1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés
Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés
Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 320 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Comprimés ovaloïdes, biconvexes, de couleur blanche et à bords biseautés portant l'inscription « NVR » sur une face et « VCL » sur l'autre face. Taille approximative : 15 mm (longueur) x 5,9 mm (largeur).

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Comprimés ovaloïdes, biconvexes, de couleur jaune clair et à bords biseautés portant l'inscription « NVR » sur une face et « VDL » sur l'autre face. Taille approximative : 15 mm (longueur) x 5,9 mm (largeur).

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés

Comprimés ovaloïdes, biconvexes, de couleur jaune et à bords biseautés portant l'inscription « NVR » sur une face et « VEL » sur l'autre face. Taille approximative : 15 mm (longueur) x 5,9 mm (largeur).

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés

Comprimés ovaloïdes, biconvexes, de couleur jaune-brun et à bords biseautés portant l'inscription « NVR » sur une face et « VHL » sur l'autre face. Taille approximative : 15 mm (longueur) x 5,9 mm (largeur).

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimés pelliculés

Comprimés ovaloïdes, biconvexes, de couleur jaune-brun et à bords biseautés portant l'inscription « NVR » sur une face et « VFL » sur l'autre face. Taille approximative : 19 mm (longueur) x 7.5 mm (largeur).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle en tant que traitement de substitution chez les patients adultes dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'association de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide (HCTZ), pris soit sous forme de trois composants seuls soit sous forme d'un composant double et d'un composant seul.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée d'Exforge HCT est d'un comprimé par jour, à prendre de préférence le matin.

Avant de passer à Exforge HCT les patients doivent être contrôlés par des doses stables de monothérapies prises en même temps. La dose d'Exforge HCT doit être basée sur les doses des composants individuels de l'association au moment du passage à Exforge HCT.

La dose maximale recommandée d'Exforge HCT est 10 mg/320 mg/25 mg.

Populations particulières
Altération de la fonction rénale
Du fait du composant hydrochlorothiazide, l'utilisation d'Exforge HCT est contre-indiquée chez les patients présentant une anurie (voir rubrique 4.3) et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Altération de la fonction hépatique
Du fait du composant valsartan, Exforge HCT est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). 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, et par conséquent Exforge HCT n'est pas adapté à ce groupe de patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). 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 Exforge HCT chez les patients hypertendus éligibles (voir rubrique 4.1) présentant une altération de la fonction hépatique, la plus faible dose d'amlodipine disponible dans une association doit être utilisée.

Insuffisance cardiaque et coronaropathies
Les données concernant l'utilisation d'Exforge HCT chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et des coronaropathies sont limitées, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et des coronaropathies, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Exforge HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Sujets âgés (65 ans et plus)
Des mesures de précaution, comprenant des contrôles plus fréquents de la pression artérielle, sont recommandées chez les patients âgés, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Exforge HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, car les données disponibles dans cette population sont limitées. Lors du passage à Exforge HCT chez les sujets âgés hypertendus éligibles (voir rubrique 4.1) la plus faible dose d'amlodipine disponible dans une association doit être utilisée.

Population pédiatrique
Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'Exforge HCT dans la population pédiatrique (patients en dessous de 18 ans) dans l'indication de l'hypertension artérielle essentielle.

Mode d'administration

Voie orale
Exforge HCT peut être pris au cours ou en dehors des repas.
Les comprimés doivent être avalés tels quels avec un peu d'eau, au même moment de la journée et de préférence le matin.

4.3 Contre-indications

– Hypersensibilité aux subtances actives, aux autres dérivés sulfonamides, aux dérivés de la dihydropyridine, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
– 2ème et 3ème trimestres de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
– Altération de la fonction hépatique, cirrhose biliaire ou cholestase.
– Altération sévère de la fonction rénale (DFG < 30 ml/min/1,73 m²), anurie et patients sous dialyse.
– L'association d'Exforge HCT à des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG <60 ml/min/1,73 m2) (voir rubriques 4.4 et 5.1).
– Hypokaliémie réfractaire, hyponatrémie, hypercalcémie et hyperuricémie symptomatique.
– 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.

Patients présentant une déplétion sodée et/ou volémique

Dans une étude contrôlée menée chez des patients présentant une hypertension modérée à sévère sans complications, une hypotension excessive, y compris une hypotension orthostatique, a été observée chez 1,7 % des patients traités par Exforge HCT à la dose maximale (10 mg/320 mg/25 mg) par rapport à 1,8 % des patients traités par valsartan/hydrochlorothiazide (320 mg/25 mg), 0,4 % des patients traités par amlodipine/valsartan (10 mg/320 mg) et 0,2 % des patients traités par hydrochlorothiazide/amlodipine (25 mg/10 mg).

Chez les patients présentants une déplétion sodée et/ou volémique, telle qu'observée chez les patients recevant de fortes doses de diurétiques, une hypotension symptomatique peut apparaître après l'initiation du traitement par Exforge HCT. Exforge HCT doit être utilisé uniquement après normalisation de toute déplétion sodée et/ou volémique préexistante.

En cas de survenue d'une hypotension excessive avec Exforge HCT, 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.

Modifications des électrolytes sériques

Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide
Dans l'étude contrôlée d'Exforge HCT, les effets contraires de 320 mg de valsartan et de 25 mg d'hydrochlorothiazide sur la kaliémie se sont à peu près compensés mutuellement chez de nombreux patients. Chez d'autres patients, l'un ou l'autre effet peut être dominant. Les électrolytes sériques doivent être contrôlés régulièrement à des intervalles appropriés afin de détecter un éventuel déséquilibre électrolytique.

Les électrolytes sériques et notamment le potassium doivent être contrôlés régulièrement à des intervalles appropriés afin de détecter un éventuel déséquilibre électrolytique, en particulier chez les patients présentant d'autres facteurs de risque tels qu'une altération de la fonction rénale, un traitement avec d'autres médicaments ou des antécédents de déséquilibre électrolytique.

Valsartan
L'administration concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres agents pouvant augmenter les taux de potassium (héparine, etc.) est déconseillée. Un contrôle du potassium doit être mis en œuvre le cas échéant.

Hydrochlorothiazide
Le traitement par Exforge HCT ne doit débuter qu'après correction de l'hypokaliémie et de toute hypomagnésémie coexistante. Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hypokaliémie ou exacerber une hypokaliémie préexistante. Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec précaution chez les patients présentant une pathologie pouvant être à l'origine d'une perte importante de potassium, comme par exemple les néphropathies avec perte de sels ou les troubles de la fonction rénale d'origine pré-rénale (cardiogéniques). Si une hypokaliémie survient pendant le traitement par l'hydrochlorothiazide, Exforge HCT doit être interrompu jusqu'à correction et stabilisation de l'équilibre potassique.

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hyponatrémie et d'une alcalose hypochlorémique ou exacerber une hyponatrémie préexistante. Une hyponatrémie, accompagnée de symptômes neurologiques (nausées, désorientation progressive, apathie) a été observée. Le traitement par l'hydrochlorothiazide ne doit être instauré qu'après correction d'une hyponatrémie préexistante. En cas de survenue d'une hyponatrémie sévère ou rapide pendant le traitement par Exforge HCT, le traitement doit être interrompu jusqu'à la normalisation de la natrémie.

Tous les patients recevant des diurétiques thiazidiques doivent être surveillés régulièrement pour déséquilibre électrolytique, particulièrement en potassium, sodium et magnésium.

Altération de la fonction rénale

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une azotémie chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique. En cas d'administration d'Exforge HCT chez des patients présentant une insuffisance rénale, il est recommandé de surveiller régulièrement les électrolytes sériques (notamment les taux de potassium), de créatinine et d'acide urique. Exforge HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, une anurie, ou chez les patients dialysés (voir rubrique 4.3).

Aucune adaptation posologique d'Exforge HCT n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DFG ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

Sténose de l'artère rénale

Exforge HCT 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 HCT 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. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose maximale recommandée est 80 mg de valsartan, par conséquent, Exforge HCT n'est pas approprié pour ce groupe de patients (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

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 HCT 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 et coronaropathie/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 et 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.

La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et des coronaropathies, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Exforge HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, puisque les données disponibles pour cette population de patients sont limitées.

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.

Grossesse

Les Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

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. Par conséquent, l'utilisation d'Exforge HCT est déconseillée dans cette population.

Lupus érythémateux

Des cas d'exacerbation ou d'activation d'un lupus érythémateux disséminé ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide.

Autres troubles métaboliques

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter les taux sériques de cholestérol, de triglycérides et d'acide urique. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux chez les patients diabétiques.

Du fait du composant hydrochlorothiazide, Exforge HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hyperuricémie symptomatique. L'hydrochlorothiazide peut augmenter les taux sériques d'acide urique du fait de la diminution de sa clairance et peut entraîner ou exacerber une hyperuricémie préexistante, ainsi que précipiter des crises de goutte chez les patients prédisposés.

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion de calcium urinaire et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Exforge HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Exforge HCT doit être interrompu en cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie sévère peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant les explorations de la fonction parathyroïdienne.

Photosensibilité

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). Il est recommandé d'arrêter le traitement en cas de survenue d'une réaction de photosensibilité lors du traitement par Exforge HCT. Si la réintroduction du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, a été associé à une réaction idiosynchrasique conduisant à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire aigüe et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et surviennent typiquement dans les quelques heures à une semaine après l'initiation du traitement. En l'absence de traitement, le glaucome à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente.

Le traitement initial consiste à interrompre l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut s'avérer

nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Des antécédents allergiques aux sulfamides ou à la pénicilline sont des facteurs de risque dans le développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

Générales

La prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à d'autres antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II. Les patients allergiques et asthmatiques sont plus susceptibles de présenter des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide.

Sujets âgés (65 ans et plus)

Des mesures de précaution, comprenant des contrôles plus fréquents de la pression artérielle, sont recommandées chez les patients âgés, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Exforge HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, car les données disponibles dans cette population sont limitées.

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 de 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.

Cancer de la peau non mélanome

Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'hydrochlorothiazide pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'hydrochlorothiazide doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'hydrochlorothiazide peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

Toxicité respiratoire aiguë

De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'oedème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, Exforge HCT doit être retiré et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide.

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

Aucune étude d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée avec Exforge HCT. Par conséquent, seules les informations relatives aux interactions médicamenteuses connues pour chaque substance active sont présentées dans cette rubrique.

Il est toutefois important de tenir compte du fait qu'Exforge HCT peut majorer l'effet hypotenseur des autres agents antihypertenseurs.

Associations déconseillées

Composant individuel d'Exforge HCT	Interactions connues avec les agents ci-dessous	Effet de l'interaction médicamenteuse
Valsartan et HCTZ	Lithium	Des augmentations réversibles de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques ont été rapportées en cas d'administration concomitante de lithium avec des IEC, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, dont le valsartan ou des thiazides. En raison de la diminution de la clairance rénale du lithium par les thiazides, le risque de toxicité liée au lithium pourrait être d'autant plus important avec Exforge HCT. Par conséquent, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée en cas d'administration concomitante.
Valsartan	Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts du sel contenant du potassium et autres substances susceptibles d'augmenter les taux de potassium	Une surveillance fréquente de la kaliémie est conseillée si une association concomitante d'un médicament modifiant les taux de potassium avec le valsartan est considérée comme nécessaire.
Amlodipine	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

Composant d'Exforge HCT	Interactions connues avec les agents ci-dessous	Effet de l'interaction médicamenteuse
Amlodipine	*Inhibiteurs du CYP3A4* (c'est-à-dire kétoconazole, itraconazole, ritonavir)	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, primidone], rifampicine, *Hypericum perforatum* [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.
Valsartan et HCTZ	*Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygenase-2 (inhibiteurs de COX-2), acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et AINS non sélectifs*	Les AINS peuvent atténuer l'effet antihypertenseur des d'antagonistes de l'angiotensine II et de l'hydrochlorothiazide en cas d'administration concomitante. De plus, l'utilisation concomitante d'Exforge HCT et d'AINS peut conduire à une aggravation de la fonction rénale et à une augmentation de la kaliémie. Par conséquent, une surveillance de la fonction rénale en début de traitement et une hydratation du patient sont recommandées.
Valsartan	*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.
HCTZ	*Alcool, barbituriques ou narcotiques*	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques avec des substances qui ont également un effet hypotenseur (ex. par réduction de l'activité du système nerveux central sympathique ou par effet vasodilatateur direct) peut potentialiser une hypotension orthostatique.
	Amantadine	Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent majorer le risque de réactions indésirables de l'amantadine.
	Anticholinergiques et autres médicaments affectant la motilité gastrique	Les agents anticholinergiques (ex. atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques, du fait apparemment de la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique. A l'inverse, il est anticipé que les substances prokinétiques telles que le cisapride peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.
	Agents antidiabétiques (ex. insuline et antidiabétiques oraux)	Les diurétiques thiazidiques peuvent modifier la tolérance au glucose. Une adaptation posologique du médicament antidiabétique peut être nécessaire.
	– *Metformine*	La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par l'éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.
	Bêta-bloquants et diazoxide	Le risque d'hyperglycémie peut être majoré en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, avec des bêta-bloquants. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent potentialiser l'effet hyperglycémiant du diazoxide.
	Ciclosporine	Le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutte peut être majoré en cas d'administration concomitante avec la ciclosporine.
	Agents cytotoxiques	Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques (ex. cyclophosphamide, méthotrexate), et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.
	Digitaliques	Des effets indésirables d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie induites par les thiazidiques peuvent survenir et favoriser l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques.
	Produits de contraste iodés	En cas de déshydratation induite par les diurétiques, il existe un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, en particulier en cas d'administration de doses élevées de produits contenant de l'iode. Les patients doivent être réhydratés avant l'administration.
	Résines échangeuses d'ions	L'absorption des diurétiques thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide, est diminuée par la cholestyramine ou le colestipol. Cela pourrait entraîner des effets sub-thérapeutiques des diurétiques thiazidiques. Cependant, échelonner les prises d'hydrochlorothiazide et de résines de façon à ce que l'hydrochlorothiazide soit administré au moins 4 heures avant ou de 4 à 6 heures après l'administration de résines pourrait potentiellement minimiser cette interaction.

Médicaments agissant sur la kaliémie	L'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide peut être exacerbé par l'administration concomitante de diurétiques kaliurétiques, corticoïdes, laxatifs, hormone adrénocorticotrope (ACTH), amphotéricine, carbénoxolone, pénicilline G et dérivés de l'acide salicylique ou antiarythmiques. Une surveillance de la kaliémie est recommandée si ces médicaments doivent être prescrits avec l'association amlodipine /valsartan /hydrochlorothiazide.
Médicaments affectant la natrémie	L'hyponatrémie liée à la prise de diurétiques peut être aggravée par l'administration concomitante de médicaments tels que les antidépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, etc. Une prudence s'impose en cas d'administration prolongée de ce type de médicaments.
Médicaments pouvant induire des torsades de pointes	En raison du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide doit être administré avec précaution lorsqu'il est associé à des médicaments pouvant induire des torsades de pointes, en particulier les antiarythmiques de classe Ia et de classe III et certains antipsychotiques.
Médicaments anti-goutteux (probénécide, sulfinpyrazone et allopurinol)	Il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments uricosuriques car l'hydrochlorothiazide peut augmenter le taux sérique d'acide urique. Une augmentation de la dose de probénécide ou de sulfinpyrazole peut être nécessaire. L'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol peut être majorée en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide.
Méthyldopa	Des cas isolés d'anémie hémolytique ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthyldopa.
Myorelaxants non dépolarisants (par exemple tubocurarine)	Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, potentialisent l'action des dérivés du curare.
Autres médicaments antihypertenseurs	Les thiazidiques potentialisent l'effet antihypertenseur d'autres médicaments antihypertenseurs (ex. guanéthidine, méthyldopa, béta-bloquants, vasodilatateurs, bloqueurs de canaux calciques, IEC, ARA II et Inhibiteurs Directs de la Rénine [IDR]).
Amines pressives (par exemple noradrénaline, adrénaline)	L'hydrochlorothiazide peut diminuer la réponse aux amines pressives telles que la noradrénaline. La pertinence clinique de cet effet est incertaine et n'est pas suffisante pour empêcher leur utilisation.
Vitamine D et sels de calcium	L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, avec la vitamine D ou avec des sels de calcium peut majorer l'élévation de la calcémie. L'utilisation concomitante de diurétiques de type thiazidique peut entraîner une hypercalcémie chez les patients présentant une prédisposition à l'hypercalcémie (ex. hyperparathyroïdie, cancer ou pathologies induites par la vitamine D) en augmentant la réabsorption tubulaire de calcium.

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).

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 malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1er trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 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 à partir du 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voute du crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide
Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, notamment pendant le premier trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le deuxième et le troisième trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion foeto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, déséquilibres électrolytiques et thrombopénie.

Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide
Il n'existe pas de données concernant l'utilisation d'Exforge HCT chez la femme enceinte. Compte tenu des données existantes avec ses composants, l'utilisation d'Exforge HCT est déconseillée pendant le premier trimestre et est contre-indiquée pendant les 2ème et 3ème trimestres de grossesse (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'est disponible sur l'utilisation de valsartan au cours de l'allaitement. L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel humain en faible quantité. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses provoquant une diurèse importante peuvent inhiber la lactation. L'utilisation d'Exforge HCT pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Exforge HCT est utilisé pendant l'allaitement, les doses administrées doivent rester les plus faibles possible. Les traitements alternatifs avec des profils de sécurité mieux établis durant l'allaitement 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 HCT.

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 HCT 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 Exforge HCT présentent des sensations vertigineuses, des maux de tête, une fatigue ou des nausées, leur aptitude à réagir peut être altérée.

4.8 Effets indésirables

Le profil de sécurité d'emploi d'Exforge HCT présenté ci-dessous est basé sur les études cliniques conduites avec Exforge HCT et sur le profil de sécurité connu de chaque composant individuel amlodipine, valsartan et hydrochlorothiazide.

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'emploi d'Exforge HCT a été évaluée à la dose maximale de 10 mg/320 mg/25 mg dans une étude clinique contrôlée de courte durée (8 semaines) menée chez 2 271 patients, dont 582 ont reçu le valsartan en association avec l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide. Les réactions indésirables ont été généralement d'intensité légère et de nature transitoire et elles n'ont nécessité que peu fréquemment un arrêt du traitement. Dans cette étude clinique contrôlée contre comparateur actif, les raisons les plus fréquentes d'arrêt du traitement par Exforge HCT ont été des sensations vertigineuses et une hypotension (0,7 %).

Dans l'étude clinique contrôlée de 8 semaines, aucune réaction indésirable significative nouvelle ou inattendue n'a été observée avec la trithérapie par rapport aux effets connus de la monothérapie ou des composants de la bithérapie.

Dans l'étude clinique contrôlée de 8 semaines, les modifications des constantes biologiques observées avec l'association d'Exforge HCT ont été mineures et conformes au mécanisme d'action pharmacologique de chaque agent administré en monothérapie. La présence de valsartan dans la triple association a atténué l'effet hypokaliémant de l'hydrochlorothiazide.

Liste tabulée des effets indésirables

Les réactions indésirables suivantes, présentées par classe de systèmes d'organes MedDRA et fréquence, concernent Exforge HCT (amlodipine/valsartan/HCTZ) ainsi que l'amlodipine, le valsartan et l'hydrochlorothiazide individuellement.
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 HCT	**Amlodipine**	**Valsartan**	**HCTZ**
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	Cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)				Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Agranulocytose, aplasie médullaire	--	--	--	Très rare
	Hémoglobine et hématocrite diminués	--	--	Fréquence indéterminée	--
	Anémie hémolytique	--	--	--	Très rare
	Leucopénie	--	Très rare	--	Très rare
	Neutropénie	--	--	Fréquence indéterminée	--
	Thrombopénie, parfois avec purpura	--	Très rare	Fréquence indéterminée	Rare

	Anémie aplasique	--	--	--	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	--	Très rare	Fréquence indéterminée	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anoréxie	Peu fréquent	--	--	--
	Hypercalcémie	Peu fréquent	--	--	Rare
	Hyperglycémie	--	Très rare	--	Rare
	Hyperlipidémie	Peu fréquent	--	--	--
	Hyperuricémie	Peu fréquent	--	--	Fréquent
	Alcalose hypochlorémique	--	--	--	Très rare
	Hypokaliémie	Fréquent	--	--	Très fréquent
	Hypomagnésémie	--	--	--	Fréquent
	Hyponatrémie	Peu fréquent	--	--	Fréquent
	Aggravation du diabète	--	--	--	Rare
Affections psychiatriques	Dépression	--	Peu fréquent	--	Rare
	Insomnie/troubles du sommeil	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Rare
	Troubles de l'humeur	--	Peu fréquent	--	--
	Confusion	--	Rare	--	--
Affections du système nerveux	Troubles de la coordination	Peu fréquent	--	--	--
	Sensations vertigineuses	Fréquent	Fréquent	--	Rare
	Sensations vertigineuses orthostatiques, sensations vertigineuses à l'effort	Peu fréquent	--	--	--
	Dysgeusie	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Syndrome extra-pyramidal	--	Fréquence indéterminée	--	--
	Maux de tête	Fréquent	Fréquent	--	Rare
	Hypertonie	--	Très rare	--	--
	Léthargie	Peu fréquent	--	--	--
	Paresthésies	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Rare
	Neuropathie périphérique, neuropathie	Peu fréquent	Très rare	--	--
	Somnolence	Peu fréquent	Fréquent	--	--
	Syncope	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Tremblements	--	Peu fréquent	--	--
	Hypoesthésie	--	Peu fréquent	--	--
Affections oculaires	Glaucome aigu à angle fermé	--	--	--	Fréquence indéterminée
	Troubles visuels	--	Peu fréquent	--	--

	Baisse de la vision	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Rare
	Epanchement choroïdien	--	--	--	Fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes	--	Peu fréquent	--	--
	Vertiges	Peu fréquent	--	Peu fréquent	--
Affections cardiaques	Palpitations	--	Fréquent	--	--
	Tachycardie	Peu fréquent	--	--	--
	Arythmies (notamment bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	--	Très rare	--	Rare
	Infarctus du myocarde	--	Très rare	--	--
Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices	--	Fréquent	--	--
	Hypotension	Fréquent	Peu fréquent	--	--
	Hypotension orthostatique	Peu fréquent	--	--	Fréquent
	Phlébite, thrombophlébite	Peu fréquent	--	--	--
	Vascularite	--	Très rare	Fréquence indéterminée	--
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Peu fréquent	Très rare	Peu fréquent	--
	Dyspnée	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)	--	--	--	Très rare
	Détresse respiratoire, œdème pulmonaire, pneumonie	--	--	--	Très rare
	Rhinite	--	Peu fréquent	--	--
	Irritation de la gorge	Peu fréquent	--	--	--
Affections gastro-intestinales	Gêne abdominale, douleurs abdominales hautes	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
	Halitose	Peu fréquent	--	--	--
	Modifications du transit intestinal	--	Peu fréquent	--	--
	Constipation	--	--	--	Rare
	Perte d'appétit	--	--	--	Fréquent
	Diarrhées	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Rare
	Sécheresse buccale	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Dyspepsie	Fréquent	Peu fréquent	--	--
	Gastrite	--	Très rare	--	--
	Hyperplasie gingivale	--	Très rare	--	--
	Nausées	Peu fréquent	Fréquent	--	Fréquent
	Pancréatite	--	Très rare	--	Très rare

	Vomissements	Peu fréquent	Peu fréquent	--	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	--	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie	--	Peu fréquent	--	--
	Angiœdème	--	Très rare	Fréquence indéterminée	--
	Dermatose bulleuse	--	--	Fréquence indéterminée	--
	Réactions de type lupus érythémateux disséminé cutané, réactivation d'un lupus érythémateux cutané	--	--	--	Très rare
	Erythème polymorphe	--	Très rare	--	Fréquence indeterminée
	Exanthème	--	Peu fréquent	--	--
	Hyperhidrose	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Réactions de photosensibilité*	--	Très rare	--	Rare
	Prurit	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée	--
	Purpura	--	Peu fréquent	--	Rare
	Rash cutané	--	Peu fréquent	Fréquence indéterminée	Fréquent
	Décoloration de la peau	--	Peu fréquent	--	--
	Urticaire et autres formes d'éruption	--	Très rare	--	Fréquent
	Vascularite nécrosante et nécrolyse épidermique toxique	--	Fréquence indéterminée	--	Très rare
	Dermatite exfoliatrice	--	Très rare	--	--
	Syndrome de Stevens-Johnson	--	Très rare	--	--
	Œdème de Quincke	--	Très rare	--	--
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	--	Peu fréquent	--	--
	Douleur dorsale	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Gonflement articulaire	Peu fréquent	--	--	--
	Spasmes musculaires	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Fréquence indeterminée
	Faiblesse musculaire	Peu fréquent	--	--	--

	Myalgie	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée	--
	Douleur aux extrémités	Peu fréquent	--	--	--
	Gonflement des chevilles	--	Fréquent	--	--
Affections du rein et des voies urinaires	Augmentation du taux sanguin de créatinine	Peu fréquent	--	Fréquence indéterminée	--
	Troubles de la miction	--	Peu fréquent	--	--
	Nycturie	--	Peu fréquent	--	--
	Pollakiurie	Fréquent	Peu fréquent	--	--
	Dysfonction rénale	--	--	--	Fréquence indeterminée
	Insuffisance rénale aigue	Peu fréquent	--	--	Fréquence indeterminée
	Insuffisance rénale et altération de la fonction rénale	--	--	Fréquence indéterminée	Rare
Affections des organes de reproduction et du sein	Impuissance	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Fréquent
	Gynécomastie	--	Peu fréquent	--	--
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Abasie, troubles de la démarche	Peu fréquent	--	--	--
	Asthénie	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Fréquence indeterminée
	Gêne, malaise	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Fatigue	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent	--
	Douleur thoracique non cardiaque	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Oedème	Fréquent	Fréquent	--	--
	Douleur	--	Peu fréquent	--	--
	Pyrexie	--	--	--	Fréquence indeterminée
Investigations	Hyperlipidémie	--	--	--	Très fréquent
	Elévation de l'azote uréique du sang	Peu fréquent	--	--	--
	Elévation du taux sérique d'acide urique	Peu fréquent	--	--	--
	Glycosurie	--	--	--	Rare
	Diminution du taux sanguin de potassium	Peu fréquent	--	--	--
	Augmentation du taux sanguin de potassium	--	--	Fréquence indéterminée	--
	Prise de poids	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Perte de poids	--	Peu fréquent	--	--

* Voir rubrique 4.4 Photosensibilité
** Évoquant généralement une cholestase

Description de certains effets indésirables

Cancer de la peau non mélanome : d'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'hydrochlorothiazide et le CPNM a été observée (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

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 HCT. 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 rapportés 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

Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide
En cas d'hypotension cliniquement significative due à un surdosage avec Exforge HCT, 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.

Amlodipine
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.
Il est peu probable que l'amlodipine puisse être éliminée par hémodialyse.

Valsartan
Il est peu probable que le valsartan puisse être éliminé par hémodialyse.

Hydrochlorothiazide
Le surdosage avec l'hydrochlorothiazide est associé à une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie) et à une hypovolémie due à une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus courants d'un surdosage sont des nausées et une somnolence. L'hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou accentuer une arythmie associée à l'administration concomitante de glucosides digitaliques ou de certains médicaments antiarythmiques.
La quantité d'hydrochlorothiazide qui peut être éliminée par hémodialyse n'a pas été établie.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents agissant sur le système rénine-angiotensine, antagonistes de l'angiotensine II, autres associations, Code ATC : C09DX01.

Mécanisme d'action

Exforge HCT associe trois 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, le valsartan à la classe des antagonistes de l'angiotensine II et l'hydrochlorothiazide appartient à la classe des diurétiques thiazidiques. L'association de ces substances a un effet antihypertenseur synergique.

Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

Efficacité et sécurité cliniques
Exforge HCT a été étudié chez des patients hypertendus dans une étude en double aveugle contrôlée contre comparateur actif. Au total, 2 271 patients présentant une hypertension modérée à sévère (la pression systolique/diastolique initiale moyenne était de 170/107 mmHg) ont reçu un traitement par 10 mg/320 mg/25 mg d'amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide, 320 mg/25 mg de valsartan/hydrochlorothiazide, 10 mg/320 mg d'amlodipine/valsartan, ou 25 mg/10 mg d'hydrochlorothiazide/amlodipine. Au début de l'étude les patients ont reçu des doses plus faibles de leur traitement en association et la posologie a été augmentée à la pleine dose thérapeutique à la semaine 2.

A la semaine 8, les réductions moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique ont été de 39,7/24,7 mmHg avec Exforge HCT, 32,0/19,7 mmHg avec le valsartan/hydrochlorothiazide, 33,5/21,5 mmHg avec l'amlodipine/valsartan, et 31,5/19,5 mmHg avec l'amlodipine/hydrochlorothiazide. La trithérapie a été statistiquement supérieure à chacune des trois bithérapies pour faire diminuer la pression artérielle diastolique et systolique. Les réductions de la pression artérielle systolique/diastolique avec Exforge HCT ont été supérieures de 7,6/5,0 mmHg par rapport au valsartan/hydrochlorothiazide, de 6,2/3,3 mmHg par rapport à l'amlodipine/valsartan, et de 8,2/5,3 mmHg par rapport à l'amlodipine/hydrochlorothiazide. Le plein effet hypotenseur a été atteint deux semaines après le début de l'administration de la dose maximale d'Exforge HCT. Le pourcentage de patients obtenant un contrôle tensionnel (< 140/90 mmHg) a été statistiquement supérieur avec Exforge HCT (71 %) par rapport à chacune des trois bithérapies (45-54 %) (p < 0,0001).

Dans un sous-groupe de 283 patients visant à évaluer la mesure ambulatoire de la pression artérielle, des réductions cliniquement et statistiquement supérieures de la pression systolique et diastolique sur 24 heures ont été observées avec la triple association par rapport au valsartan/hydrochlorothiazide, au valsartan/amlodipine, et à l'hydrochlorothiazide/amlodipine.

Amlodipine

Mécanisme d'action
L'amlodipine contenue dans Exforge HCT 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.

Effets pharmacodynamiques
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 des augmentations 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.

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.

Efficacité et sécurité cliniques
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

Mécanisme d'action
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.

Efficacité et sécurité cliniques
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.

Hydrochlorothiazide

Mécanisme d'action
Le tube contourné distal du rein est le site d'action principal des diurétiques thiazidiques. Il a été démontré qu'un récepteur à haute affinité présent dans le cortex rénal est le site de liaison principal pour l'action diurétique des thiazidiques et l'inhibition du transport du NaCl dans les tubes contournés distaux. On pense que le mode d'action des thiazidiques est l'inhibition du cotransporteur du Na^+Cl^-, peut-être par compétition pour le site Cl^-, ce qui affecte ainsi les mécanismes de réabsorption des électrolytes : directement en augmentant l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités sensiblement égales, et indirectement, en réduisant le volume plasmatique, par cette action diurétique, avec par conséquent une augmentation de l'activité rénine plasmatique (ARP), de la sécrétion d'aldostérone et de la perte de potassium urinaire et une diminution du potassium sérique.

Cancer de la peau non mélanome
D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'hydrochlorothiazide et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'hydrochlorothiazide (dose cumulative ≥50 000 mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95% : 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95% : 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entra la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'hydrochlorothiazide : 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95% : 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

Population pédiatrique
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Exforge HCT dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans l'hypertension artérielle essentielle (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

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.

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, du valsartan et de l'hydrochorothiazide sont linéaires.

Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

Après administration orale d'Exforge HCT chez des adultes volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine, de valsartan et d'hydrochlorothiazide sont atteintes en 6 à 8 heures, 3 heures et 2 heures, respectivement. La vitesse et l'amplitude de l'absorption de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide contenus dans Exforge HCT sont comparables à celles de chaque produit administré séparément.

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.

Hydrochlorothiazide

Absorption
Après administration d'une dose orale, l'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement (Tmax d'environ 2 heures). L'augmentation de l'ASC moyenne est linéaire et dose-proportionnelle dans l'intervalle thérapeutique.

L'effet du repas sur l'absorption de l'hydrochlorothiazide, le cas échéant, a peu de répercussion clinique. Après administration orale, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 70 %.

Distribution
Le volume apparent de distribution est de 4 à 8 l/kg. L'hydrochlorothiazide circulant est lié aux protéines sériques (40 % à 70 %), essentiellement à l'albumine sérique. L'hydrochlorothiazide s'accumule également dans les érythrocytes à une concentration représentant environ 3 fois la concentration plasmatique.

Biotransformation
L'hydrochlorothiazide est éliminé principalement sous forme de composé inchangé.

Élimination
L'hydrochlorothiazide est éliminé du plasma avec une demi-vie d'environ 6 à 15 heures en phase terminale d'élimination. La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas modifiée lors d'une administration répétée et l'accumulation est minime en cas de prise quotidienne. Plus de 95 % de la dose absorbée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale implique une filtration passive et une sécrétion active dans les tubules rénaux.

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.

L’exposition systémique au valsartan est légèrement augmentée chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes, sans toutefois que cela ait une signification clinique.

Des données limitées semblent indiquer que la clairance systémique de l’hydrochlorothiazide est diminuée chez les sujets âgés sains ou hypertendus par rapport à des volontaires sains jeunes.

Puisque les trois composants sont aussi bien tolérés chez les patients jeunes et âgés, la posologie usuelle est recommandée (voir rubrique 4.2).

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.

La dose initiale habituelle peut donc être administrée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

En cas d’insuffisance rénale, le pic plasmatique moyen et l’ASC de l’hydrochlorothiazide sont augmentés et le taux d’excrétion urinaire est diminué. Chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une augmentation de 3 fois de l’ASC de l’hydrochlorothiazide a été observée. Une augmentation de 8 fois de l’ASC de l’hydrochlorothiazide a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Exforge HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, une anurie, ou chez les patients dialysés (voir rubrique 4.3).

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). Du fait du composant valsartan, Exforge HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.3).

5.3 Données de sécurité préclinique

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide

Dans une série d'études de sécurité préclinique menées chez plusieurs espèces animales avec l'amlodipine, le valsartan, l'hydrochlorothiazide, le valsartan/hydrochlorothiazide, l'amlodipine/valsartan et l'amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide (Exforge HCT), il n'a pas été mis en évidence de toxicité systémique ou sur un organe cible qui pourrait affecter négativement le développement d'Exforge HCT pour son utilisation clinique chez l'homme.

Des études de sécurité préclinique d'une durée allant jusqu'à 13 semaines ont été menées chez le rat avec l'amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide. L'association a entraîné chez le rat une réduction attendue de la masse érythrocytaire (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite et réticulocytes), une augmentation de l'urée sérique, de la créatininémie, une augmentation de la kaliémie, une hyperplasie juxtaglomérulaire (JG) dans le rein et des érosions focales dans l'estomac glandulaire. Toutes ces modifications ont été réversibles après une période de récupération de 4 semaines et elles ont été considérées comme des effets pharmacologiques excessifs.

Il n'a pas été mené d'études de génotoxicité ou de carcinogénèse de l'association amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide car il n'a pas été mis en évidence d'interaction entre ces substances, qui sont sur le marché depuis longtemps. Cependant, les résultats des études de génotoxicité et de carcinogénèse menées avec l'amlodipine, le valsartan et l'hydrochlorothiazide individuellement ont été négatifs.

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 HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

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

Pelliculage
Hypromellose, type de substitution 2910 (3 mPa.s)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 4000
Talc

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

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

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

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés

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

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

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés

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

Pelliculage
Hypromellose, type de substitution 2910 (3 mPa.s)
Macrogol 4000
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimés pelliculés

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

Pelliculage
Hypromellose, type de substitution 2910 (3 mPa.s)
Macrogol 4000
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 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 : 14, 28, 30, 56, 90, 98 ou 280 comprimés pelliculés.
Conditionnements multiples de 280 comprimés, comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.

Plaquettes PVC/PVDC prédécoupées pour délivrance à l'unité à usage hospitalier :
Présentations : 56, 98 ou 280 comprimés pelliculés
Conditionnements multiples de 280 comprimés, comprenant 4 boîtes, contenant chacune 70 comprimés.

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 HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

EU/1/09/569/001-012

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

EU/1/09/569/013-024

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés

EU/1/09/569/025-036

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés

EU/1/09/569/037-048

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimés pelliculés

EU/1/09/569/049-060

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

Date de première autorisation : 16 octobre 2009
Date du dernier renouvellement : 30 juin 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

05.02.2026

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