

MENTIONS LEGALES

EXFORGE® 5 mg / 80 mg, 5 mg / 160 mg et 10 mg / 160 mg comprimé pelliculé (amlodipine, valsartan)

FORME, PRESENTATION ET COMPOSITION

Exforge® 5 mg / 80 mg : comprimé pelliculé (rond, jaune foncé, à bords biseautés, portant l'inscription « NVR » sur une face et « NV » sur l'autre face) dosé à 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) et 80 mg de valsartan, boîtes de 30, 56 (délivrance unitaire) et 90 sous plaquettes thermoformées PVC/PVDC.

Exforge® 5 mg / 160 mg : comprimé pelliculé (ovale, jaune foncé, portant l'inscription « NVR » sur une face et « ECE » sur l'autre face) dosé à 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) et 160 mg de valsartan, boîtes de 30, 56 (délivrance unitaire) et 90 sous plaquettes thermoformées PVC/PVDC.

Exforge® 10 mg/160 mg : comprimé pelliculé (ovale, jaune clair, portant l'inscription « NVR » sur une face et « UIC » sur l'autre face) dosé à 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) et 160 mg de valsartan, boîtes de 30, 56 (délivrance unitaire) et 90 sous plaquettes thermoformées PVC/PVDC.

Excipients communs : Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, crospovidone Type A, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Enrobage : hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172) (pour le dosage à 10 mg / 160 mg), macrogol 4000, talc.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Exforge est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée sous amlodipine ou valsartan en monothérapie.

Posologie et mode d'administration

La dose recommandée d'Exforge est d'un comprimé par jour.

Exforge 5 mg/80 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec l'amlodipine 5 mg ou le valsartan 80 mg seuls.

Exforge 5 mg/160 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec l'amlodipine 5 mg ou le valsartan 160 mg seuls.

Exforge 10 mg/160 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec l'amlodipine 10 mg ou le valsartan 160 mg seuls ou avec Exforge 5 mg/160 mg.

Coût de traitement journalier : Exforge 5 mg/80 mg : 0,95 € (boîte de 30) ; 0,81 € (boîte de 90) ; Exforge 5 mg/160 mg : 1,16 € (boîte de 30) ; 0,99 € (boîte de 90) ; Exforge 10 mg/160 mg : 1,16 € (boîte de 30) ; 0,99 € (boîte de 90).

Exforge peut être pris au cours ou en dehors des repas. Il est recommandé de prendre Exforge avec un peu d'eau.

L'adaptation individuelle de la dose de chacun des composants (amlodipine et valsartan) est recommandée avant de passer à l'association à dose fixe. Le passage direct de la monothérapie à l'association à dose fixe peut être envisagé si il est cliniquement justifié.

Pour des raisons de commodité, les patients qui prennent du valsartan et de l'amlodipine séparément sous forme de comprimés ou de gélules, peuvent prendre à la place le dosage d'Exforge correspondant aux mêmes doses de ces deux composants.

Altération de la fonction rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une altération de la fonction rénale légère à modérée. En cas d'altération modérée de la fonction rénale, il est conseillé de surveiller les taux de potassium et de créatinine.

Altération de la fonction hépatique

Les patients présentant une altération de la fonction hépatique ou des troubles dus à l'obstruction des voies biliaires devront faire l'objet d'une attention particulière en cas d'administration d'Exforge (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose maximale recommandée de valsartan est de 80 mg.

Sujets âgés (65 ans et plus)

Une attention est requise lors de l'augmentation des doses chez les sujets âgés.

Enfants et adolescents

En raison d'un manque de données d'efficacité et de tolérance, Exforge ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives, aux dihydropyridines ou à l'un des excipients.
Altération sévère de la fonction hépatique, cirrhose biliaire ou cholestase.
Altération sévère de la fonction rénale (DFG < 30 ml/min/1,73 m²) et patients sous dialyse.
2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Grossesse et allaitement).

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Grossesse

Les Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. Les patientes qui envisagent une grossesse doivent passer à des traitements antihypertenseurs alternatifs ayant un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse, à moins que la poursuite du traitement par un ARA II soit considérée comme essentielle. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par un ARA II doit être arrêté immédiatement, et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être démarré (cf. Contre-indications et Grossesse et allaitement).

Déplétion sodée et/ou volémique

Une hypotension excessive a été observée chez 0,4 % des patients traités par Exforge pour une hypertension artérielle non compliquée dans des études contrôlées contre placebo. Une hypotension symptomatique peut survenir chez des patients avec un système rénine-angiotensine activé (tels que

les patients présentant une déplétion volémique et/ou sodée recevant des doses élevées de diurétiques) qui reçoivent un traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. Il est recommandé de corriger cette hypotension avant l'administration d'Exforge ou d'instaurer une surveillance médicale étroite au début du traitement.

En cas de survenue d'une hypotension avec Exforge, placer le patient en position couchée et perfuser au besoin du sérum physiologique en intraveineux. Le traitement peut être repris, une fois la pression artérielle stabilisée.

Hyperkaliémie

La prise concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs du potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux sériques de potassium (héparine, etc.) doit être faite avec précaution et s'accompagner d'un contrôle fréquent de la kaliémie.

Sténose de l'artère rénale

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation d'Exforge chez des patients présentant une sténose de l'artère rénale bilatérale ou une sténose artérielle sur rein fonctionnellement unique.

Transplantation rénale

Il n'existe à ce jour aucune expérience de la sécurité d'emploi d'Exforge chez des patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

Altération de la fonction hépatique

Le valsartan est essentiellement éliminé sous forme inchangée par voie biliaire, tandis que l'amlodipine est presque entièrement métabolisée par le foie. En cas d'administration d'Exforge, une surveillance particulière devra être instaurée chez les patients qui présentent une altération de la fonction hépatique légère à modérée ou des troubles dus à l'obstruction des voies biliaires.

Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose maximale recommandée de valsartan est de 80 mg.

Altération de la fonction rénale

Aucun ajustement posologique d'Exforge n'est nécessaire lors d'une altération faible à modérée de la fonction rénale ($DFG > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). En cas d'altération modérée de la fonction rénale, il est conseillé de surveiller les taux de potassium et de créatinine.

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne doivent pas être traités par le valsartan (antagoniste de l'angiotensine II) ; leur système rénine-angiotensine est altéré par cette maladie.

Insuffisance cardiaque

Du fait de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, des modifications de la fonction rénale sont à prévoir chez les individus à risque. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le traitement par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine a été associé à une oligurie et/ou une augmentation progressive de l'urée sanguine et (dans de rares cas) à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Des résultats similaires ont été rapportés avec le valsartan.

Dans une étude à long terme de l'amlodipine, contrôlée contre placebo (PRAISE-2), réalisée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique de grade III ou IV de la

classe NYHA (New York Heart Association Classification), l'amlodipine a été associée à une augmentation des cas rapportés d'œdème pulmonaire ; l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque *versus* placebo n'était cependant pas significative.

Rétrécissement aortique et mitral, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme avec tous les autres vasodilatateurs, les patients présentant un rétrécissement aortique ou mitral ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive devront faire l'objet d'une attention particulière.

Exforge n'a été étudié que dans la population des patients hypertendus.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Interactions liées à l'amlodipine

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Inhibiteurs du CYP3A4

Une étude réalisée chez des patients âgés a montré que le diltiazem inhibe le métabolisme de l'amlodipine, probablement via le CYP3A4 (la concentration plasmatique augmente d'environ 50 % et l'effet de l'amlodipine est augmenté). La possibilité que des inhibiteurs plus puissants du CYP3A4 (à savoir, kétoconazole, itraconazole, ritonavir) puissent augmenter la concentration plasmatique de l'amlodipine de manière plus importante que le diltiazem n'est pas exclue.

Inducteurs du CYP3A4 (anticonvulsivants [ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone], rifampicine, extrait de millepertuis)

L'administration simultanée peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'amlodipine. Une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie d'amlodipine pendant le traitement par l'inducteur et après son interruption sont indiqués.

Associations à prendre en compte

Autres

En monothérapie, l'amlodipine a été administrée en toute sécurité avec des diurétiques thiazidiques, des bêtabloquants, des IEC, des dérivés nitrés d'action prolongée, la trinitrine/nitroglycérine sublinguale, la digoxine, la warfarine, l'atorvastatine, le sildénafil, des antiacides (gel d'hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium, siméthicone), la cimétidine, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des antibiotiques et des hypoglycémiant oraux.

Interactions liées au valsartan

Associations déconseillées

Lithium

Des augmentations réversibles de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques ont été rapportées en cas d'administration concomitante d'IEC. Malgré le manque de données sur l'utilisation concomitante de valsartan et du lithium, cette association est déconseillée. Si l'usage d'une telle association s'avère nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts du sel contenant du potassium et autres substances susceptibles d'augmenter les taux de potassium

Une surveillance de la kaliémie est conseillée en cas d'association concomitante d'un médicament modifiant les taux de potassium avec le valsartan.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de COX-2, acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et AINS non sélectifs

Une diminution de l'effet antihypertenseur est possible en cas d'administration concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS. De ce fait, l'utilisation concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS peut conduire à un risque accru d'aggravation de la fonction rénale et à une augmentation de la kaliémie. Par conséquent, une surveillance de la fonction rénale en début de traitement et une hydratation du patient est recommandée.

Autres

Aucune interaction cliniquement significative n'a été mise en évidence entre le valsartan administré en monothérapie et les substances suivantes : cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide.

Interactions communes à l'association

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Exforge et d'autres médicaments.

Associations à prendre en compte

Autres antihypertenseurs

Les antihypertenseurs couramment utilisés (ex. alpha-bloquants, diurétiques) et les autres médicaments qui peuvent provoquer une hypotension comme effet indésirable (ex. antidépresseurs tricycliques, alpha-bloquants pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate) peuvent augmenter l'effet antihypertenseur de l'association.

Grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA II) est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de grossesse (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée pendant les 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse (cf. Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de tératogénicité après exposition aux IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure ; cependant une petite augmentation du risque ne peut être exclue. Bien qu'il n'existe aucune donnée épidémiologique contrôlée sur le risque avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), des risques similaires peuvent exister pour cette classe de médicaments. Les patientes qui envisagent une grossesse doivent passer à des traitements antihypertenseurs alternatifs ayant un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse, à moins que la poursuite du traitement par un ARA II soit considérée comme essentielle. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par un ARA II doit être arrêté immédiatement, et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être démarré.

Chez l'homme, une exposition à un traitement par ARA II au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (cf. Données de sécurité précliniques).

En cas d'exposition aux ARA II à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse il est recommandé de faire une échographie afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveaux-nés de mères traitées par ARA II doivent être étroitement surveillés sur le plan tensionnel (hypotension) (cf. Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Allaitement

Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation d'Exforge durant l'allaitement, Exforge n'est pas recommandé et des traitements alternatifs avec des profils de sécurité durant l'allaitement mieux établis sont préférables, en particulier lors de l'allaitement d'un nouveau né ou d'un prématuré

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines doivent être informés qu'ils peuvent être occasionnellement sujets à des sensations vertigineuses ou une fatigue.

Effets indésirables

La tolérance d'Exforge a été évaluée dans cinq études cliniques contrôlées chez 5 175 patients, dont 2 613 ont reçu le valsartan en association avec l'amlodipine.

Les effets indésirables sont classés par fréquence, comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), y compris cas isolés.

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections cardiaques

Peu fréquent : Tachycardie, palpitations
Rare : Syncope

Affections du système nerveux

Fréquent : Maux de tête
Peu fréquent : Sensations vertigineuses, somnolence, sensations vertigineuses posturales, paresthésie

Affections oculaires

Rare : Troubles visuels

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : Vertiges
Rare : Acouphènes

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Toux, douleur pharyngolaryngée

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : Diarrhées, nausées, douleurs abdominales, constipation, sécheresse de la bouche

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : Pollakiurie, polyurie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : Eruption, érythème
Rare : Hyperhydrose, exanthème, prurit

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : Gonflement des articulations, douleurs dorsales, arthralgie
Rare : Spasmes musculaires, sensation de lourdeur

Infections et infestations

Fréquent : Rhinopharyngite, grippe

Affections vasculaires

Peu fréquent : Hypotension artérielle orthostatique
Rare : Hypotension artérielle

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : Œdème, œdème prenant le godet, œdème facial, œdème périphérique, fatigue, bouffées vasomotrices, asthénie, bouffées de chaleur

Affections du système immunitaire

Rare : Hypersensibilité

Affections des organes de reproduction et du sein

Rare : Dysfonction érectile

Affections psychiatriques

Rare : Anxiété

Informations supplémentaires sur l'association

L'œdème périphérique, un effet indésirable connu de l'amlodipine, a été généralement observé à une incidence plus faible chez les patients qui ont reçu l'association amlodipine/valsartan que ceux qui ont reçu l'amlodipine seule. Dans des essais cliniques en double aveugle, contrôlés, l'incidence des œdèmes périphériques en fonction de la dose était la suivante :

% des patients qui ont présenté des œdèmes périphériques		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipine (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

L'incidence moyenne des œdèmes périphériques, calculée à partir des données obtenues avec chaque dose, était de 5,1% avec l'association amlodipine/valsartan.

Informations supplémentaires sur les composants individuels

Les effets indésirables précédemment rapportés avec l'un des composants individuels (amlodipine ou valsartan) peuvent également être des effets indésirables potentiels avec Exforge, même s'ils n'ont pas été observés dans les essais cliniques ou au cours de la commercialisation.

Amlodipine*Fréquent* Vomissements.*Peu fréquent* Alopecie, troubles du transit, dyspepsie, dyspnée, rhinite, gastrite, hyperplasie gingivale, gynécomastie, hyperglycémie, impuissance, augmentation de la fréquence mictionnelle, leucopénie, malaise, modifications de l'humeur, myalgie, neuropathie périphérique, pancréatite, hépatite, thrombopénie, vascularite, angioedème et érythème polymorphe.*Rare* Arythmies, infarctus du myocarde. Rarement, des patients, en particulier ceux présentant une maladie coronarienne obstructive sévère, ont développé une augmentation de la fréquence, durée ou sévérité d'une angine de poitrine ou d'un infarctus du myocarde aigu lors de l'initiation du traitement par bloqueur des canaux calciques ou lors de l'augmentation de la posologie. Des arythmies (y compris des tachycardies ventriculaires et des fibrillations auriculaires) ont été également rapportées. Ces événements indésirables peuvent ne pas être discernables de l'évolution naturelle de la maladie sous-jacente.*Très rare* Ictère cholestatique, augmentation des taux d'ASAT et d'ALAT, purpura, éruptions cutanées et prurit. Des cas exceptionnels de syndromes extrapyramidaux ont été rapportés.Valsartan*Indéterminé* Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, neutropénie,

thrombopénie, augmentation de la kaliémie, augmentation des valeurs de la fonction hépatique y compris une augmentation de la bilirubinémie, insuffisance rénale et altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie, angioedèmes, myalgie, vascularite, hypersensibilité y compris maladie sérique.

Surdosage

Symptômes

Il n'y a pas de données concernant le surdosage avec Exforge. Le tableau clinique du surdosage avec le valsartan serait probablement dominé par une hypotension prononcée avec des sensations vertigineuses. Le surdosage avec l'amlodipine pourrait provoquer une importante vasodilatation périphérique et, peut-être, une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique prononcée et probablement prolongée pouvant aller jusqu'à un choc fatal a été rapportée.

Traitement

En cas d'ingestion récente, l'éventualité de provoquer un vomissement et d'effectuer un lavage gastrique devra être considérée. L'administration de charbon activé à des volontaires sains immédiatement après l'ingestion d'amlodipine ou dans les deux heures qui ont suivi a diminué de manière significative l'absorption de l'amlodipine. En cas d'hypotension cliniquement significative due à un surdosage avec Exforge, il faut instituer un traitement de soutien cardiovasculaire actif, avec une surveillance fréquente de la fonction cardiaque et respiratoire, surélever les extrémités et contrôler la volémie et la diurèse. Un vasoconstricteur peut être utilisé pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à condition qu'il n'y ait pas de contre-indication à son utilisation. Le gluconate de calcium administré par voie intraveineuse peut être utile pour inverser les effets du blocage des canaux calciques.

Il est peu probable que le valsartan et l'amlodipine puissent être éliminés par hémodialyse.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antagonistes de l'angiotensine II, simples (valsartan), associations avec des dihydropyridines (amlodipine), code ATC : C09DB01

Exforge associe deux antihypertenseurs dotés de mécanismes complémentaires pour contrôler la pression artérielle chez les patients présentant une hypertension artérielle essentielle : l'amlodipine appartient à la classe des inhibiteurs calciques et le valsartan à la classe des antagonistes de l'angiotensine II. L'association de ces substances a un effet antihypertenseur synergique, diminuant la pression artérielle de manière plus importante que chacun des composants administré seul.

Amlodipine

L'amlodipine contenue dans Exforge inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Le mécanisme de l'action antihypertensive de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire, entraînant une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle. Les données expérimentales suggèrent que l'amlodipine se lie aux sites de fixation à la fois à ceux des dihydropyridines et des non dihydropyridines. La contraction du muscle cardiaque et du muscle lisse vasculaire dépendent de l'entrée des ions calcium extracellulaires dans ces cellules par des canaux ioniques spécifiques.

Après l'administration de doses thérapeutiques à des patients hypertendus, l'amlodipine entraîne une vasodilatation qui se traduit par une réduction des valeurs tensionnelles en position couchée ou debout. Ces baisses de la pression artérielle ne s'accompagnent pas d'une modification significative de la fréquence cardiaque ou des taux plasmatiques de catécholamines en cas d'administration au long cours.

Les concentrations plasmatiques sont corrélées à l'effet chez les patients jeunes comme chez les patients âgés.

Chez les patients hypertendus avec une fonction rénale normale, des doses thérapeutiques d'amlodipine ont entraîné une diminution des résistances vasculaires rénales et une augmentation du taux de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration ou de la protéinurie.

Chez les patients avec une fonction ventriculaire normale traités par l'amlodipine, les mesures hémodynamiques de la fonction cardiaque au repos et au cours de l'effort (ou de la stimulation) ont généralement montré une légère augmentation de l'index cardiaque, sans influence significative sur le dP/dt ou sur la pression ou le volume diastolique du ventricule gauche, comme avec les autres inhibiteurs calciques. Dans les études hémodynamiques, l'amlodipine n'a pas été associée à un effet inotrope négatif lorsqu'elle a été administrée à doses thérapeutiques à des animaux et à des volontaires sains, même en cas de co-administration avec des bêtabloquants chez l'homme.

L'amlodipine ne modifie pas la fonction du nœud sinusal ou la conduction auriculoventriculaire chez les animaux ou volontaires sains. Dans les études cliniques dans lesquelles l'amlodipine a été administrée en association avec des bêtabloquants à des patients soit hypertendus soit angoreux, aucun effet indésirable n'a été observé sur les paramètres électrocardiographiques.

Valsartan

Le valsartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II actif par voie orale, puissant et spécifique. Il agit de manière sélective sur le récepteur AT_1 responsable des effets connus de l'angiotensine II. L'augmentation des taux plasmatiques d'angiotensine II après le blocage du récepteur AT_1 par le valsartan peut stimuler le récepteur AT_2 non bloqué qui semble contrebalancer l'effet du récepteur AT_1 . Le valsartan n'a pas d'activité agoniste partielle au niveau du récepteur AT_1 et a une affinité beaucoup plus importante (environ 20 000 fois) pour le récepteur AT_1 que pour le récepteur AT_2 .

Le valsartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion, également connue sous le nom de kininase II, qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II et dégrade la bradykinine. Les antagonistes de l'angiotensine II ne devraient pas provoquer de toux dans la mesure où ils n'agissent pas sur l'enzyme de conversion et ne potentialisent pas l'action de la bradykinine ou de la substance P. Les études cliniques comparant le valsartan et un IEC ont montré que l'incidence d'une toux sèche était significativement plus faible ($p < 0,05$) sous valsartan que sous IEC (2,6 % contre 7,9 % respectivement). Au cours d'une étude clinique incluant des patients avec des antécédents de toux sèche sous IEC, 19,5 % des sujets sous valsartan et 19,0 % des sujets sous diurétique thiazidique ont présentés une toux contre 68,5 % des sujets sous IEC ($p < 0,05$). Le valsartan ne se lie à aucun autre récepteur hormonal et ne bloque aucun canal ionique dont l'importance pour la régulation cardiovasculaire soit connue.

L'administration de valsartan à des patients hypertendus permet d'obtenir une baisse tensionnelle sans modification de la fréquence cardiaque.

L'effet antihypertenseur se manifeste dans les 2 heures chez la plupart des patients après une dose orale unique, la réduction tensionnelle maximale étant obtenue dans les 4 à 6 heures. L'effet antihypertenseur persiste pendant les 24 heures qui suivent la prise. Lors d'administration répétée, une baisse tensionnelle maximale est généralement obtenue en 2 à 4 semaines, quelle que soit la dose choisie, et elle se maintient pendant le traitement au long cours. L'interruption subite du traitement par le valsartan n'a pas été associée à un effet rebond ou à d'autres événements indésirables.

Amlodipine/valsartan

Plus de 1 400 patients hypertendus ont reçu Exforge une fois par jour au cours de deux essais contrôlés contre placebo. Des adultes présentant une hypertension artérielle essentielle non compliquée légère à modérée (pression artérielle diastolique moyenne en position assise ≥ 95 et < 110 mm Hg) ont été inclus. Les patients présentant des risques cardiovasculaires élevés (insuffisance cardiaque, diabète de type I et diabète de type II mal contrôlé et antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral au cours de l'année précédente) ont été exclus.

L'association d'amlodipine et de valsartan entraîne une réduction supplémentaire de la pression artérielle sur tout l'éventail des doses thérapeutiques. L'effet antihypertenseur d'une dose unique de l'association a persisté pendant 24 heures.

Un essai multicentrique randomisé, en double aveugle, contrôlé contre un produit actif, sur groupes parallèles, a mis en évidence une normalisation de la pression artérielle (pression artérielle diastolique résiduelle en position assise < 90 mm Hg à la fin de l'essai) chez les patients insuffisamment contrôlés sous valsartan 160 mg chez 75 % des patients traités par l'amlodipine/valsartan 10 mg/160 mg et chez 62 % des patients traités par l'amlodipine/valsartan 5 mg/160 mg contre 53 % des patients restés sous valsartan 160 mg. L'addition d'amlodipine 10 mg et 5 mg a entraîné une réduction supplémentaire de la pression artérielle systolique/diastolique de 6,0/4,8 mm Hg et de 3,9/2,9 mm Hg respectivement par rapport aux patients restés sous valsartan 160 mg uniquement.

Un essai multicentrique randomisé, en double aveugle, contrôlé contre un produit actif, sur groupes parallèles, a mis en évidence une normalisation de la pression artérielle (pression artérielle diastolique résiduelle en position assise < 90 mm Hg à la fin de l'essai) chez les patients insuffisamment contrôlés sous amlodipine 10 mg chez 78 % des patients traités par l'amlodipine/valsartan 10 mg/160 mg contre 67 % des patients restés sous amlodipine 10 mg. L'addition de valsartan 160 mg a entraîné une réduction supplémentaire de la pression artérielle systolique/diastolique de 2,9/2,1 mm Hg par rapport aux patients restés sous amlodipine 10 mg uniquement.

Exforge a également été étudié dans le cadre d'une étude contrôlée contre un produit actif chez 130 patients hypertendus avec une pression artérielle diastolique ≥ 110 mm Hg et < 120 mm Hg. Dans cette étude (pression artérielle initiale 171/113 mm Hg), un traitement par Exforge 5 mg/160 mg augmenté à 10 mg/160 mg a permis de réduire la pression artérielle en position assise de 36/29 mm Hg contre 32/28 mm Hg avec un traitement par lisinopril/hydrochlorothiazide 10 mg/12,5 mg augmenté à 20 mg/12,5 mg.

Dans deux études de suivi à long terme, l'effet d'Exforge s'est maintenu sur plus d'un an. L'interruption subite d'Exforge n'a pas été associée à une augmentation rapide de la pression artérielle.

Chez les patients insuffisamment contrôlés sous amlodipine 5 mg, l'amlodipine/valsartan 5 mg/80 mg peut permettre d'obtenir un contrôle tensionnel comparable à celui obtenu par l'amlodipine 10 mg, mais avec moins d'œdèmes. Chez les patients suffisamment contrôlés sous

amlodipine 10 mg mais qui présentent des œdèmes inacceptables, l'amlodipine/valsartan 5 mg/80 mg peut permettre d'obtenir un contrôle tensionnel comparable, mais avec moins d'œdèmes. Aucune influence de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique n'a été mise en évidence lors du traitement par Exforge.

Exforge n'a pas été étudié dans une population autre que chez les patients hypertendus. Le valsartan a été étudié chez les patients avec un post infarctus du myocarde et souffrant d'une insuffisance cardiaque. L'amlodipine a été étudiée chez les patients avec un angor chronique stable, avec un angor vasospastique et avec une cardiopathie ischémique documentée par angiographie.

Propriétés pharmacocinétiques

Linéarité

La pharmacocinétique de l'amlodipine et celle du valsartan sont linéaires.

Amlodipine

Absorption : après administration orale de doses thérapeutiques d'amlodipine seule, les concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine sont atteintes en 6 à 12 heures. La biodisponibilité absolue varie de 64 à 80 %. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas modifiée par la prise de nourriture.

Distribution : le volume de distribution est d'environ 21 l/kg. Les études *in vitro* ont montré que l'amlodipine circulante est liée à environ 97,5 % aux protéines plasmatiques chez les patients hypertendus.

Biotransformation : l'amlodipine est presque entièrement (à environ 90 %) métabolisée dans le foie en métabolites inactifs.

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 7 à 8 jours d'administration continue. Dix pour cent de la molécule mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans les urines.

Valsartan

Absorption : après administration orale de valsartan seul, les concentrations plasmatiques maximales de valsartan sont atteintes en 2 à 4 heures. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 %. Le valsartan se caractérise par une décroissance cinétique multiexponentielle ($t_{1/2\alpha} < 1$ h et $t_{1/2\beta}$ environ 9 h). La nourriture diminue l'exposition (mesurée par l'ASC) au valsartan d'environ 40 % et la concentration plasmatique maximale (C_{\max}) d'environ 50 %, même si 8 h environ après l'administration, les taux plasmatiques de valsartan sont similaires, que le patient ait été à jeun ou non. Toutefois, cette réduction de l'ASC ne s'accompagne pas d'une réduction cliniquement significative de l'effet thérapeutique et le valsartan peut donc être administré au cours ou en dehors des repas.

Distribution : le volume de distribution à l'état d'équilibre du valsartan après administration intraveineuse est d'environ 17 litres, ce qui indique que le valsartan ne diffuse pas de manière importante dans les tissus. La liaison du valsartan aux protéines sériques est forte (94 à 97 %) ; il se lie principalement à l'albumine.

Biotransformation : le valsartan ne subit pas de transformation importante puisqu'environ 20 % seulement de la dose sont récupérés sous forme de métabolites. Un métabolite hydroxy a été identifié dans le plasma à faibles concentrations (moins de 10 % de l'ASC du valsartan). Ce métabolite est pharmacologiquement inactif.

Elimination : le valsartan est principalement éliminé dans les fèces (environ 83 % de la dose) et dans les urines (environ 13 % de la dose), essentiellement sous forme inchangée. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique du valsartan est d'environ 2 l/h et sa clairance rénale est de 0,62 l/h (environ 30 % de la clairance totale). La demi-vie du valsartan est de 6 heures.

Amlodipine/valsartan

Après administration orale d'Exforge, les concentrations plasmatiques maximales du valsartan et de l'amlodipine sont atteintes en 3 et 6 à 8 heures respectivement. La vitesse et le taux d'absorption d'Exforge sont équivalentes à la biodisponibilité du valsartan et de l'amlodipine lorsqu'ils sont administrés sous forme de comprimés séparés.

Groupes de populations spécifiques

Enfants (moins de 18 ans)

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

Sujets âgés (65 ans et plus)

Le temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale d'amlodipine est similaire chez les patients jeunes et chez les patients âgés. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, entraînant des augmentations de l'aire sous la courbe (ASC) et de la demi-vie d'élimination. L'exposition systémique moyenne (ASC) du valsartan est supérieure de 70% chez le sujet âgé par rapport au sujet jeune ; dès lors, la prudence est requise lors de l'augmentation de la posologie.

Altération de la fonction rénale

La pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas influencée de manière significative par l'altération de la fonction rénale. Aucune corrélation n'a été constatée entre la fonction rénale et l'exposition systémique au valsartan, ce qui était attendu avec une substance dont la clairance rénale ne représente que 30 % de la clairance plasmatique totale.

Altération de la fonction hépatique

Les patients insuffisants hépatiques présentent une diminution de la clairance de l'amlodipine avec pour conséquence une augmentation d'environ 40 à 60 % de l'ASC. Chez les patients atteints de maladie hépatique chronique légère à modérée, l'exposition (mesurée par les valeurs de l'ASC) au valsartan est en moyenne deux fois plus importante que celle retrouvée chez les volontaires sains (appariés pour l'âge, le sexe et le poids). Il convient d'administrer le produit avec précaution chez les patients atteints de maladie hépatique (cf. Posologie et mode d'administration).

Données de sécurité précliniques

Les événements indésirables observés dans les études animales et qui sont susceptibles d'avoir une pertinence clinique sont les suivants :

Des signes histopathologiques d'inflammation de l'estomac glandulaire ont été observés chez des rats mâles à une exposition correspondant à environ 1,9 (valsartan) et 2,6 (amlodipine) fois les doses cliniques de 160 mg de valsartan et de 10 mg d'amlodipine. A des niveaux d'exposition plus élevés, on a observé une ulcération et une érosion de la muqueuse gastrique à la fois chez les femelles et chez les mâles. Des modifications similaires ont également été observées dans le groupe valsartan seul (exposition 8,5 à 11,0 fois la dose clinique de 160 mg de valsartan).

Une augmentation de l'incidence et de la sévérité de la basophilie tubulaire rénale/hyalinisation, de la dilatation et des cylindres ainsi qu'une inflammation interstitielle lymphocytaire et une hypertrophie artériolaire médiale ont été retrouvées à une exposition de 8 à 13 (valsartan) et de 7 à 8 (amlodipine) fois les doses cliniques de 160 mg de valsartan et de 10 mg d'amlodipine. Des

modifications similaires ont été retrouvées dans le groupe valsartan seul (exposition 8,5 à 11,0 fois la dose clinique de 160 mg de valsartan).

Dans une étude du développement embryo-fœtal chez le rat, une augmentation de l'incidence de dilatation des uretères, de malformation des sternèbres et de retard d'ossification des phalanges des pattes avant a été observée à des expositions d'environ 12 (valsartan) et 10 (amlodipine) fois les doses cliniques de 160 mg de valsartan et de 10 mg d'amlodipine. Une dilatation des uretères a également été retrouvée dans le groupe valsartan seul (exposition 12 fois la dose clinique de 160 mg de valsartan). Seuls des signes modestes de toxicité maternelle (réduction modérée du poids corporel) ont été obtenus dans cette étude. La dose sans effet observé sur le développement a été constatée à 3 (valsartan) et 4 (amlodipine) fois l'exposition clinique (sur la base de l'ASC).

En ce qui concerne les composants individuels, aucun potentiel mutagène, clastogène ou carcinogène n'a été mis en évidence.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Liste I

Exforge 5 mg / 80 mg : EU/1/06/370/004 (2007, révisée 27.03.09) ; CIP : 378 175.9 – boîte de 30.
Prix : 28,46 €. Remb. Séc. Soc. à 65%. Agréé Collect.

Exforge 5 mg / 80 mg : EU/1/06/370/005 (2007, révisée 27.03.09) ; CIP : 382 041.3 – boîte de 56.
Agréé Collect.

Exforge 5 mg / 80 mg : EU/1/06/370/006 (2007, révisée 27.03.09) ; CIP : 378 177.1 – boîte de 90.
Prix : 73,08 €. Remb. Séc. Soc. à 65%. Agréé Collect.

Exforge 5 mg / 160 mg : EU/1/06/370/012 (2007, révisée 27.03.09) ; CIP : 378 178.8 – boîte de 30.
Prix : 34,72 €. Remb. Séc. Soc. à 65%. Agréé Collect.

Exforge 5 mg / 160 mg : EU/1/06/370/013 (2007, révisée 27.03.09) ; CIP : 382 043.6 – boîte de 56.
Agréé Collect.

Exforge 5 mg / 160 mg : EU/1/06/370/014 (2007, révisée 27.03.09) ; CIP : 378 180.2 – boîte de 90.
Prix : 89,28 €. Remb. Séc. Soc. à 65%. Agréé Collect.

Exforge 10 mg / 160 mg : EU/1/06/370/020 (2007, révisée 27.03.09) ; CIP : 378 181.9 – boîte de 30.
Prix : 34,72 €. Remb. Séc. Soc. à 65%. Agréé Cdlect.

Exforge 10 mg / 160 mg : EU/1/06/370/021 (2007, révisée 27.03.09) ; CIP : 382 044.2 – boîte de 56.
Agréé Collect.

Exforge 10 mg / 160 mg : EU/1/06/370/022 (2007, révisée 27.03.09) ; CIP : 378 183.1 – boîte de 90.
Prix : 89,28 €. Remb. Séc. Soc. à 65%. Agréé Cdlect.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

Représentant local :
Novartis Pharma S.A.S
2 et 4, rue Lionel Terray
92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01.55.47.60.00

Information et Communication Médicales : Tél : 01.55.47.66.00

icm.phfr@novartis.com

« Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 et de ses textes subséquents, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de notre laboratoire ».