suivent l'administration. En cas d'administration répétée, une baisse tensionnelle maximale est généralement obtenue en 2 à 4 semaines, pour tous les dosages, et elle se maintient en cas de traitement à long terme. L'arrêt brutal du valsartan ne s'est pas accompagné d'hypertension de rebond ou d'autres effets cliniques indésirables.

Pharmacodynamique

Aucune donnée.

Efficacité clinique

Valsartan/amlodipine
Plus de 1400 patients hypertendus ont reçu Exforge une fois par jour dans deux études contrôlées par placebo. L'effet antihypertenseur d'une seule dose de cette association a persisté 24 heures.

Exforge (bésilate d'amlodipine/valsartan) a fait l'objet de 2 études contrôlées par placebo incluant des patients hypertendus dont la tension diastolique était comprise entre ≥ 95 mmHg et < 110 mmHg. Dans la première étude (tension artérielle initiale de 153/99 mmHg), la baisse de la tension artérielle a été de 20–23/14–16 mmHg pour Exforge administré à des doses de 5/80 mg, 5/160 mg et 5/320 mg, comparée à 7/7 mmHg pour le placebo. Dans la deuxième étude (tension artérielle initiale de 157/99 mmHg), Exforge administré à des doses de 10/160 mg et 10/320 mg a permis de réduire la tension artérielle de 28/18–19 mmHg, par rapport à 13/9 mmHg dans le groupe placebo.

Une étude multicentrique randomisée, en double aveugle et contrôlée par substance active réalisée avec des groupes parallèles de patients dont le traitement par valsartan 160 mg n'était pas adéquat a montré une normalisation de la tension artérielle (à la fin de l'étude: tension diastolique < 90 mmHg en position assise) chez 75% des patients sous amlodipine/valsartan 10 mg/160 mg, chez 62% des patients sous amlodipine/valsartan 5 mg/160 mg, par rapport à 53% des patients qui continuaient de prendre seulement du valsartan 160 mg. L'adjonction d'amlodipine 10 mg et 5 mg a entraîné une baisse supplémentaire de la tension artérielle systolique/diastolique de respectivement 6,0/4,8 mmHg et 3,9/2,9 mmHg par rapport aux patients qui continuaient de recevoir seulement du valsartan 160 mg.

Une étude multicentrique randomisée, en double aveugle et contrôlée par substance active réalisée avec des groupes parallèles de patients dont le traitement par amlodipine 10 mg n'était pas adéquat a montré une normalisation de la tension artérielle (à la fin de l'étude : tension diastolique < 90 mmHg en position assise) chez 78% des patients sous amlodipine/valsartan 10 mg/160 mg par rapport à 67% des patients qui continuaient à prendre seulement de l'amlodipine 10 mg. L'adjonction de valsartan 160 mg a entraîné une baisse supplémentaire de la tension artérielle systolique/diastolique de 2,9/2,1 mmHg par rapport aux patients qui continuaient de recevoir seulement de l'amlodipine 10 mg.

Exforge a également fait l'objet d'une étude contrôlée par substance active menée chez 130 patients hypertendus dont la tension diastolique était comprise entre ≥ 110 mmHg et < 120 mmHg. Dans cette étude (tension artérielle initiale de 171/113 mmHg), Exforge à la posologie de 5 mg/160 mg, qui a été augmentée à 10 mg/160 mg, a baissé la tension artérielle en position assise de 36/29 mmHg par rapport à la baisse de 32/28 mmHg obtenue avec une posologie de lisinopril/hydrochlorothiazide de 10 mg/12,5 mg, augmentée à 20 mg/12,5 mg.

Dans le cadre de deux études à long terme, l'effet d'Exforge a été maintenu sur une année.

Chez les patients dont la tension artérielle était contrôlée de manière adéquate par l'amlodipine, mais qui présentaient des œdèmes inacceptables, Exforge peut provoquer une baisse similaire de la tension artérielle avec moins d'œdèmes.

L'âge, le sexe et l'appartenance raciale n'ont aucune influence sur la réponse thérapeutique obtenue avec Exforge.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Valsartan/amlodipine

Après administration orale d'Exforge, les concentrations plasmatiques maximales du valsartan sont atteintes après 3 heures et celles de l'amlodipine après 6 à 8 heures. Le taux et l'ampleur de l'absorption d'Exforge sont équivalents à la biodisponibilité du valsartan et de l'amlodipine lorsque ceux-ci sont administrés sous forme de comprimés séparés.

Absorption

Amlodipine

Après administration orale de doses thérapeutiques d'amlodipine seule, les concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine sont atteintes après 6 à 12 heures. La biodisponibilité absolue est comprise entre 64% et 80%. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas influencée par la prise d'aliments.

Valsartan

Après administration orale, le valsartan est rapidement absorbé, la quantité de substance absorbée variant cependant considérablement. La biodisponibilité absolue moyenne du valsartan est de 23% (variabilité de 23 ± 7). La pharmacocinétique du valsartan est linéaire dans la plage posologique examinée. Le valsartan s'accumule peu en cas de prise journalière unique. Les concentrations plasmatiques étaient comparables chez l'homme et la femme.

La prise du valsartan pendant un repas diminue l'aire sous la courbe de concentrations plasmatiques (ASC) du valsartan de 48% et sa C_{max} de 59%. Les concentrations plasmatiques du valsartan mesurées 8 heures environ après son administration sont toutefois semblables à jeun ou avec un repas. La diminution de l'ASC et de la C_{max} ne s'accompagne d'aucune réduction cliniquement significative de l'effet thérapeutique ; par conséquent, valsartan peut être pris avec ou sans aliments.

Distribution

Amlodipine

Le volume de distribution est d'environ 21 l/kg. Des études *in vitro* portant sur l'amlodipine ont montré qu'environ 97,5% de la dose circulante étaient liés à des protéines plasmatiques.

La liaison du valsartan aux protéines sériques est forte (94 à 97%) et il se lie principalement à l'albumine. L'état d'équilibre est atteint en une semaine environ. Le volume de distribution du valsartan à l'état d'équilibre est d'environ 17 litres. Par rapport à la perfusion hépatique (env. 30 l/h), la clairance plasmatique est relativement lente (environ 2 l/h).

Métabolisme

L'amlodipine est très fortement métabolisée (à environ 90%) dans le foie en métabolites inactifs. L'amlodipine franchit la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

Élimination

L'élimination plasmatique de l'amlodipine est biphasique avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30 à 50 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après environ 7 à 8 jours d'administration continue. 10% de l'amlodipine originale et 60% de ses métabolites sont éliminés par l'urine.

Le valsartan présente une cinétique d'élimination multi-exponentielle (demi-vie primaire alpha < 1 heure et demi-vie terminale bêta env. 9 heures).

Environ 70% du valsartan résorbé sont éliminés par les fèces et 30% dans l'urine, principalement sous forme inchangée.

Linéarité

Le valsartan et l'amlodipine montrent une pharmacocinétique linéaire.

Cinétique pour certains groupes de patients

Troubles de la fonction hépatique

Les patients atteints d'une insuffisance hépatique ont une clairance diminuée de l'amlodipine, la hausse de l'ASC étant d'environ 40 à 60%. En moyenne, l'exposition au valsartan (mesurée par l'ASC) chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique chronique légère à modérée est le double de celle des sujets sains (répartis également en fonction de l'âge, du sexe et du poids). En conséquence, le traitement de patients souffrant d'insuffisance hépatique exige de la prudence (voir « Posologie et mode d'administration », « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Troubles de la fonction rénale

La pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas fortement influencée en cas d'insuffisance rénale. Il n'existe pas de corrélation manifeste entre la fonction rénale (mesurée par la clairance de la créatinine) et l'exposition au valsartan (mesurée par l'ASC) chez les patients, quel que soit le degré de gravité de leur insuffisance rénale. Les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée peuvent donc recevoir la dose initiale usuelle (voir «Posologie et mode d'administration », « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»).

La prudence est conseillée en cas d'apparition d'une insuffisance rénale sévère.

Patients âgés

La durée jusqu'à l'obtention de la concentration plasmatique maximale d'amlodipine est similaire chez les patients âgés et les patients jeunes. Dans le cas des patients âgés, la clairance de l'amlodipine a tendance à baisser, ce qui entraîne une augmentation de l'ASC et de la demi-vie d'élimination.

L'exposition systémique du valsartan est légèrement accrue chez les personnes âgées par rapport aux sujets plus jeunes, mais aucune pertinence clinique de cette observation n'a pu être montrée. Comme les deux substances sont tout aussi bien tolérées par les patients jeunes et les patients âgés, les recommandations posologiques normales sont valables (voir «Posologie et mode d'administration »).

Enfants

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour l'enfant.

5.3. Données de sécurité préclinique

Amlodipine:valsartan

Les différentes études précliniques menées chez diverses espèces animales n'ont pas montré d'indice suggérant qu'aux doses thérapeutiques l'association amlodipine:valsartan ne doit pas être utilisée chez l'être humain.

Des essais chez l'animal d'une durée de 13 semaines ont été réalisés avec l'association amlodipine:valsartan chez le rat et le singe, de même que des études chez le rat pour l'examen de la toxicité embryofœtale.

Dans une étude sur le développement embryofœtal de rats avec des doses orales de 5:80 mg/kg d'amlodipine:valsartan/jour, de 10:160 mg/kg d'amlodipine:valsartan/jour et de 20:320 mg/kg d'amlodipine:valsartan/jour, des effets maternels et fœtaux liés au traitement (retards et troubles du développement associés à une toxicité maternelle significative) n'ont été observés qu'à la combinaison de dose élevée. Le No-Observed-Adverse-Effect-Level (NOAEL) pour l'effet embryofœtal a été de 10:160 mg/kg d'amlodipine:valsartan/jour. Ces doses correspondent respectivement à 4,3 et 2,7 fois l'exposition systémique après administration de la dose maximale recommandée chez l'homme (10/320 mg/60 kg).

Aucune étude de mutagénicité, de clastogénicité, de capacité de reproduction et de carcinogénicité n'a été réalisée pour l'association d'amlodipine et de valsartan, car il n'existait aucun indice d'interactions entre ces deux principes actifs.

Amlodipine

Il n'existe aucun indice significatif de cancérogénicité et de mutagénicité provenant d'études. Dans les études de cancérogénicité, les doses maximales étaient comparables chez les souris ; chez les rats, elles étaient deux fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg, sur la base de mg/m² et d'un patient pesant 50 kg.

Il n'a été observé aucun effet sur la fertilité de rats traités par l'amlodipine (mâles durant 64 jours et femelles durant 14 jours avant l'accouplement) à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (8 fois la dose maximale recommandée de 10 mg, sur la base de mg/m² et d'un patient pesant 50 kg).

Lors de l'administration orale de maléate d'amlodipine à des doses allant jusqu'à 10 mg d'amlodipine/kg/jour à des rates et des lapines gravides, aux périodes respectives de l'organogenèse majeure, aucun indice de tératogénicité n'a été mis en évidence. La taille de la portée a cependant fortement diminué (d'env. 50%) et le nombre de morts intra-utérines a augmenté significativement (d'env. 5 fois). Il a été démontré qu'à cette dose l'amlodipine allonge la durée de la gestation ainsi que la durée de la mise bas chez la rate.

Valsartan

Mise à part une toxicité fœtale chez le lapin, les données précliniques issues des études conventionnelles sur la pharmacologie de sécurité, la génotoxicité, la carcinogénicité et la fertilité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicité chronique

Dans différentes études précliniques menées auprès de différentes espèces animales, aucun résultat, mis à part une fœtotoxicité, n'indique qu'à des doses thérapeutiques le valsartan ne doit pas être utilisé chez l'être humain. Lors des études précliniques de sécurité, l'administration de doses élevées de valsartan (200 à 600 mg/kg de poids corporel/jour) chez le rat a entraîné une diminution des paramètres relatifs aux globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) et des modifications de l'hémodynamique rénale (légère augmentation des taux d'urée dans le sang ainsi qu'hyperplasie tubulaire rénale et basophilie chez les animaux mâles). Ces doses chez le rat (200 et 600 mg/kg/jour) représentent 6 et 18 fois la dose recommandée chez l'être humain sur la base de mg/m² (le calcul repose sur une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg). Des doses comparables chez le ouistiti ont entraîné des modifications semblables, mais plus sévères, en particulier au niveau des reins où les modifications ont évolué vers une néphropathie avec augmentation des taux d'urée et de créatinine. En outre, une hypertrophie des cellules rénales juxtaglomérulaires a été observée chez les rats et les ouistitis. Toutes ces modifications résultent probablement de l'effet pharmacologique du valsartan, qui provoque une hypotension persistante, particulièrement chez le ouistiti. L'hypertrophie des cellules rénales juxtaglomérulaires ne semble pas présenter d'importance aux doses thérapeutiques chez l'être humain.

Toxicité pour la reproduction

Valsartan : le valsartan n'a eu aucun effet délétère sur la performance de reproduction de rats mâles et femelles lors de l'administration orale de doses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour, ce qui correspond environ à 6 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain sur la base de mg/m^2 (les calculs étant basés sur une dose orale de 320 mg/jour et un patient pesant 60 kg). Au cours des études sur le développement embryofœtal menées chez la souris, le rat et le lapin, une fœtotoxicité a été observée chez le rat en relation avec une toxicité maternelle à une dose de 600 mg/kg/jour de valsartan, ce qui correspond environ à 18 fois la dose maximale

recommandée chez l'être humain sur la base de mg/m^2 (les calculs étant basés sur une dose orale de 320 mg/jour et un patient pesant 60 kg); chez le lapin, cette toxicité a été observée à une dose de 10 mg/kg/jour, ce qui correspond environ à 0,6 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain sur la base de mg/m^2 (les calculs étant basés sur une dose orale de 320 mg/jour et un patient pesant 60 kg). Chez la souris, aucun indice de toxicité maternelle ou fœtale n'a été mis en évidence jusqu'à une dose de 600 mg/kg/jour, ce qui correspond environ à 9 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain sur la base de mg/m^2 (les calculs étant basés sur une dose orale de 320 mg/jour et un patient pesant 60 kg).

Mutagénicité

Aucun potentiel mutagène n'a pu être établi pour le valsartan dans différentes études standards *in vitro* et *in vivo* de génotoxicité, que ce soit au niveau génique ou au niveau chromosomique.

Carcinogénicité

Il ne ressort aucun indice de cancérogénicité lors de l'administration du valsartan avec la nourriture à des posologies allant jusqu'à 160 et 200 mg/kg/jour, respectivement, pendant 2 ans à des souris et des rats.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

Sans objet.

6.2 Durée de conservation

36 mois

6.3 Précautions particulières de conservation

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention « EXP» sur l'emballage.

Remarques concernant le stockage

Conserver dans l'emballage d'origine à température ambiante (15-25 °C) et protégé de l'humidité.

Conserver les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

6.4 Nature du conditionnement primaire

PVC/PVDC

6.5 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

NA

7. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A (Liste I).

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au Maroc : NOVARTIS PHARMA MAROC S.A

Date de publication : Septembre 2026