RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exforge HCT® 5/160/12,5mg, 5/160/25mg, **10/160/12,5mg**, 10/160/25mg.

2. COMPOSITION

Composition d' Exforge HCT 5/160/12,5mg :

Principes actifs :

- Amlodipine bésylate ……6, 94 mg

Correspondant à 5 mg d'amlodipine base

- Valsartan…… ..160 mg
- Hydrochlorotiazide…… 12,5 mg

Liste des excipients :

- Cellulose microcristalline
- Crospovidone
- Dioxide de silice colloîdale
- Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Prémélange de pelliculage blanc

Composition d' Exforge HCT 10/160/12,5mg:

Principes actifs :

- **Amlodipine bésylate ……..13.87 mg**

Correspondant à 10 mg d'amlodipine base

- **Valsartan…… .. 160 mg**
- **Hydrochlorotiazide……12,5 mg**

Liste des excipients :

- Cellulose microcristalline
- Crospovidone
- Dioxide de silice colloîdale
- Stéarate de magnésium

Pelliculage :

- Prémélange de pelliculage blanc
- Prémélange de pelliculage jaune

- Prémélange de pelliculage rouge

Composition d' Exforge HCT 5/160/25mg:

Principes actifs :

- Amlodipine bésylate……6.94 mg

Correspondant à 5 mg d'amlodipine base

- Valsartan……...160 mg
- Hydrochlorotiazide…….25 mg

Liste des excipients :

- Cellulose microcristalline
- Crospovidone
- Dioxide de silice colloïdale
- Stéarate de magnésium

Pelliculage :

- Prémélange de pelliculage blanc
- Prémélange de pelliculage jaune

Composition d' Exforge HCT 10/160/25mg:

Principes actifs :

- Amlodipine bésylate ……13.87 mg

Correspondant à 10 mg d'amlodipine base

- Valsartan……..160 mg
- Hydrochlorotiazide……25 mg

Liste des excipients :

- Cellulose microcristalline
- Crospovidone
- Dioxide de silice colloïdale
- Stéarate de magnésium

Pelliculage :

- Prémélange de pelliculage jaune

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Comprimés pelliculés en blister PVC/PVDC. Boîte de 28.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Exforge HCT est indiqué pour les patients dont la tension artérielle est insuffisamment contrôlée par une bithérapie.

Exforge HCT est indiqué en traitement de remplacement chez les patients déjà traités par l'association valsartan, amlodipine et hydrochlorothiazide sous forme de comprimés séparés aux mêmes dosages.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie usuelle

Lors du passage d'une bithérapie à Exforge HCT, la dose recommandée est de 1 comprimé pelliculé d'Exforge HCT à 5 mg/160 mg/12,5 mg, 10 mg/160 mg/12,5 mg, 5 mg/160 mg/25 mg ou 10 mg/160 mg/25 mg par jour.

Les patients recevant du valsartan, de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide sous forme de comprimés séparés peuvent passer à la dose correspondante d'Exforge HCT.

La dose maximale recommandée d'Exforge HCT est de 10/320/25 mg (2 comprimés d'Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg).

Exforge HCT 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 les principes actifs valsartan, hydrochlorothiazide et amlodipine, Exforge HCT doit être utilisé avec une prudence particulière chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou des troubles des voies biliaires. Il convient d'envisager de commencer le traitement avec la plus faible dose disponible d'amlodipine. Le dosage le plus faible d'Exforge HCT contient 5 mg d'amlodipine (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacocinétique »).

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min).

Contenant comme principe actif de l'hydrochlorothiazide, Exforge HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une anurie (voir « Contre-indications ») et doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min) (voir «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi» et « Propriétés pharmacocinétique »).

Les diurétiques thiazidiques sont inefficaces en monothérapie dans le cas de l'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min); cependant, lorsqu'ils sont utilisés avec prudence, ils peuvent être utiles en association avec un diurétique de l'anse, même chez les patients présentant un DFG < 30 ml/min.

Patients âgés

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

Enfants et adolescents

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

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des principes actifs, à d'autres dérivés des sulfonamides ou à l'un des excipients.
- Grossesse, allaitement (voir « Fertilité, Grossesse, Allaitement »).
- Cirrhose biliaire ou cholestase.
- Anurie.
- 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.
- Association d'Exforge HCT et d'aliskirène chez les patients diabétiques (de types 1 et 2) et chez les patients insuffisants rénaux (DFG estimée < 60 ml/min/1,73 m²).
- Hypotension grave.
- 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 suite à un infarctus du myocarde aigu.

4.4. Mise en garde et précautions d'emploi

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

Patients présentant une hyponatrémie et/ou une hypovolémie

Dans une étude contrôlée réalisée chez des patients atteints d'une hypertension modérée à sévère non compliquée, une hypotension excessive, y compris une hypotension orthostatique, a été observée chez 1,7% des patients traités par amlodipine/valsartan/HCT 10/320/25 mg, chez 1,8% de ceux traités par valsartan/HCT 320/25 mg, chez 0,4% de ceux traités par amlodipine/valsartan 10/320 mg et chez 0,2% de ceux traités par HCT/amlodipine 25/10 mg.

En cas d'hypotension excessive sous Exforge HCT, le patient doit 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.

Électrolytes sériques

L’administration concomitante de produits à base de potassium, de diurétiques d’épargne potassique, de suppléments salins contenant du potassium ou d’autres médicaments susceptibles d’augmenter le taux de potassium (par exemple, héparine) doit se faire avec prudence.

Électrolytes

Potassium

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une hypokaliémie ou aggraver une hypokaliémie préexistante. En cas de maladies s’accompagnant d’une perte accrue de potassium, les thiazides doivent être administrés avec prudence et sous contrôle régulier de la kaliémie.

Une hypokaliémie doit être corrigée avant de débuter un traitement par des thiazides. La présence simultanée d’une carence en magnésium peut rendre difficile la correction d’une hypokaliémie. Exforge HCT contenant un inhibiteur des récepteurs de l’angiotensine II, la substitution de potassium doit être réalisée avec une prudence extrême. Les concentrations de potassium et de magnésium doivent être contrôlées régulièrement. Tous les patients recevant des diurétiques thiazidiques doivent être surveillés à la recherche d’un déséquilibre électrolytique.

Sodium

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d’une hyponatrémie ou aggraver une hyponatrémie préexistante. Celle-ci peut s’accompagner de symptômes neurologiques (vomissements, confusion, apathie). Les diurétiques thiazidiques ne doivent être administrés qu’après avoir corrigé une hyponatrémie préexistante. Une surveillance régulière de la concentration sérique de sodium est nécessaire.

Calcium

Les diurétiques thiazidiques diminuent l’excrétion urinaire de calcium et peuvent provoquer une augmentation du calcium sérique. Les diurétiques thiazidiques ne doivent être commencés qu’après avoir corrigé une hypercalcémie préexistante ou traité la maladie causale. Une surveillance régulière de la concentration sérique de calcium est nécessaire.

Hypovolémie

Chez les patients présentant une hypovolémie sévère, une hypotension symptomatique peut survenir après le début du traitement par Exforge HCT. Une hypovolémie existante doit être corrigée avant le début du traitement.

Amlodipine – valsartan – hydrochlorothiazide

Dans l'étude contrôlée réalisée chez des patients atteints d'hypertension modérée à sévère, la fréquence de l'hypokaliémie (kaliémie < 3,5 mmol/l) à un moment quelconque a été de 9,9% avec amlodipine/valsartan/HCT 10/320/25 mg, de 24,5% avec HCT/amlodipine 25/10 mg, de 6,6% avec valsartan/HCT 320/25 mg et de 2,7% avec amlodipine/valsartan 10/320 mg. Un patient (0,2%) du groupe amlodipine/valsartan/HCT et un patient (0,2%) du groupe HCT/amlodipine ont arrêté le traitement en raison d'une hypokaliémie. L'incidence de l'hyperkaliémie (kaliémie > 5,7 mmol/l) a été de 0,4% avec amlodipine/valsartan/HCT contre 0,2 à 0,7% avec les bithérapies.

Dans l'étude contrôlée, les effets opposés du valsartan 320 mg et de l'hydrochlorothiazide 25 mg sur la kaliémie se sont à peu près compensés chez de nombreux patients, tandis que l'un ou l'autre effet a prédominé chez d'autres.

Arrêt d'un traitement par bêtabloquant

Exforge HCT ne contient pas de bêtabloquant 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.

Patients atteints d'une sténose de l'artère rénale

En l'absence de données disponibles concernant l'utilisation d'Exforge HCT, 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 les taux 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.

Patients ayant subi une transplantation rénale

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

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

On ne dispose d'aucune expérience en cas de trouble sévère de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 10 ml/min).

Patients présentant une insuffisance hépatique

Une prudence particulière est recommandée en cas d'utilisation d'Exforge HCT chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir « Posologie et mode d'administration ») et les patients atteints d'affections biliaires obstructives. Contenant comme principes actifs du valsartan, de l'hydrochlorothiazide et de l'amlodipine, Exforge HCT doit être administré avec une prudence particulière chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir « Posologie et mode d'administration » et « Propriétés pharmacocinétique »).

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 HCT 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 HCT 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 HCT 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

Une 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 hypertrophique obstructive

Une prudence particulière est recommandée lors de l'utilisation de l'amlodipine chez les patients souffrant de sténose aortique ou mitrale ou de cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Lupus érythémateux systémique

Une exacerbation ou une activation d'un lupus érythémateux systémique ont été observées au cours d'un traitement par diurétiques thiazidiques, y compris par hydrochlorothiazide.

Troubles métaboliques

Les diurétiques thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide, peuvent altérer la tolérance au glucose et augmenter le taux sérique de cholestérol et de triglycérides.

Effets métaboliques

En raison d'une diminution de la clairance de l'acide urique, Exforge HCT peut augmenter la concentration sérique de l'acide urique, provoquer ou aggraver des hyperuricémies et déclencher des crises de goutte chez les patients prédisposés. L'utilisation d'Exforge HCT est donc déconseillée chez les patients présentant une hyperuricémie et/ou souffrant de goutte.

Des modifications pathologiques des glandes parathyroïdes ont été constatées lors d'un traitement à long terme par des thiazides chez certains patients présentant une hypercalcémie et une hypophosphatémie. La survenue d'une hypercalcémie impose un bilan diagnostique complémentaire.

Effets divers

La survenue de réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide est plus probable chez les patients allergiques et asthmatiques.

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé

Les sulfonamides ainsi que les médicaments dérivés des sulfonamides peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique susceptible d'entraîner un épanchement choroïdien accompagné d'une dégradation du champ visuel, d'une myopie passagère et d'un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent une perte de l'acuité visuelle ou des douleurs oculaires aiguës et se manifestent généralement dans les heures à semaines qui suivent le début du traitement. Non traité, un glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte d'acuité visuelle permanente.

Le traitement primaire consiste à arrêter immédiatement le médicament. Si la pression intraoculaire reste élevée, un traitement médical immédiat ou une intervention chirurgicale doivent être envisagés. Les facteurs de risque de développement d'un glaucome à angle fermé peuvent être des antécédents d'allergie aux sulfonamides ou à la pénicilline.

Cancer de la peau non mélanome (CPNM)

Dans deux études épidémiologiques basées sur le registre national danois du cancer, une augmentation du risque de cancer de la peau non mélanome (CPNM) (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde) associée à une augmentation de l'exposition cumulée à l'hydrochlorothiazide a été observée. Le risque de CPNM semble augmenter en cas d'utilisation sur une longue durée (voir rubrique «Propriétés pharmacologiques », « Propriétés Pharmacocinétique»). L'effet photosensibilisant de l'hydrochlorothiazide pourrait être impliqué dans le développement du CPNM en tant que mécanisme potentiel.

Les patients qui utilisent l'hydrochlorothiazide doivent être informés du risque de CPNM et doivent être instruits sur la nécessité de contrôler régulièrement si leur peau présente de nouvelles lésions et de signaler immédiatement d'éventuelles modifications suspectes de leur peau. Afin de minimiser le risque de cancer de la peau, il faut conseiller aux patients d'adopter les mesures de prévention possibles telles que, par exemple, une limitation de l'exposition à la lumière du soleil/aux UV et l'utilisation d'une protection solaire appropriée en cas d'exposition au soleil. Les modifications suspectes de la peau doivent immédiatement être examinées, le cas échéant au moyen d'une analyse histologique de biopsies. Par ailleurs, l'utilisation de l'hydrochlorothiazide doit éventuellement être reconsidérée chez les patients ayant des antécédents de CPNM (voir rubrique « Effets indésirables »).

Toxicité respiratoire aiguë

De très rares cas sévères de toxicité respiratoire aiguë, y compris de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'œdème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration de la fonction pulmonaire et hypotension. En cas de suspicion de SDRA, Exforge HCT doit être arrêté et un traitement approprié doit être administré.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide.

4.5. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Valsartan – Hydrochlorothiazide: interactions concernant les deux composants

Lithium

Les interactions susceptibles de survenir lors de l'utilisation des deux composants (valsartan et/ou hydrochlorothiazide) d'Exforge HCT sont les suivantes :

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, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou de thiazides. Les thiazides réduisant la clairance rénale du lithium, la toxicité du lithium peut être plus élevée après l'utilisation d'Exforge HCT. Une surveillance étroite de la concentration sérique de lithium est donc recommandée en cas d'utilisation concomitante.

Amlodipine

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. Comme on ne dispose actuellement d'aucune étude d'interactions avec la théophylline ou l'ergotamine et l'amlodipine, ni *in vitro* ni *in vivo*, il est conseillé de contrôler régulièrement en début de traitement les taux sanguins de théophylline et de l'ergotamine en cas d'administration concomitante.

Valsartan

Comme le valsartan n'est que très légèrement métabolisé, on ne s'attend pas à des interactions médicamenteuses 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.

On ne dispose d'aucune expérience sur l'administration concomitante de valsartan et de lithium. Des contrôles réguliers du taux de lithium sérique sont par conséquent recommandés lors de l'administration concomitante de lithium et de valsartan.

Potassium: l'association thérapeutique d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II avec d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le potassium sérique (par exemple, diurétiques d'épargne potassique, produits contenant du potassium, héparine) peut augmenter le risque d'une hyperkaliémie. Dans de tels cas, le valsartan, un composant d'Exforge HCT, doit être administré avec prudence et la kaliémie doit être contrôlée.

Hydrochlorothiazide

Autres antihypertenseurs: les thiazides renforcent l'effet antihypertenseur d'autres médicaments hypotenseurs (par exemple, guanéthidine, méthyldopa, bêtabloquants, vasodilatateurs, inhibiteurs des canaux calciques, inhibiteurs de l'ECA, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et inhibiteurs directs de la rénine (IDR)).

Relaxants des muscles squelettiques: les thiazides, dont l'hydrochlorothiazide, potentialisent l'action des relaxants des muscles squelettiques tels que les dérivés du curare.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et inhibiteurs sélectifs de la COX-2: l'administration concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (par exemple, dérivés de l'acide salicylique ou indométacine) peut diminuer l'effet diurétique et antihypertensif des thiazides. En cas d'hypovolémie simultanée, une insuffisance rénale aiguë peut se produire.

Médicaments ayant une influence sur le taux sérique de potassium : l'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide peut être renforcé par l'administration concomitante d'autres diurétiques kaliurétiques, de corticostéroïdes, d'ACTH, d'amphotéricine B, de pénicilline G, de dérivés de

l'acide salicylique ou d'antiarythmiques (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Médicaments ayant une influence sur le taux sérique de sodium : l'administration concomitante de médicaments tels qu'antidépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, etc. peut renforcer l'effet hyponatrémiant des diurétiques. La prudence est recommandée en cas d'utilisation à long terme de ces médicaments (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Glucosides cardiotoniques (digitaliques) : une hypokaliémie ou une hypomagnésémie provoquées par des thiazides peuvent favoriser des arythmies induites par les digitaliques (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Antidiabétiques : les thiazides peuvent modifier la tolérance au glucose. En raison de l'action hyperglycémiante de l'hydrochlorothiazide, un ajustement de la posologie de l'insuline et des antidiabétiques oraux peut s'avérer nécessaire.

Anticholinergiques : les anticholinergiques (par exemple, atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques, vraisemblablement à cause de la diminution du péristaltisme gastro-intestinal et du ralentissement de la vidange gastrique. Inversement, les médicaments prokinétiques, tels que le cisapride, peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.

Méthyldopa: une anémie hémolytique a été rapportée dans la littérature lors de l'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthyldopa.

Résines échangeuses d'ions : la cholestyramine ou le colestipol diminuent la résorption des diurétiques thiazidiques, y compris de l'hydrochlorothiazide. C'est pourquoi il convient d'espacer la prise de l'hydrochlorothiazide de l'administration d'une résine échangeuse d'ions. L'intervalle de temps le plus long possible doit être choisi afin de minimiser les interactions.

Vitamine D : l'administration de diurétiques thiazidiques, y compris d'hydrochlorothiazide, avec de la vitamine D ou des sels de calcium peut accentuer l'augmentation du calcium sérique.

Ciclosporine : le traitement concomitant par la ciclosporine et l'hydrochlorothiazide peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutte.

Sels de calcium: en raison de l'augmentation de la réabsorption tubulaire de calcium, l'utilisation concomitante de diurétiques de type thiazidique peut entraîner une hypercalcémie.

Allopurinol : le traitement concomitant par des diurétiques thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide, peut augmenter la fréquence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Amantadine: le traitement concomitant par des diurétiques thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide, peut augmenter le risque d'effets indésirables de l'amantadine.

Diazoxide: le traitement concomitant par des diurétiques thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide, peut augmenter l'effet hyperglycémiant du diazoxide.

Antinéoplasiques (par exemple, cyclophosphamide, méthotrexate) : le traitement concomitant par des diurétiques thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide, peut diminuer l'excrétion rénale des médicaments cytotoxiques et augmenter leurs effets myélosuppresseurs.

Alcool, barbituriques ou narcotiques : l'administration concomitante de diurétiques thiazidiques et d'alcool, de barbituriques ou de narcotiques peut aggraver une hypotension orthostatique.

Amines hypertensives : l'hydrochlorothiazide peut réduire la réponse aux amines hypertensives telles que la noradrénaline. La pertinence clinique de cet effet ne suffit cependant pas à exclure leur utilisation.

Dantrolène (perfusion) : lors d'expérimentations animales, une fibrillation ventriculaire létale et un collapsus circulatoire en rapport avec une hyperkaliémie ont été observés suite à l'administration de vérapamil et de dantrolène intraveineux. En raison du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter d'administrer de manière concomitante des antagonistes du calcium tels que l'amlodipine aux patients chez qui un risque accru d'hyperthermie maligne est connu ou qui sont traités en raison d'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. C'est pourquoi l'exposition systémique au valsartan peut augmenter lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs des transporteurs OATP1B1 (rifampicine, ciclosporine) ou MRP2 (ritonavir).

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

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 entraîner une diminution de l'effet antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II). 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 ARA II peut augmenter le risque d'une dégradation de la fonction rénale (y compris d'insuffisance rénale aiguë). La prudence est donc recommandée lors de l'association de ces médicaments chez ces patients 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 observés 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 souffrant de néphropathie diabétique.

Cette association est contre-indiquée chez certains patients (voir « Contre-indications »).

Inhibiteurs de mTOR (mechanistic target of rapamycin)

Les inhibiteurs de mTOR, tels que le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus, par exemple, sont des substrats du CYP3A et l'amlodipine est un inhibiteur faible du CYP3A. Lors de l'utilisation concomitante avec des inhibiteurs du mTOR, l'amlodipine peut augmenter l'exposition aux inhibiteurs de mTOR.

Autres interactions

Effet d'Exforge HCT sur d'autres médicaments

Effets de l'amlodipine sur d'autres substances actives

Les essais *in vitro* réalisés avec du plasma humain montrent que l'amlodipine n'influence pas la liaison aux protéines de la digoxine, de la phénytoïne, de la coumarine, de la warfarine ou de l'indométacine.

Atorvastatine: l'administration concomitante 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.

Simvastatine: l'administration concomitante de doses multiples de 10 mg d'amlodipine et de 80 mg de simvastatine a conduit à une augmentation de 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.

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

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.

Tacrolimus: lors de l'administration concomitante avec l'amlodipine, il existe un risque accru d'augmentation du taux de tacrolimus dans le sang. Pour éviter que le tacrolimus ne soit toxique, les taux sanguins de tacrolimus doivent être surveillés et la dose de tacrolimus doit être ajustée si nécessaire lors de l'administration d'amlodipine à des patients traités par le tacrolimus.

Effet d'autres médicaments sur Exforge HCT

Effets d'autres substances actives sur 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 l'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, les patients doivent être surveillés afin de garantir l'efficacité clinique souhaitée.

Cimétidine: l'administration concomitante 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 HCT) 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 cause pourrait 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 concomitante 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.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

En raison du mécanisme d'action des antagonistes des récepteurs 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 ayant pris accidentellement du valsartan.

Des études réalisées chez l'animal avec l'amlodipine ont montré une toxicité sur la reproduction (voir « Données de sécurité précliniques »).

L'exposition *in utero* aux diurétiques thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide, peut provoquer un ictère ou une thrombocytopénie chez le fœtus ou le nouveau-né et est éventuellement associée à d'autres effets indésirables qui sont survenus chez l'adulte. Comme d'autres diurétiques, l'hydrochlorothiazide peut diminuer la perfusion utéro-placentaire. Ces médicaments n'étant pas en mesure de prévenir ou de modifier l'évolution d'une pré-éclampsie ou gestose EPH (en angl. edema, proteinuria, hypertension), ils ne doivent pas être utilisés pour traiter une hypertension chez la femme enceinte.

Comme tous les principes actifs qui agissent directement au niveau du SRAA, Exforge HCT 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 du risque potentiel de ces médicaments pendant la grossesse.

Au cas où une grossesse est constatée en cours de traitement, la prise d'Exforge HCT doit être immédiatement arrêtée.

Tous les nouveau-nés ayant été exposés au médicament *in utero* doivent être soigneusement surveillés 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, telles qu'une réhydratation, doivent être prises pour éliminer le médicament de la circulation.

Allaitement

On ignore si le valsartan et/ou l'amlodipine sont excrétés dans le lait maternel. Le valsartan a été excrété dans le lait maternel chez le rat. L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel. En conséquence, la prise d'Exforge HCT pendant l'allaitement est contre-indiquée.

4.7. Effet sur l'aptitude à la conduite 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 HCT a été évaluée à la dose maximale de 10 mg/320 mg/25 mg dans le cadre d'une étude clinique contrôlée qui a été menée chez 2271 patients, dont 582 ont reçu du valsartan en association avec de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide. Sous la triple association, aucun événement indésirable nouveau ou inattendu par rapport aux effets connus des principes actifs isolés n'a été rapporté. Lors d'un traitement à long terme, aucun autre risque que ceux déjà connus n'a été observé. Exforge HCT a été bien toléré, indépendamment de l'âge, du sexe et de l'appartenance raciale.

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).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- *Fréquent :* hypokaliémie
- *Occasionnel :* anorexie, hypercalcémie, hyperlipidémie, hyperuricémie, hyponatrémie, gain pondéral

Affections psychiatriques

- *Occasionnel :* insomnie, troubles du sommeil

Affections du système nerveux

- *Fréquent :* vertiges, céphalées
- *Occasionnel :* troubles de la coordination, vertiges positionnels, vertiges à l'effort, troubles du goût, léthargie, paresthésies, neuropathie périphérique, neuropathie, somnolence, syncope

Affections oculaires

- *Occasionnel :* troubles visuels

Affections de l'oreille et du labyrinthe

- *Occasionnel :* vertige rotatoire

Affections cardiaques

- *Occasionnel :* tachycardie

Affections vasculaires

- *Fréquent :* hypotension
- *Occasionnel :* hypotension orthostatique, phlébite, thrombophlébite

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- *Occasionnel :* toux, dyspnée, irritations de la gorge
- *Très rare :* syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Affections gastro-intestinales

- *Fréquent :* dyspepsie
- *Occasionnel :* gêne abdominale, douleurs abdominales hautes, odeur de l'haleine, diarrhée, bouche sèche, nausées, vomissements
- *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 :* dorsalgie, tuméfaction articulaire, crampes musculaires, faiblesse musculaire, myalgie, douleurs dans les membres

Affections du rein et des voies urinaires

- *Fréquent :* pollakiurie
- *Occasionnel :* augmentation de la créatinine sérique, insuffisance rénale aiguë

Affections des organes de reproduction et du sein

- *Occasionnel :* dysérection

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- *Fréquent :* fatigue, œdèmes
- *Occasionnel :* abasie, troubles de la marche, asthénie, gêne, malaise, douleur thoracique non cardiaque

Investigations

- *Occasionnel :* augmentation de l'azote uréique sanguin (BUN), augmentation de l'acide urique sanguin.

Dans une étude clinique contrôlée d'une durée de 8 semaines, les modifications des paramètres biologiques survenues sous Exforge HCT ont été minimes et conformes au mécanisme d'action pharmacologique des principes actifs isolés. Dans l'association triple, le valsartan diminue l'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide.

Informations supplémentaires sur les principes actifs isolés

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans l'étude réalisée avec Exforge HCT, mais sont survenus au cours du traitement par les principes actifs isolés.

Amlodipine

Affections hématologiques et du système lymphatique

- *Très rare :* leucopénie, thrombocytopénie

Affections du système immunitaire

- *Très rare :* hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- *Très rare :* hyperglycémie

Affections psychiatriques

- *Occasionnel :* dépression, insomnie, sautes d'humeur (y compris anxiété)
- *Rare :* 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 (y compris diplopie)

Affections de l'oreille et du labyrinthe

- *Occasionnel :* acouphène

Affections cardiaques

- *Fréquent :* palpitations
- *Occasionnel :* arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)
- *Très rare :* infarctus du myocarde

Affections vasculaires

- *Fréquent :* bouffées 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 (y compris diarrhée et constipation)
- *Occasionnel :* vomissements, bouche sèche
- *Très rare :* gastrite, hyperplasie gingivale, pancréatite

Affections hépatobiliaires

- *Très rare :* augmentation des enzymes hépatiques, y compris bilirubine sérique augmentée, hépatite, cholestase intrahépatique, ictère

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

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

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

- *Fréquent :* gonflement des chevilles, crampes musculaires
- *Occasionnel :* arthralgie, myalgies, 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 :* douleurs, malaise, douleurs thoraciques

Investigations

- *Occasionnel :* gain pondéral, perte de poids

Valsartan

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 :* diminution de la libido

Affections du système nerveux

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

Affections cardiaques

- *Occasionnel :* insuffisance cardiaque
- *Très rare :* arythmies cardiaques

Affections vasculaires

- *Très rare :* vascularite

Affections hépatobiliaires

- *Très rare :* valeurs anormales aux tests de la fonction hépatique, y compris augmentation de la bilirubine sanguine

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- *Très rare :* angiœdème, rash, exanthème
- *Fréquence inconnue :* dermite bulleuse

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

- *Très rare :* arthralgies

Affections du rein et des voies urinaires

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

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales

- *Très rare :* complications fœtales.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide a été utilisé à large échelle pendant de nombreuses années et parfois à des doses plus élevées que celles contenues dans Exforge HCT. Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été observés avec les diurétiques thiazidiques utilisés en monothérapie, y compris l'hydrochlorothiazide :

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)

- *Fréquence inconnue :* cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)

Affections hématologiques et du système lymphatique

- *Rare :* thrombocytopénie, dans des cas isolés avec purpura
- *Très rare :* leucopénie, agranulocytose, insuffisance médullaire, anémie hémolytique

Affections du système immunitaire

- *Très rare :* vascularite nécrosante, réactions d'hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- *Très fréquent :* (surtout avec des doses plus élevées) hypokaliémie, augmentation des lipides dans le sang
- *Fréquent :* hyponatrémie, diminution de l'appétit, hypomagnésémie
- *Rare :* hypercalcémie, hyperglycémie, glycosurie, dégradation de l'équilibre métabolique d'un diabète
- *Très rare :* alcalose hypochlorémique

Affections psychiatriques

- *Rare :* troubles du sommeil

Affections du système nerveux

- *Rare :* céphalées, vertiges et dépression

Affections oculaires

- *Rare :* troubles visuels, surtout dans les premières semaines du traitement

- *Fréquence inconnue :* épanchement choroïdien

Affections cardiaques

- *Rare :* arythmies

Affections vasculaires

- *Fréquent :* hypotension orthostatique qui peut être potentialisée par la prise d'alcool, d'anesthésiques ou de sédatifs

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- *Très rare :* troubles respiratoires, y compris pneumopathie inflammatoire, œdème pulmonaire

Affections gastro-intestinales

- *Fréquent :* nausées légères et vomissements
- *Rare :* gêne abdominale, constipation et diarrhée
- *Très rare :* pancréatite

Affections hépatobiliaires

- *Rare :* cholestase ou ictère

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- *Fréquent :* urticaire et autres formes d'éruption
- *Rare :* réactions de photosensibilité
- *Très rare :* réactions cutanées de type lupus érythémateux, réactivation d'un lupus érythémateux cutané et syndrome de Debré-Lamy-Lamotte

Affections des organes de reproduction et du sein

- *Fréquent :* impuissance

Effets indésirables après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours de l'expérience post-commercialisation. Ces effets ayant été rapportés de manière volontaire à partir d'une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence.

- *Fréquence inconnue:* insuffisance rénale aiguë, trouble de la fonction rénale, anémie aplastique, érythème polymorphe, pyrexie, spasmes musculaires, sensation de faiblesse, myopie aiguë et glaucome aigu à angle fermé.

Description de certains effets indésirables

Cancer de la peau non mélanome (CPNM) (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde) : sur la base des données disponibles issues d'études épidémiologiques, un lien dépendant de la dose cumulée entre l'exposition à l'hydrochlorothiazide et le développement du CPNM a été observé (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacologiques », « Propriétés Pharmacocinétique »).

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 en ce qui concerne un surdosage d'Exforge HCT. 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 entraîner une vasodilatation périphérique marquée et éventuellement une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique marquée et éventuellement persistante pouvant aller jusqu'à un choc dont l'issue est fatale a été décrite.

Lors d'un surdosage d'hydrochlorothiazide, des nausées, une somnolence, une hypovolémie, des troubles électrolytiques associés à des arythmies et des spasmes musculaires peuvent survenir.

Traitement

Une hypotension cliniquement significative résultant d'un surdosage d'amlodipine 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 pression sanguine, 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 provoquer des vomissements ou 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.

Des mesures générales de soutien doivent être instaurées dans tous les cas de surdosage. Celles-ci peuvent comporter une surveillance étroite de la fonction cardiovasculaire et des mesures de stabilisation de celle-ci.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC

C09DX01

Mécanisme d'action

Exforge HCT associe trois principes actifs antihypertenseurs dont les mécanismes d'action se complètent pour contrôler la tension artérielle des patients hypertendus : l'amlodipine (un antagoniste du calcium), le valsartan (un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II) et l'hydrochlorothiazide (un diurétique thiazidique). L'association de ces principes actifs a un effet antihypertenseur additionnel.

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 d'utilisation à long terme, d'une modification significative 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 ni la conduction auriculo-ventriculaire chez les animaux et 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 ces paramètres électrocardiographiques.

Valsartan

Le valsartan en administration orale est un antagoniste puissant et spécifique des récepteurs de l'angiotensine II. Il agit de manière sélective sur le récepteur sous-type AT_1 responsable des mécanismes connus de l'angiotensine II. Après blocage du récepteur de l'AT_1 par le valsartan, le taux plasmatique élevé d'angiotensine II peut stimuler le récepteur encore libre de l'AT_2, ce qui semble compenser l'effet du récepteur AT_1. Le valsartan ne présente pas d'activité agoniste partielle sur le récepteur AT_1 et il a une affinité beaucoup plus forte (d'un facteur 20 000 environ) pour le récepteur AT_1 que pour le récepteur AT_2.

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 ayant reçu du valsartan, chez 19,0% des patients ayant reçu un 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.

Hydrochlorothiazide (HCT)

Les diurétiques thiazidiques agissent essentiellement dans le tube contourné distal du cortex rénal. Un récepteur à haute affinité représentant le site de liaison principal des thiazides y a été mis en évidence. Le mode d'action des thiazides repose sur l'inhibition du cotransporteur de Na^+ et Cl^-, éventuellement par compétition pour le site de liaison au Cl^-, ce qui entraîne une inhibition de la réabsorption de Na^+ et de Cl^- et une excrétion accrue de ces électrolytes. Le volume plasmatique est indirectement diminué, ce qui provoque une augmentation de l'activité rénine plasmatique, de la sécrétion d'aldostérone et de la perte de potassium dans les urines, ainsi qu'une diminution du potassium sérique.

Pharmacodynamique

Aucune information disponible.

Efficacité clinique

Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

Exforge HCT a été évalué dans une étude en double aveugle, contrôlée contre une substance active, chez des patients hypertendus. Au total, 2271 patients atteints d'une hypertension modérée à sévère (pression artérielle systolique/diastolique moyenne de 170/107 mmHg) ont reçu un traitement par amlodipine/valsartan/HCT 10/320/25 mg, valsartan/HCT 320/25 mg, amlodipine/valsartan 10/320 mg ou HCT/amlodipine 25/10 mg. L'association de principes actifs a été plus faiblement dosée au début de l'étude et les patients ont reçu la pleine dose dans la deuxième semaine. Au total, 55% des patients étaient de sexe masculin, 14% avaient 65 ans ou plus, 72% étaient caucasiens et 17% avaient la peau noire.

Dans la 8^e semaine d'étude, la baisse moyenne de la tension artérielle systolique/diastolique était de 39,7/24,7 mmHg avec Exforge HCT (n = 571), de 32,0/19,7 mmHg avec valsartan/HCT (n = 553), de 33,5/21,5 mmHg avec amlodipine/valsartan (n = 558) et de 31,5/19,5 mmHg avec HCT/amlodipine (n = 554). Le traitement par la triple association a été statistiquement supérieur à chacune des trois associations doubles en termes de diminution de la pression artérielle diastolique et systolique. L'effet hypotenseur maximal est apparu au bout de 2 semaines sous la dose maximale d'Exforge HCT. Un contrôle de la tension artérielle (< 140/90 mmHg) a été obtenu chez une proportion significativement plus élevée de patients (71%) traités par Exforge HCT par rapport à ceux traités par chacune des trois associations doubles (45 à 54%).

Des mesures ambulatoires de la pression artérielle effectuées chez 283 patients ont montré une diminution de la tension artérielle systolique et diastolique pendant 24 heures cliniquement et statistiquement supérieure avec Exforge HCT par rapport aux associations valsartan/HCT, valsartan/amlodipine et HCT/amlodipine.

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

Données à long terme

Cancer de la peau non mélanome

Les données disponibles issues d'études épidémiologiques indiquent un rapport dépendant de la dose cumulée entre l'exposition à l'hydrochlorothiazide et le développement du CPNM. L'une des études comprenait une population de 71 533 cas de carcinome basocellulaire et 8629 cas de carcinome épidermoïde, ainsi que respectivement 1 430 833 et 172 462 personnes dans les populations témoins correspondantes. Une exposition élevée à l'hydrochlorothiazide (dose cumulée ≥ 50 000 mg) était associée à un OR ajusté de 1,29 (IC à 95%: 1,23–1,35) pour un carcinome basocellulaire et 3,98 (IC à 95%: 3,68–4,31) pour un carcinome épidermoïde.

Dans le cas du carcinome basocellulaire comme dans le cas du carcinome épidermoïde, une relation évidente entre dose cumulée et effet a été constatée. Dans une étude supplémentaire, un rapport potentiel entre le carcinome des lèvres (carcinome épidermoïde) et l'exposition à l'hydrochlorothiazide a été démontré: 633 cas de carcinome des lèvres et 63 067 personnes de la population témoin ont été comparés entre eux en utilisant une stratégie de «Risk-Set-Sampling». Une relation évidente entre dose cumulée et effet avec une augmentation de l'OR ajusté de 2,1 (IC à 95%: 1,7–2,6) à 3,9 (3,0–4,9) dans le cas d'une dose cumulée élevée (≥ 25 000 mg) et une augmentation de l'OR ajusté à 7,7 (5,7–10,5) dans le cas de la dose cumulée la plus élevée (≥ 100 000 mg) a pu être démontrée. Exemple : une dose cumulée de 100 000 mg correspond à l'utilisation quotidienne d'une dose journalière définie de 25 mg sur une période de > 10 ans (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Effets indésirables »).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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 (t_{max} = 3 h), la quantité de substance absorbée variant cependant considérablement. La biodisponibilité absolue moyenne du valsartan est de 23% (variabilité: 23% ± 7%). 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.

Hydrochlorothiazide

Après administration orale, l'absorption de l'hydrochlorothiazide est rapide (t_{max} d'environ 2 h). Par rapport à une prise à jeun, la prise pendant les repas peut entraîner aussi bien une augmentation qu'une diminution de la disponibilité systémique de l'hydrochlorothiazide. L'influence de la prise alimentaire est cependant faible et n'a guère de pertinence clinique. Après administration orale, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 70%.

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 était liée à des protéines plasmatiques chez les patients hypertendus.

Valsartan

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.

Hydrochlorothiazide

Le volume apparent de distribution est de 4 à 8 l/kg. La liaison de l'hydrochlorothiazide aux protéines sériques, essentiellement à l'albumine sérique, est de 40 à 70%. L'hydrochlorothiazide s'accumule dans les érythrocytes et y atteint une concentration environ 3 fois plus élevée que dans le plasma.

Métabolisme

Amlodipine

L'amlodipine est très fortement métabolisée (à environ 90%) dans le foie en métabolites inactifs. Le CYP3A4 est impliqué dans le métabolisme.

Valsartan

Le valsartan n'est que très faiblement métabolisé.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé.

Élimination

Amlodipine

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. L'excrétion se fait essentiellement par voie rénale, 10% de la dose sont retrouvés dans les urines sous forme d'amlodipine inchangée et 60% sous forme de métabolites.

Valsartan

Le valsartan présente une cinétique d'élimination multi-exponentielle (demi-vie primaire alpha < 1 heure et demi-vie terminale bêta env. 9 heures). La clairance plasmatique est d'environ 2 l/h.

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

Hydrochlorothiazide

La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide reste inchangée en cas de prise répétée et son accumulation est minime lors d'une prise quotidienne unique. Plus de 95% de la dose absorbée sont éliminés dans les urines sous forme de principe actif inchangé. L'élimination est biphasique avec une demi-vie terminale de 6 à 15 heures. La clairance rénale de l'hydrochlorothiazide est effectuée par une filtration passive et par une sécrétion active dans le tubule.

Amlodipine/ valsartan/ hydrochlorothiazide

La vitesse et l'importance de l'absorption de l'amlodipine, du valsartan et de l'HCTZ présents dans Exforge HCT sont identiques à celles observées après l'administration des composants isolés.

Linéarité/non-linéarité

Le valsartan, l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide présentent 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).

Les hépatopathies n'influencent pas sensiblement la pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide et n'imposent habituellement pas de réduction de la dose. Une prudence particulière est cependant recommandée lors de l'administration d'Exforge HCT chez des

patients atteints de maladies biliaires obstructives et d'insuffisance hépatique sévère (voir « 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 le DFG) et l'exposition au valsartan (mesurée par l'ASC) chez les patients, quel que soit le degré de gravité de leur insuffisance rénale.

En cas de troubles de la fonction rénale, les concentrations plasmatiques maximales moyennes et les valeurs de l'ASC de l'hydrochlorothiazide sont augmentées et l'élimination urinaire diminuée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, la demi-vie moyenne d'élimination est presque multipliée par deux, car la clairance rénale est nettement diminuée.

La clairance rénale de l'hydrochlorothiazide est aussi fortement diminuée par rapport à celle de patients ayant une fonction rénale normale (clairance rénale d'environ 300 ml/min). La prudence est donc recommandée lors de l'administration d'Exforge HCT chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min) (voir «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»).

L'hydrochlorothiazide peut être éliminé par dialyse.

Patients âgés

La durée jusqu'à l'obtention de la concentration plasmatique maximale d'amlodipine est similaire chez les patients jeunes et les patients âgés. 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.

La concentration d'hydrochlorothiazide à l'état d'équilibre est plus élevée et la clairance systémique est beaucoup plus lente chez les patients âgés que chez les patients jeunes.

Enfants et adolescents

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

5.3. Données de sécurité précliniques

Les différentes études de sécurité précliniques, réalisées chez plusieurs espèces animales avec amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide (Exforge HCT), n'ont pas montré d'indice suggérant que l'utilisation de doses thérapeutiques d'Exforge HCT doit être exclue chez l'être humain. Des études de sécurité précliniques avec l'association

amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide ont été réalisées chez le rat pendant une durée allant jusqu'à 13 semaines et le NOAEL (no observable adverse effect level, dose sans effet indésirable observé) déterminé a été de 0,5/8/1,25 mg/kg/jour. L'administration de doses plus élevées de cette association (≥ 2/32/5 mg/kg/jour) a entraîné une diminution attendue de la masse érythrocytaire (globules rouges, hémoglobine, hématocrite et réticulocytes), une augmentation de l'urée sérique, de la créatinine sérique et du potassium sérique, une hyperplasie l'appareil juxtaglomérulaire rénal et des érosions focales dans la partie glandulaire de l'estomac des rats. Toutes ces modifications ont été réversibles après une phase de repos de 4 semaines et ont été considérées comme des effets pharmacologiques excessifs.

Des études de mutagénicité, de carcinogénicité et de toxicité sur la reproduction n'ont pas été réalisées avec l'association amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide, car il n'existe aucun indice d'interactions entre ces médicaments qui sont présents depuis longtemps sur le marché. Mais des études ont été conduites séparément avec l'amlodipine, le valsartan et l'hydrochlorothiazide et elles n'ont pas révélé de signes de mutagénicité ou de carcinogénicité.

Amlodipine

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

Il n'a été observé aucun effet sur la fertilité de rats traités par l'amlodipine (mâles 64 jours et femelles 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 doses allant jusqu'à 10 mg d'amlodipine/kg/jour sous forme de maléate d'amlodipine à des rates et des lapines gravides, aux périodes concernées respectives de l'organogenèse, 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) correspondent à 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.

Hydrochlorothiazide

Dans les études de mutagénicité, de clastogénicité, de carcinogénicité et de performance de reproduction, les résultats se sont avérés négatifs pour l'hydrochlorothiazide.

Mutagénicité

Valsartan

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

Hydrochlorothiazide

Le potentiel mutagène a été évalué au moyen d'une série de tests *in vitro* et *in vivo.* Alors que les examens *in vitro* ont abouti à quelques résultats de test positifs, tous les résultats des examens *in vivo* ont été négatifs. L'hydrochlorothiazide a augmenté la formation de dimères de pyrimidines induite par les UVA *in vitro* et dans la peau de souris après administration orale. Ceci permet de conclure qu'aucun potentiel mutagène pertinent n'existe *in vivo*, bien que l'hydrochlorothiazide puisse renforcer les effets génotoxiques de la lumière UVA.

Carcinogénicité

Valsartan

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

Hydrochlorothiazide

D'après les données expérimentales disponibles, il ne ressort aucun indice d'un effet cancérigène de l'hydrochlorothiazide chez le rat et la souris (des tumeurs hépatocellulaires chez la souris n'ont été observées que chez des souris mâles traitées avec des doses élevées ; la fréquence n'a pas dépassé la fréquence observée dans les cas témoins historiques).

Toxicité pour la reproduction

Valsartan

Le valsartan n'a eu aucun effet indésirable sur la performance de reproduction de rats mâles et femelles à des doses orales allant jusqu'à 200 mg/kg/jour.

Au cours des études sur le développement embryofœtal (segment II) menées chez la souris, le rat et le lapin, une fœtotoxicité a été observée parallèlement à une toxicité maternelle à des doses de valsartan de 600 mg/kg/jour chez le rat et de 10 mg/kg/jour chez le lapin. Lors d'une étude de toxicité sur le développement périnatal et postnatal (segment III), la progéniture de rates traitées par 600 mg/kg/jour au cours du dernier trimestre de la gestation et durant la lactation a présenté un taux de survie légèrement diminué et un léger retard de développement.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide ne s'est pas avéré être tératogène et n'a pas eu d'impact sur la fertilité et la conception. Aucun potentiel tératogène n'a été mis en évidence chez 3 espèces animales étudiées qui avaient reçu au moins 10 fois la dose recommandée chez l'être humain de ~1 mg/kg. Une prise de poids réduite chez de jeunes rats allaités a été attribuée aux doses élevées (15 fois la dose pour l'être humain) et à l'effet diurétique de l'hydrochlorothiazide, avec les conséquences correspondantes sur la production de lait.

Profils de toxicité des doubles associations valsartan/hydrochlorothiazide et valsartan/amlodipine

Les profils de toxicité des doubles associations valsartan/hydrochlorothiazide et valsartan/amlodipine ont été documentés dans des études précliniques de sécurité. Les résultats des études de toxicité ont été comparables à ceux observés lorsque les deux médicaments ont été administrés séparément. Aucune nouvelle toxicité n'est survenue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Incompatibilités

NA

6.2. Durée de conservation

24 mois

6.3. Précautions particulières de conservation

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 portée des enfants.

6.4. Nature du conditionnement primaire

Blister PVC/PVDC

6.5. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

NA

7. CONDITIONS DE PRÉSCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

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