1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exforge 5 mg/80 mg comprimés pelliculés
Exforge 5 mg/160 mg comprimés pelliculés
Exforge 10 mg/160 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Exforge 5 mg/80 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) et 80 mg de valsartan.

Exforge 5 mg/160 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) et 160 mg de valsartan.

Exforge 10 mg/160 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) et 160 mg de valsartan.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Exforge 5 mg/80 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rond, jaune foncé, à bords biseautés, portant l'inscription « NVR » sur une face et « NV » sur l'autre face. Taille approximative : 8,20 mm de diamètre.

Exforge 5 mg/160 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé ovale, jaune foncé, portant l'inscription « NVR » sur une face et « ECE » sur l'autre face. Taille approximative : 14,2 mm (longueur) x 5,7 mm (largeur).

Exforge 10 mg/160 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé ovale, jaune clair, portant l'inscription « NVR » sur une face et « UIC » sur l'autre face. Taille approximative : 14,2 mm (longueur) x 5,7 mm (largeur).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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.

Exforge peut être pris au cours ou en dehors des repas.

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 s'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
On ne dispose pas de données cliniques chez les patients présentant une altération sévère 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
Exforge est contre-indiqué chez les patients présentant une altération sévère de la fonction hépatique (voir rubrique 4.3).

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 (voir rubrique 4.4). 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. Les recommandations de posologie de l'amlodipine n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Lors du passage à l'amlodipine ou à Exforge chez les patients hypertendus éligibles (voir rubrique 4.1) présentant une altération de la fonction hépatique , la plus faible dose d'amlodipine disponible en monothérapie ou d'amlodipine dans une association, respectivement, doit être utilisée.

Sujets âgés (65 ans et plus)
Une attention est requise lors de l'augmentation des doses chez les sujets âgés. Lors du passage à l'amlodipine ou à Exforge chez les sujets âgés hypertendus éligibles (voir rubrique 4.1), la plus faible dose d'amlodipine disponible en monothérapie ou d'amlodipine dans une association, respectivement, doit être utilisée.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité d'Exforge chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.
Il est recommandé de prendre Exforge avec de l'eau.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives, aux dihydropyridines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Altération sévère de la fonction hépatique, cirrhose biliaire ou cholestase.
- L'association d'Exforge à des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG <60 ml/min/1,73 m^2) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- 2ème et 3ème trimestres de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Hypotension sévère.
- Choc (y compris choc cardiogénique).
- Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple, cardiomyopathie hypertrophique obstructive et sténose aortique de degré élevé).
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus aigu du myocarde.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'amlodipine au cours d'une crise hypertensive n'ont pas été établies.

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 (voir rubriques 4.3 et 4.6).

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

Exforge doit être utilisé avec précaution pour traiter l'hypertension chez des patients présentant une sténose de l'artère rénale unilatérale ou bilatérale ou une sténose artérielle sur rein unique, étant donné l'augmentation possible de l'urée sanguine et de la créatinine sérique chez de tels patients.

Transplantation rénale

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

Altération de la fonction hépatique

Le valsartan est essentiellement éliminé sous forme inchangée par voie biliaire. La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC (Aire Sous la Courbe) est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; les recommandations posologiques n'ont pas été établies. 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 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.

Angiœdèmes

Des angiœdèmes, y compris un gonflement du larynx et de la glotte, entrainant une obstruction des voies aériennes et/ou un gonflement du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue ont été rapportés chez des patients traités par le valsartan. Certains de ces patients ont eu des antécédents d'angiœdèmes avec d'autres médicaments, y compris les IEC. Exforge doit être immédiatement interrompu chez les patients qui développent des angiœdèmes et ne doit pas être ré-administré.

Angiœdème intestinal

Des angiœdèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris valsartan (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angiœdème intestinal est diagnostiqué, valsartan doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en oeuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

Insuffisance cardiaque/post infarctus du myocarde

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 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. L'évaluation des patients présentant une insuffisance cardiaque ou en post infarctus du myocarde doit toujours comprendre une évaluation de la fonction rénale.

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.

Les inhibiteurs calciques dont l'amlodipine doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive parce qu'ils peuvent augmenter le risque d'évènements cardiovasculaires et de mortalité.

Rétrécissement aortique et mitral

Comme avec tous les autres vasodilatateurs, les patients présentant un rétrécissement mitral ou un rétrécissement aortique important qui n'est pas très serré devront faire l'objet d'une attention particulière.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Il est établi que l'association d'IEC, d'ARAII ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie, et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren, n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

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

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions communes à l'association

Aucune étude d'interaction médicamenteuse 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.

Interactions liées à l'amlodipine

Association déconseillée
Pamplemousse ou jus de pamplemousse
L'administration concomitante d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Inhibiteurs du CYP3A4
L'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltiazem) peut donner lieu à une augmentation significative de la concentration plasmatique d'amlodipine. La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez le sujet âgé. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourront être nécessaires.

Inducteurs du CYP3A4 (anticonvulsivants [ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidon], rifampicine, extrait de millepertuis)
Lors de la co-administration d'inducteurs connus du CYP3A4, la concentration plasmatique d'amlodipine peut varier. Par conséquent, la pression artérielle doit être surveillée et une adaptation posologique doit être envisagée pendant et après la prise concomitante d'un médicament, en particulier avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, millepertuis [*hypericum perforatum*]).

Simvastatine
L'administration concomitante de doses multiples de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine a entraîné une augmentation de l'exposition à la simvastatine de 77 % par rapport à la simvastatine seule. Il est recommandé de limiter la dose de simvastatine à 20 mg par jour chez les patients recevant de l'amlodipine.

Dantrolène (perfusion)
Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardio-vasculaire létaux ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène intraveineux. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques comme l'amlodipine chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

Tacrolimus
Il existe un risque d'augmentation du taux sanguin de tacrolimus lorsqu'il est administré avec de l'amlodipine. Afin d'éviter la toxicité du tacrolimus, l'administration d'amlodipine chez un patient recevant du tacrolimus nécessite une surveillance du taux sanguin de tacrolimus ainsi qu'un ajustement de la dose de tacrolimus si nécessaire.

Associations à prendre en compte
Autres
Dans les études d'interactions cliniques, l'amlodipine n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine, la digoxine, la warfarine ou la ciclosporine.

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 de lithium avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, dont le valsartan. Par conséquent, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée en cas d'administration concomitante. Si un diurétique est également administré, le risque de toxicité liée au lithium pourrait être d'autant plus important avec Exforge.

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.

Inhibiteurs du transporteur d'influx (rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (ritonavir)
Les résultats d'une étude *in vitro* menée sur du tissu hépatique humain ont montré que le valsartan est un substrat du transporteur hépatique d'influx OATP1B1 et du transporteur hépatique d'efflux MRP2. L'administration concomitante d'inhibiteurs du transporteur d'influx (rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique du valsartan.

Double blocage du SRAA avec les ARAII, les IEC ou l'aliskiren
Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du SRAA par l'utilisation concomitante d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

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.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Amlodipine
Chez la femme, la sécurité d'emploi de l'amlodipine au cours de la grossesse n'a pas été établie. Dans les études chez l'animal, une reprotoxicité a été observée à doses élevées (voir rubrique 5.3). L'utilisation au cours de la grossesse n'est recommandée que si aucune alternative plus sûre n'est disponible et lorsque la maladie elle-même présente des risques plus importants pour la mère et le foetus.

Valsartan
L'utilisation d'Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA II) est déconseillée pendant le 1er trimestre de grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée pendant les 2ème et 3ème trimestres de grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de tératogénicité après exposition aux IEC au 1er 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 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition aux ARA II à partir du 2ème 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) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

L'amlodipine est excrétée dans le lait maternel. La proportion de dose maternelle reçue par le nourrisson a été estimée à un intervalle interquartile de 3 à 7 %, avec un maximum de 15 %. L'effet de l'amlodipine sur les nourrissons est inconnu. Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation d'Exforge durant l'allaitement, par conséquent, 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.

Fertilité

Il n'y a pas d'études cliniques de fécondité avec Exforge.

Valsartan
Le valsartan n'a pas d'effet sur la capacité de reproduction du rat mâle ou femelle à des doses orales allant jusqu'à 200 mg/kg/jour. Cette dose correspond à 6 fois la dose recommandée chez l'homme exprimée en mg/m^2 (les calculs prennent comme hypothèse une dose orale de 320 mg/jour et un poids du patient de 60 kg).

Amlodipine
Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fécondité. Dans une étude menée chez le rat, des effets indésirables ont été détectés sur la fertilité des mâles (voir rubrique 5.3).

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

Les patients recevant Exforge qui conduisent des véhicules automobiles ou utilisent des machines doivent être informés qu'ils peuvent être occasionnellement sujets à des sensations vertigineuses ou une fatigue.

L'amlodipine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients traités par l'amlodipine présentent des sensations vertigineuses, des maux de tête, une fatigue ou des nausées, leur aptitude à réagir peut être altérée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'emploi d'Exforge a été évaluée dans cinq études cliniques contrôlées chez 5 175 patients, parmi lesquels 2 613 ont reçu du valsartan

en association avec de l'amlodipine. Les effets indésirables suivants sont survenus le plus fréquemment ou sont les plus importants ou les plus sévères : rhinopharyngite, grippe, hypersensibilité, céphalées, syncope, hypotension orthostatique, œdèmes, œdèmes avec signe positif du godet, œdème facial, œdèmes périphériques, fatigue, bouffées vasomotrices, asthénie et bouffées de chaleur.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par fréquence, comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes MedDRA	**Effets indésirables**	**Fréquence**		
		Exforge	**Amlodipine**	**Valsartan**
Infections et infestations	Rhinopharyngite	Fréquent	--	--
	Grippe	Fréquent	--	--
Affections hématologiques et du système lymphatique	Hémoglobine et hématocrite diminués	--	--	Fréquence indéterminée
	Leucopénie	--	Très rare	--
	Neutropénie	--	--	Fréquence indéterminée
	Thrombopénie, parfois avec purpura	--	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie	--	Très rare	--
	Hyponatrémie	Peu fréquent	--	--
Affections psychiatriques	Dépression	--	Peu fréquent	--
	Anxiété	Rare	--	--
	Insomnie/troubles du sommeil	--	Peu fréquent	--
	Troubles de l'humeur	--	Peu fréquent	--
	Confusion	--	Rare	--
Affections du système nerveux	Troubles de la coordination	Peu fréquent	--	--
	Sensations vertigineuses	Peu fréquent	Fréquent	--
	Sensations vertigineuses orthostatiques	Peu fréquent	--	--
	Dysgeusie	--	Peu fréquent	--
	Syndrome extra-pyramidal	--	Fréquence indéterminée	--
	Maux de tête	Fréquent	Fréquent	--
	Hypertonie	--	Très rare	--
	Paresthésies	Peu fréquent	Peu fréquent	--
	Neuropathie périphérique, neuropathie	--	Très rare	--
	Somnolence	Peu fréquent	Fréquent	--
	Syncope	--	Peu fréquent	--

	Tremblements	--	Peu fréquent	--
	Hypoesthésie	--	Peu fréquent	--
Affections oculaires	Troubles visuels	Rare	Peu fréquent	--
	Baisse de la vision	Peu fréquent	Peu fréquent	--
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes	Rare	Peu fréquent	--
	Vertiges	Peu fréquent	--	Peu fréquent
Affections cardiaques	Palpitations	Peu fréquent	Fréquent	--
	Syncope	Rare	--	--
	Tachycardie	Peu fréquent	--	--
	Arythmies (notamment bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	--	Très rare	--
	Infarctus du myocarde	--	Très rare	--
Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices	--	Fréquent	--
	Hypotension	Rare	Peu fréquent	--
	Hypotension orthostatique	Peu fréquent	--	--
	Vascularite	--	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Peu fréquent	Très rare	Peu fréquent
	Dyspnée	--	Peu fréquent	--
	Douleur pharyngolaryngée	Peu fréquent	--	--
	Rhinite	--	Peu fréquent	--
Affections gastro-intestinales	Gêne abdominale, douleurs abdominales hautes	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
	Modifications du transit intestinal	--	Peu fréquent	--
	Constipation	Peu fréquent	--	--
	Diarrhées	Peu fréquent	Peu fréquent	--
	Sécheresse buccale	Peu fréquent	Peu fréquent	--
	Dyspepsie	--	Peu fréquent	--
	Gastrite	--	Très rare	--
	Hyperplasie gingivale	--	Très rare	--
	Nausées	Peu fréquent	Fréquent	--
	Pancréatite	--	Très rare	--
	Vomissements	--	Peu fréquent	--
	Angiœdème intestinal	--	--	Très rare
Affections hépatobiliaires	Test de la fonction hépatique anormal, incluant une augmentation du taux sanguin de bilirubine	--	Très rare*	Fréquence indéterminée
	Hépatite	--	Très rare	--

	Cholestase intrahépatique, ictère	--	Très rare	--
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	Alopécie	--	Peu fréquent	--
	Angiœdème	--	Très rare	Fréquence indéterminée
	Dermatose bulleuse	--	--	Fréquence indéterminée
	Erythème	Peu fréquent	--	--
	Erythème polymorphe	--	Très rare	--
	Exanthème	Rare	Peu fréquent	--
	Hyperhidrose	Rare	Peu fréquent	--
	Réactions de photosensibilité	--	Peu fréquent	--
	Prurit	Rare	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
	Purpura	--	Peu fréquent	--
	Rash cutané	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
	Décoloration de la peau	--	Peu fréquent	--
	Urticaire et autres formes d'éruption	--	Très rare	--
	Dermatite exfoliatrice	--	Très rare	--
	Syndrome de Stevens-Johnson	--	Très rare	--
	Œdème de Quincke	--	Très rare	--
	Nécrolyse épidermique toxique	--	Fréquence indéterminée	--
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Peu fréquent	Peu fréquent	--
	Douleur dorsale	Peu fréquent	Peu fréquent	--
	Gonflement articulaire	Peu fréquent	--	--
	Spasmes musculaires	Rare	Peu fréquent	--
	Myalgie	--	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
	Gonflement des chevilles	--	Fréquent	--
	Sensation de lourdeur	Rare	--	--
Affections du rein et des voies urinaires	Augmentation du taux sanguin de créatinine	--	--	Fréquence indéterminée
	Troubles de la miction	--	Peu fréquent	--
	Nycturie	--	Peu fréquent	--
	Pollakiurie	Rare	Peu fréquent	--
	Polyurie	Rare	--	--
	Insuffisance rénale et altération de la fonction rénale	--	--	Fréquence indéterminée
Affections des organes de reproduction et du sein	Impuissance	--	Peu fréquent	--

	Dysfonction érectile	Rare	--	--
	Gynécomastie	--	Peu fréquent	--
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Fréquent	Peu fréquent	--
	Gêne, malaise	--	Peu fréquent	--
	Fatigue	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
	Œdème facial	Fréquent	--	--
	Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur	Fréquent	--	--
	Douleur thoracique non cardiaque	--	Peu fréquent	--
	Œdème	Fréquent	Fréquent	--
	Œdème périphérique	Fréquent	--	--
	Douleur	--	Peu fréquent	--
	Œdème avec signe positif du godet	Fréquent	--	--
Investigations	Augmentation du taux sanguin de potassium	--	--	Fréquence indéterminée
	Prise de poids	--	Peu fréquent	--
	Perte de poids	--	Peu fréquent	--

* Évoquant généralement une cholestase

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	Somnolence, sensation vertigineuse, palpitations, douleur abdominale, nausée, œdèmes des chevilles.
Peu fréquent	Insomnie, changement de l'humeur (y compris anxiété), dépression, tremblement, dysgueusie, syncope, hypoesthésie, trouble visuel (y compris diplopie), acouphène, hypotension, dyspnée, rhinite, vomissement, dyspepsie, alopécie, purpura, changement de coloration cutanée, hyperhidrose, prurit, exanthème, myalgie, crampes musculaires, douleur, trouble de la miction, augmentation de la fréquence urinaire, impuissance, gynécomastie, douleur thoracique, malaise, augmentation du poids, diminution du poids.
Rare	Confusion.
Très rare	Leucocytopénie, thrombocytopénie, réactions allergiques, hyperglycémie, hypertonie, neuropathie périphérique, infarctus du myocarde, arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire), vascularite, pancréatite, gastrite, hyperplasie gingivale, hépatite, ictère, élévation des enzymes hépatiques*, angiœdème, érythème polymorphe, urticaire, dermatite exfoliatrice, syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, photosensibilité.
Indéterminé	Nécrolyse épidermique toxique

* évoquant généralement une cholestase

Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal 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.

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 :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 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, notamment un choc fatal ont été rapportées avec l'amlodipine.

Des cas d'oedème pulmonaire non cardiogénique ont été rarement signalés à la suite d'un surdosage en amlodipine qui peut apparaître de façon retardée (24-48 heures après l'ingestion) et nécessiter une assistance ventilatoire. Des mesures de réanimation précoces (y compris une surcharge liquidienne) pour maintenir la perfusion et le débit cardiaque peuvent être des facteurs déclenchants.

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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents agissant sur le système rénine-angiotensine ; antagonistes de l'angiotensine II, associations ; antagonistes de l'angiotensine II et inhibiteurs calciques, 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/valsartan

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

Essais contrôlés contre placebo
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.

Essais contrôlés contre comparateur actif chez les patients non-répondeurs à une monothérapie
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 moyenne en position assise ≥ 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.

Aucune influence de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique ou de l'indice de masse corporel (≥30 kg/m^2, <30 kg/m^2) 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.

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.

Utilisation chez les patients hypertendus
Une étude de morbi-mortalité randomisée en double aveugle intitulée *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) a été menée pour comparer des traitements récents : amlodipine 2,5-10 mg/jour (inhibiteur calcique) ou lisinopril 10-40 mg/jour (IEC) en traitements de première intention, à un diurétique thiazidique, la chlorthalidone 12,5-25 mg/jour dans l'hypertension légère à modérée.

Au total, 33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une durée moyenne de 4,9 ans. Les patients présentaient au moins un autre facteur de risque de maladie cardiaque coronarienne, incluant : antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (plus de 6 mois avant l'inclusion) ou autre maladie cardiovasculaire athéroscléreuse confirmée (total 51,5 %), diabète de type 2 (36,1 %), HDL-cholestérol < 35 mg/dl ou < 0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiographie ou échocardiographie (20,9 %), tabagisme (21,9 %).

Le critère d'évaluation principal était un critère composite de maladie coronarienne fatale ou d'infarctus du myocarde non fatal. Il n'a pas été observé de différence significative sur le critère principal entre les traitements à base d'amlodipine et les traitements à base de chlorthalidone : rapport de risque (RR) 0,98, IC à 95 % (0,90-1,07), p = 0,65. Parmi les critères secondaires, l'incidence d'insuffisance cardiaque (élément d'un critère composite d'événements cardiovasculaires combinés) a été significativement plus élevée dans le groupe amlodipine que dans le groupe chlorthalidone (10,2 % contre 7,7 %, RR 1,38, IC à 95 % [1,25-1,52], p < 0,001). Cependant, il n'y a pas eu de différence significative dans la mortalité toute cause entre les traitements à base d'amlodipine et les traitements à base de chlorthalidone : RR 0,96, IC à 95 % [0,89-1,02], p = 0,20.

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.

Autre : double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)
L'utilisation de l'association d'un IEC avec un ARA II a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

L’étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d’un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L’étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n’ont pas mis en évidence d’effet bénéfique significatif sur l’évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu’il a été observé une augmentation du risque d’hyperkaliémie, d’insuffisance rénale aiguë et/ou d’hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique (voir rubrique 4.4).

L’étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d’évaluer le bénéfice de l’ajout d’aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d’un diabète de type 2 et d’une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d’une augmentation du risque d’événements indésirables. Les décès d’origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l’hyperkaliémie, l’hypotension et l’insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Linéarité

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

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 équivalents à la biodisponibilité du valsartan et de l'amlodipine lorsqu'ils sont administrés sous forme de comprimés séparés.

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.

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 %. 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.

Élimination : le valsartan se caractérise par une décroissance cinétique multiexponentielle ($t_{½\alpha}$ < 1 h et $t_{½\beta}$ environ 9 h). 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.

Groupes de populations spécifiques

Population pédiatrique (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
Des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l'administration d'amlodipine chez les patients présentant une insuffisance 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 (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Amlodipine/Valsartan

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 non 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.

Amlodipine

Reprotoxicité
Les études de reprotoxicité chez le rat et la souris ont montré un retard de la mise bas, une durée prolongée du travail et une diminution de la survie de la descendance à des doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base en mg/kg.

Altération de la fécondité
Il n'a été observé aucun effet sur la fécondité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m^2). Dans une autre étude menée chez le rat dans laquelle les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme basée en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone et ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatides matures et de cellules de Sertoli.

Pouvoirs cancérigène et mutagène
Des rats et des souris traités par l'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0,5 ; 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, n'ont montré aucun signes de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris similaire et pour les rats deux fois* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m^2) a été proche de la dose maximale tolérée pour la souris mais non pour le rat.

Des études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié au médicament que ce soit au niveau génique ou chromosomique.

* Sur la base d'un patient pesant 50 kg

Valsartan

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Chez le rat, des doses toxiques maternelles (600 mg/kg/jour) dans les derniers jours de la gestation et de la lactation, ont entraîné une survie et un gain pondéral inférieurs ainsi qu'un retard de croissance (décollement de l'auricule, ouverture du conduit auditif) chez la progéniture (voir rubrique 4.6). Ces doses chez le rat (600 mg/kg/jour) représentent environ 18 fois la dose maximale recommandée chez l'humain sur la base de mg/m^2 (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Lors des études non cliniques de sécurité, l'administration chez le rat de fortes doses de valsartan (200 à 600 mg/kg de poids corporel) a entraîné une diminution des paramètres relatifs aux globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) et l'apparition de signes probants d'altération de l'hémodynamique rénale (urée sanguine légèrement augmentée, hyperplasie tubulaire rénale et basophilie chez les mâles). Ces doses chez le rat (200 à 600 mg/kg/jour) représentent environ 6 à 18 fois la dose maximale recommandée chez l'humain sur la base de mg/m^2 (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Des doses comparables chez le ouistiti ont entraîné des altérations similaires mais plus sévères, en particulier au niveau rénal, où les altérations ont évolué vers une néphropathie incluant une augmentation de l'urée sanguine et de la créatinine.

On a également observé une hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales dans les deux espèces. On a jugé que toutes ces altérations résultaient de l'activité pharmacologique du valsartan, qui produit une hypotension prolongée, particulièrement chez le ouistiti. L'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales ne semble pas être pertinente aux doses thérapeutiques de valsartan chez l'humain.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Exforge 5 mg/80 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé
Cellulose microcristalline
Crospovidone (type A)
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Enrobage
Hypromellose, type de substitution 2910 (3 mPa.s)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Macrogol 4000
Talc

Exforge 5 mg/160 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé
Cellulose microcristalline
Crospovidone (type A)
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Enrobage
Hypromellose, type de substitution 2910 (3 mPa.s)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Macrogol 4000
Talc

Exforge 10 mg/160 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé
Cellulose microcristalline
Crospovidone (type A)
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Enrobage
Hypromellose, type de substitution 2910 (3 mPa.s)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Macrogol 4000
Talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 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.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes PVC/PVDC. Une plaquette contient 7, 10 ou 14 comprimés pelliculés.
Présentations : 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 ou 280 comprimés pelliculés et conditionnements multiples contenant 280 (4x70 ou 20x14) comprimés pelliculés.

Plaquettes PVC/PVDC pour délivrance à l'unité. Une plaquette contient 7, 10 ou 14 comprimés pelliculés.
Présentations : 56, 98 ou 280 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Exforge 5 mg/80 mg comprimés pelliculés

EU/1/06/370/001
EU/1/06/370/002
EU/1/06/370/003
EU/1/06/370/004
EU/1/06/370/005
EU/1/06/370/006
EU/1/06/370/007
EU/1/06/370/008
EU/1/06/370/025
EU/1/06/370/026
EU/1/06/370/027
EU/1/06/370/034
EU/1/06/370/037

Exforge 5 mg/160 mg comprimés pelliculés

EU/1/06/370/009
EU/1/06/370/010
EU/1/06/370/011
EU/1/06/370/012
EU/1/06/370/013
EU/1/06/370/014
EU/1/06/370/015
EU/1/06/370/016
EU/1/06/370/028
EU/1/06/370/029
EU/1/06/370/030
EU/1/06/370/035
EU/1/06/370/038

Exforge 10 mg/160 mg comprimés pelliculés

EU/1/06/370/017
EU/1/06/370/018
EU/1/06/370/019
EU/1/06/370/020
EU/1/06/370/021
EU/1/06/370/022
EU/1/06/370/023
EU/1/06/370/024
EU/1/06/370/031
EU/1/06/370/032
EU/1/06/370/033
EU/1/06/370/036
EU/1/06/370/039

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17 janvier 2007
Date du dernier renouvellement : 22 novembre 2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

19.11.2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments
http://www.ema.europa.eu