

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Amlodipine/Valsartan EG 5 mg/ 80 mg comprimés pelliculés

Amlodipine/Valsartan EG 5 mg/ 160 mg comprimés pelliculés

Amlodipine/Valsartan EG 10 mg/ 160 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Amlodipine/Valsartan EG 5 mg/ 80 mg comprimés pelliculés

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

Amlodipine/Valsartan EG 5 mg/ 160 mg comprimés pelliculés

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

Amlodipine/Valsartan EG 10 mg/ 160 mg comprimés pelliculés

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Les comprimés pelliculés de 5 mg/ 80 mg se présentent sous la forme de comprimés pelliculés de couleur jaune foncé, ronds et biconvexes, présentant un diamètre de $8,1 \pm 0,2$ mm.

Les comprimés pelliculés de 5 mg/ 160 mg se présentent sous la forme de comprimés pelliculés de couleur jaune foncé, ovales et biconvexes, présentant une longueur de $14,6 \pm 0,2$ mm et une largeur de $6,8 \pm 0,2$ mm.

Les comprimés pelliculés de 10 mg/ 160 mg se présentent sous la forme de comprimés pelliculés de couleur jaune pâle, ovales et biconvexes, présentant une longueur de $14,6 \pm 0,2$ mm et une largeur de $6,8 \pm 0,2$ mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Amlodipine/valsartan est indiqué chez les patients adultes dont la tension artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine ou le valsartan en monothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée d'Amlodipine/Valsartan EG est de 1 comprimé par jour.

Amlodipine/Valsartan EG 5 mg/80 mg peut être administré chez les patients dont la tension artérielle

n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 5 mg ou le valsartan 80 mg en monothérapie.

Amlodipine/Valsartan EG 5 mg/160 mg peut être administré chez les patients dont la tension artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 5 mg ou le valsartan 160 mg en monothérapie.

Amlodipine/Valsartan EG 10 mg/160 mg peut être administré chez les patients dont la tension artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 10 mg ou le valsartan 160 mg en monothérapie, ou par amlodipine/valsartan 5 mg/160 mg.

Amlodipine/Valsartan EG peut être pris avec ou sans nourriture.

Une adaptation individuelle de la dose de chacun des deux composants (à savoir, amlodipine et valsartan) est recommandée avant de passer à l'association à dose fixe. Si cela s'avère nécessaire d'un point de vue clinique, une transition directe de la monothérapie à l'association à dose fixe peut être envisagée.

Pour des raisons de commodité, les patients qui prennent le valsartan et l'amlodipine sous la forme de comprimés ou de gélules séparés, peuvent prendre à la place l'association Amlodipine/Valsartan EG contenant les mêmes doses de ces deux composants.

Insuffisance rénale

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les patients présentant une altération sévère de la fonction rénale. Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée. En cas d'insuffisance rénale modérée, il est conseillé de surveiller les taux de potassium et de créatinine.

Insuffisance hépatique

Amlodipine/Valsartan EG est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

L'association amlodipine/valsartan sera administrée avec prudence chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique ou des troubles obstructifs des voies biliaires (voir rubrique 4.4). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose maximale recommandée de valsartan est de 80 mg. Aucune recommandation n'a été établie concernant la posologie d'amlodipine à administrer chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Lors du passage à un traitement par amlodipine ou par amlodipine/valsartan chez les patients hypertendus éligibles (voir rubrique 4.1) atteints d'insuffisance hépatique, on utilisera, respectivement, la plus faible dose d'amlodipine disponible en monothérapie ou la plus faible dose d'amlodipine disponible dans une association.

Patients âgés (65 ans et plus)

La prudence est de rigueur lors de l'augmentation des doses chez les sujets âgés. Lors du passage à un traitement par amlodipine ou amlodipine/valsartan chez les patients âgés éligibles (voir rubrique 4.1), on utilisera, respectivement, la plus faible dose d'amlodipine disponible en monothérapie ou la plus faible dose d'amlodipine disponible dans une association.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'association amlodipine/valsartan n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale

Il est recommandé de prendre Amlodipine/Valsartan EG avec de l'eau.

4.3 Contre-indications

□ Hypersensibilité à l'amlodipine ou au valsartan, aux dihydropyridines ou à l'un des excipients

mentionnés à la rubrique 6.1.

- ☐ Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire ou cholestase.
- ☐ Utilisation concomitante d'amlodipine/valsartan et de produits contenant de l'aliskirène chez les patients souffrant de diabète sucré ou d'insuffisance rénale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- ☐ Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- ☐ Hypotension sévère.
- ☐ Choc (y compris choc cardiogénique).
- ☐ Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (p. ex. cardiomyopathie hypertrophique obstructive et sténose aortique de degré élevé).
- ☐ Insuffisance cardiaque instable sur le plan hémodynamique après un infarctus aigu du myocarde

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La sécurité et l'efficacité de l'amlodipine dans les crises hypertensives n'ont pas été établies.

Grossesse

Ne pas instaurer de traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) au cours de la grossesse. Sauf dans les cas où la poursuite d'un traitement par ARAII est jugée essentielle, les patientes envisageant une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertenseur dont le profil de sécurité durant la grossesse est bien établi. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un autre traitement doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Patients ayant une déplétion sodée et/ou volémique

Une hypotension excessive a été observée chez 0,4 % des patients traités par amlodipine/valsartan pour une hypertension artérielle non compliquée au cours d'études contrôlées contre placebo. Une hypotension symptomatique peut survenir chez des patients ayant un système rénine-angiotensine activé (tels que les patients présentant une déplétion volémique et/ou sodée recevant des doses élevées de diurétiques) et recevant un traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. Il est recommandé de corriger cette hypotension avant l'administration d'amlodipine/valsartan, ou d'instaurer une surveillance médicale étroite au début du traitement.

En cas de survenue d'une hypotension sous amlodipine/valsartan, le patient doit être placé en position allongée et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse d'une solution physiologique saline. Une fois la tension artérielle stabilisée, le traitement peut être repris.

Hyperkaliémie

L'utilisation concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques d'épargne potassique, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux sériques de potassium (héparine, etc.) s'effectuera avec précaution et s'accompagnera d'un contrôle fréquent de la kaliémie.

Sténose de l'artère rénale

L'association amlodipine/valsartan doit s'utiliser avec précaution pour traiter l'hypertension chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale unilatérale ou bilatérale ou une sténose artérielle sur rein unique, compte tenu de l'augmentation possible de l'urée sanguine et de la créatinine sérique chez ces patients.

Transplantation rénale

On ne dispose actuellement d'aucune expérience de la sécurité d'emploi de l'association amlodipine/valsartan chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Insuffisance hépatique

Le valsartan est essentiellement éliminé sous forme inchangée par voie biliaire. La demi-vie de l'amlodipine est prolongée et les valeurs d'ASC sont plus élevées chez les patients dont la fonction hépatique est altérée, mais aucune recommandation posologique n'a été formulée pour ces patients.

Une prudence particulière est de rigueur lorsque l'association amlodipine/valsartan est administrée chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère à modérée ou des troubles obstructifs des voies biliaires.

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

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique d'amlodipine/valsartan n'est requis chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée (GFR > 30 ml/min/1,73 m²). En cas d'insuffisance rénale modérée, 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), car leur système rénine-angiotensine est modifié par cette maladie.

Angio-œdème

Un angio-œdème, y compris un gonflement du larynx et de la glotte, entraînant une obstruction des voies aériennes et/ou un gonflement du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue, a été rapporté chez des patients traités par valsartan. Certains de ces patients avaient déjà présenté un angio-œdème avec d'autres médicaments, y compris des IECA. Le traitement par amlodipine/valsartan doit être immédiatement interrompu chez les patients qui développent un angio-œdème, et ne doit pas être réadministré.

Insuffisance cardiaque/infarctus du myocarde récent

L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone est susceptible de provoquer des modifications de la fonction rénale chez les individus sensibles. Chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque sévère et dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le traitement par IECA et par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine a été associé à une oligurie et/ou à une azotémie progressive ainsi que, 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 atteints d'insuffisance cardiaque ou ayant récemment subi un infarctus du myocarde doit toujours inclure une évaluation de la fonction rénale.

Dans une étude à long terme contrôlée par placebo (PRAISE-2), menée avec l'amlodipine chez des patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique de grade III ou IV selon la NYHA (New York Heart Association Classification), l'amlodipine a été associée à une augmentation des cas rapportés d'œdème pulmonaire; toutefois, aucune différence significative n'a été observée au niveau de l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque, par rapport au placebo.

Les antagonistes du calcium, dont l'amlodipine, doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, car ils peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires et la mortalité.

Sténose valvulaire aortique et mitrale

Comme avec tous les autres vasodilatateurs, une prudence particulière est de rigueur chez les patients souffrant d'une sténose de la valve mitrale ou d'une sténose significative de la valve aortique qui n'est pas de haut grade.

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

Certaines données indiquent que l'utilisation concomitante d'IECA, d'ARA ou d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (y compris d'insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA induit par l'utilisation combinée d'IECA, d'ARA ou d'aliskirène est donc déconseillé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra être utilisée que sous la surveillance d'un médecin spécialiste et moyennant un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle. Les IECA et les ARA ne doivent pas

être utilisés en association chez les patients souffrant de néphropathie diabétique.

L'association amlodipine/valsartan n'a pas été étudiée dans une population autre que celle des patients hypertendus.

Excipient:

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Interactions communes à l'association

Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec l'association amlodipine/valsartan et d'autres médicaments.

A prendre en compte en cas d'utilisation concomitante

Autres agents antihypertenseurs

Les antihypertenseurs couramment utilisés (p. ex. alpha-bloquants, diurétiques) et les autres médicaments susceptibles de provoquer une hypotension en tant qu'effet indésirable (p. 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

Associations non recommandées

Pamplemousse ou jus de pamplemousse

L'administration concomitante d'amlodipine et de pamplemousse ou de jus de pamplemousse est déconseillée, car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

Associations nécessitant une prudence particulière

Inhibiteurs du CYP3A4

L'utilisation concomitante d'amlodipine et d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, vérapamil ou diltiazem) peut induire une augmentation significative de l'exposition à l'amlodipine. Les effets cliniques de ces variations pharmacocinétiques peuvent être plus marqués chez les sujets âgés. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourraient s'avérer nécessaires.

Inducteurs du CYP3A4 (antiépileptiques [p. ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone], rifampicine, 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 et de 80 mg de simvastatine a augmenté de 77 % l'exposition à la simvastatine, par rapport à la simvastatine administrée en monothérapie. 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 létale et un collapsus cardiovasculaire ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie intraveineuse. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'antagonistes du calcium, tels que l'amlodipine, chez les patients susceptibles de

présenter une hyperthermie maligne ainsi que dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

A prendre en compte en cas d'utilisation concomitante

Autres

Dans les études cliniques d'interactions, l'amlodipine n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'atorvastatine, de la digoxine, de la warfarine ou de la ciclosporine.

Interactions liées au valsartan

Associations non recommandées

Lithium

Des élévations réversibles des concentrations sériques de lithium et une toxicité du lithium ont été signalées lors de l'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, dont le valsartan. Une surveillance étroite des taux sériques de lithium est donc recommandée durant le traitement combiné. Si un diurétique est également utilisé, le risque de toxicité liée au lithium pourrait être d'autant plus important avec amlodipine/valsartan.

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

S'il est nécessaire de prescrire un médicament influençant les taux de potassium en association avec le valsartan, il est conseillé de surveiller les taux plasmatiques de potassium.

Associations nécessitant une prudence particulière

Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), incluant les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et les AINS non sélectifs

Lorsqu'on administre simultanément des antagonistes de l'angiotensine II et des AINS, une atténuation de l'effet antihypertenseur peut survenir. De plus, l'utilisation concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS peut entraîner un risque accru de détérioration de la fonction rénale et une augmentation des taux sériques de potassium. Il est donc recommandé de surveiller la fonction rénale au début du traitement et d'assurer une hydratation adéquate du patient.

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 d'influx hépatique OATP1B1 et du transporteur d'efflux hépatique MRP2. L'administration concomitante d'inhibiteurs du transporteur d'influx (rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique au valsartan.

Double blocage du SRAA avec les ARA, les IECA ou l'aliskirène

Les données émanant des études cliniques ont montré que la double inhibition du SRAA induite par l'utilisation combinée d'IECA, d'ARA ou d'aliskirène augmente la fréquence des effets indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë), par rapport à l'utilisation en monothérapie d'un agent 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

La sécurité de l'amlodipine chez la femme enceinte n'a pas été établie. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction en cas d'utilisation de doses élevées (voir rubrique 5.3). L'utilisation durant la grossesse n'est recommandée qu'en l'absence d'une autre alternative plus sûre et lorsque l'affection elle-même comporte un risque plus important pour la mère

et le fœtus.

Valsartan

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'ARAII est contre-indiquée au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques se rapportant au risque de tératogénicité lié à une exposition aux IECA pendant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes; toutefois, une légère augmentation du risque ne peut être exclue. Malgré l'absence de données épidémiologiques contrôlées concernant le risque lié aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), il est possible que des risques similaires existent pour cette classe de médicaments. Sauf dans les cas où la poursuite d'un traitement par ARAII est jugée essentielle, les patientes envisageant une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertenseur dont le profil de sécurité durant la grossesse est bien établi. En cas de diagnostic de grossesse, il faut arrêter immédiatement le traitement par ARAII et si nécessaire, instaurer une thérapie alternative.

Il a été établi que l'exposition à un traitement par ARAII au cours des deuxième et troisième trimestres entraîne une toxicité fœtale chez l'être humain (altération de la fonction rénale, oligoamnios, retard de l'ossification du crâne), ainsi qu'une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition à des ARAII au cours du deuxième trimestre de la grossesse, un contrôle échographique de la fonction rénale et du crâne est recommandé.

Surveiller étroitement les nouveau-nés dont la mère a pris des ARAII, afin de détecter une éventuelle hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

Valsartan

Compte tenu de l'absence de données concernant l'utilisation de valsartan pendant l'allaitement, ce médicament n'est pas recommandé et il est préférable d'utiliser d'autres traitements présentant des profils de sécurité mieux établis durant l'allaitement, en particulier en cas d'allaitement d'un nouveau-né ou d'un nourrisson prématuré.

Amlodipine

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. La décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement ou de poursuivre ou d'interrompre le traitement par l'amlodipine doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par l'amlodipine pour la mère.

Fertilité

Aucune étude clinique sur la fertilité n'a été effectuée avec l'association amlodipine/valsartan.

Valsartan

Le valsartan n'a induit aucun effet délétère sur les capacités de reproduction de rats mâles ou femelles à des doses orales allant jusqu'à 200 mg/kg/jour. Cette dernière dose représente 6 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain en mg/m² (les calculs tiennent compte d'une dose orale de 320 mg/jour et d'un 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 antagonistes du calcium. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fertilité. 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 sous l'association amlodipine/valsartan qui conduisent des véhicules ou utilisent des machines doivent tenir compte du fait que des étourdissements ou une fatigue peuvent occasionnellement survenir.

L'amlodipine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients sous amlodipine souffrent d'étourdissements, de céphalées, d'une fatigue ou de nausées, leurs capacités de réaction peuvent être altérées.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'emploi d'amlodipine/valsartan a été évaluée dans cinq études cliniques contrôlées incluant 5 175 patients, dont 2 613 ont reçu le valsartan en association avec l'amlodipine. Les effets indésirables suivants se sont produits le plus fréquemment ou ont été les plus importants ou les plus sévères: rhinopharyngite, grippe, hypersensibilité, céphalées, syncope, hypotension orthostatique, œdème, œdème avec signe du godet, œdème facial, œdème périphérique, fatigue, bouffées congestives, asthénie et bouffées de chaleur.

Liste tabulée des effets indésirables:

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence, en utilisant la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA Classe de système d'organes	Effets indésirables	Fréquence		
		Amlodipine/valsarta n	Amlodipine	Valsartan
Infections et infestations	Rhinopharyngite	Fréquent	--	--
	Grippe	Fréquent	--	--
Affections hématologiques et du système lymphatique	Diminution des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite	--	--	Fréquence indéterminé e
	Leucopénie	--	Très rare	--
	Neutropénie	--	--	Fréquence indéterminé e
	Thrombocytopénie , s'accompagnant parfois de purpura	--	Très rare	Fréquence indéterminé e
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Rare	Très rare	Fréquence indéterminé e
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	Peu fréquent	--	--
	Hypercalcémie	Peu fréquent	--	--
	Hyperglycémie	--	Très rare	--
	Hyperlipidémie	Peu fréquent	--	--
	Hyperuricémie	Peu fréquent	--	--
	Hypokaliémie	Fréquent	--	--
	Hyponatrémie	Peu fréquent	--	--
Affections psychiatriques	Dépression	--	Peu fréquent	--
	Anxiété	Rare	--	--
	Insomnies/troubles	--	Peu fréquent	--

MedDRA Classe de système d'organes	Effets indésirables	Fréquence		
		Amlodipine/valsarta n	Amlodipine	Valsartan
	du sommeil			
	Sautes d'humeur	--	Peu fréquent	--
	Confusion	--	Rare	--
Affections du système nerveux	Troubles de la coordination	Peu fréquent	--	--
	Etourdissements	Peu fréquent	Fréquent	--
	Hypotension orthostatique	Peu fréquent	--	--
	Dysgueusie	--	Peu fréquent	--
	Syndrome extrapyramidal	--	Fréquence indéterminé e	--
	Céphalées	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	--
	Altération de la vision	Peu fréquent	Peu fréquent	--
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes	Rare	Peu fréquent	--
	Vertige	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 congestives	--	Fréquent	--
	Hypotension	Rare	Peu fréquent	--
	Hypotension orthostatique	Peu fréquent	--	--
	Vascularite	--	Très rare	Fréquence indéterminé e
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Peu fréquent	Très rare	Peu fréquent
	Dyspnée	--	Peu fréquent	--
	Douleur pharyngo- laryngée	Peu fréquent	--	--
	Rhinite	--	Peu fréquent	--
Affections gastro-	Gêne abdominale,	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent

MedDRA Classe de système d'organes	Effets indésirables	Fréquence		
		Amlodipine/valsarta n	Amlodipine	Valsartan
intestinales	douleur abdominale haute			
	Modification du transit intestinal	--	Peu fréquent	--
	Constipation	Peu fréquent	--	--
	Diarrhée	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	--
Affections hépatobiliaires	Anomalies des tests de la fonction hépatique, y compris augmentation de la bilirubinémie	--	Très rare *	Fréquence indéterminé e
	Hépatite	--	Très rare	--
	Cholestase intra-hépatique, ictère	--	Très rare	--
Affections de la peau et du tissu sous- cutané	Alopécie	--	Peu fréquent	--
	Angio-œdème	--	Très rare	Fréquence indéterminé e
	Dermatite bulleuse	--	--	Fréquence indéterminé e
	Erythème	Peu fréquent	--	--
	Érythème polymorphe	--	Très rare	--
	Exanthème	Rare	Peu fréquent	--
	Hyperhidrose	Rare	Peu fréquent	--
	Réaction de photosensibilité	--	Peu fréquent	--
	Prurit	Rare	Peu fréquent	Fréquence indéterminé e
	Purpura	--	Peu fréquent	--
	Eruption cutanée	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminé e
	Modification de la couleur de la peau	--	Peu fréquent	--
	Urticaire et autres formes d'éruption cutanée	--	Très rare	--
	Dermatite exfoliative	--	Très rare	--
Syndrome de	--	Très rare	--	

MedDRA Classe de système d'organes	Effets indésirables	Fréquence		
		Amlodipine/valsarta n	Amlodipine	Valsartan
	Stevens-Johnson			
	Œdème de Quincke	--	Très rare	--
	Nécrolyse épidermique toxique	--	Fréquence indéterminé e	--
Affections musculo- squelettiques et systémiques	Arthralgies	Peu fréquent	Peu fréquent	--
	Dorsalgies	Peu fréquent	Peu fréquent	--
	Gonflement des articulations	Peu fréquent	--	--
	Spasmes musculaires	Rare	Peu fréquent	--
	Myalgies	--	Peu fréquent	Fréquence indéterminé e
	Gonflement des chevilles	--	Fréquent	--
	Sensation de lourdeur	Rare	--	--
Affections du rein et des voies urinaires	Augmentation des taux sanguins de créatinine	--	--	Fréquence indéterminé e
	Trouble de la miction	--	Peu fréquent	--
	Nycturie	--	Peu fréquent	--
	Pollakiurie	Rare	Peu fréquent	--
	Polyurie	Rare	--	--
	Insuffisance rénale et altération de la fonction rénale	--	--	Fréquence indéterminé e
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 du visage	Fréquent	--	--
	Bouffées congestives, bouffées de chaleur	Fréquent	--	--
	Douleur thoracique non cardiaque	--	Peu fréquent	--
	Œdème	Fréquent	Fréquent	--
	Œdème périphérique	Fréquent	--	--
	Douleur	--	Peu fréquent	--
	Œdème avec signe du godet	Fréquent	--	--
Investigations	Augmentation des taux sériques de potassium	--	--	Fréquence indéterminé e

MedDRA Classe de système d'organes	Effets indésirables	Fréquence		
		Amlodipine/valsarta n	Amlodipine	Valsartan
	Prise de poids	--	Peu fréquent	--
	Perte de poids	--	Peu fréquent	--

*Correspondant généralement à une cholestase

Informations complémentaires concernant l'association

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

% des patients ayant présenté un œdème périphérique	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	ND	ND	9,0	9,5

L'incidence moyenne de l'œdème périphérique, pondérée de façon homogène pour toutes les doses, était de 5,1 % avec l'association amlodipine/valsartan.

Informations complémentaires concernant les composants individuels

Les effets indésirables précédemment rapportés avec l'un des composants individuels (amlodipine ou valsartan) peuvent également être des effets indésirables potentiels de l'association amlodipine/valsartan, même s'ils n'ont pas été observés au cours des essais cliniques ni après la mise sur le marché.

Amlodipine

Fréquent

Somnolence, étourdissements, palpitations, douleur abdominale, nausées, gonflement des chevilles

Peu fréquent

Insomnie, modifications de l'humeur (y compris anxiété), dépression, tremblements, dysgueusie, syncope, hypoesthésie, troubles visuels (y compris diplopie), acouphènes, hypotension, dyspnée, rhinite, vomissement, dyspepsie, alopecie, purpura, modification de la couleur de la peau, hyperhidrose, prurit, exanthème, myalgies, crampes musculaires, douleur, trouble de la miction, augmentation de la fréquence urinaire, impuissance, gynécomastie, douleur thoracique, malaise, prise de poids, perte de poids.

Rare

Confusion

Très rare

Leucocytopenie, thrombocytopenie, réactions allergiques, hyperglycémie, hypertonie, neuropathie périphérique, infarctus du myocarde, arythmies (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire), vascularite, pancréatite, gastrite, hyperplasie gingivale, hépatite, ictère, élévation des taux d'enzymes hépatiques*, angio-œdème, érythème polymorphe, urticaire, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, photosensibilité.

*Correspondant généralement à une cholestase

Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés.

Valsartan

Fréquence indéterminée

Diminution des taux d'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, neutropénie, thrombocytopenie, augmentation de la kaliémie, augmentation des valeurs de la fonction hépatique, y compris augmentation de la bilirubinémie, insuffisance rénale et altération de la fonction rénale,

augmentation de la créatininémie, angio-œdème, myalgies, 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 l'AFMPS – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou ou via le site internet: www.afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

On ne dispose d'aucune expérience en matière de surdosage d'amlodipine/valsartan. Le principal symptôme de surdosage de valsartan est probablement une hypotension prononcée s'accompagnant d'étourdissements. Le surdosage d'amlodipine peut induire une vasodilatation périphérique excessive et éventuellement une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique prononcée et potentiellement prolongée, pouvant aller jusqu'à un choc fatal, a été rapportée.

Des cas d'œdème 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.

Prise en charge

En cas d'ingestion récente, envisager l'induction de vomissements ou un lavage gastrique. L'administration de charbon activé à des volontaires sains, juste après l'ingestion d'amlodipine ou dans les deux heures suivant l'ingestion, a réduit de manière significative l'absorption de l'amlodipine. Une hypotension cliniquement significative consécutive à un surdosage d'amlodipine/valsartan requiert un soutien cardiovasculaire actif, notamment un contrôle fréquent des fonctions cardiaque et respiratoire, une surélévation des extrémités et une surveillance du volume de liquides circulants et du débit urinaire. Un vasoconstricteur peut s'avérer utile pour rétablir le tonus vasculaire et la tension artérielle, à condition que son usage ne soit pas contre-indiqué. L'administration intraveineuse de gluconate de calcium peut être utile pour inverser l'effet de l'inhibition calcique.

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

5. PROPRIETES 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 antagonistes du calcium, code ATC: C09DB01

Amlodipine/Valsartan EG associe deux composés antihypertenseurs dotés de mécanismes complémentaires pour contrôler la tension artérielle chez les patients présentant une hypertension artérielle essentielle: l'amlodipine appartient à la classe des antagonistes du calcium, le valsartan à la classe des antagonistes de l'angiotensine II. L'association de ces substances exerce un antihypertenseur synergique, diminuant la tension artérielle de manière plus importante que chacun des composants administré seul.

Amlodipine/valsartan

L'association d'amlodipine et de valsartan induit une réduction additive et dose-dépendante de la tension artérielle pour toutes les doses thérapeutiques de ces médicaments. L'effet antihypertenseur d'une dose unique de l'association persiste pendant 24 heures.

Essais contrôlés par placebo

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

Essais contrôlés par comparateur actif chez les patients ne répondant pas à une monothérapie

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

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

L'association amlodipine/valsartan a également été étudiée dans le cadre d'une étude contrôlée par produit actif chez 130 patients hypertendus ayant une tension artérielle diastolique moyenne en position assise ≥ 110 mmHg et < 120 mmHg. Dans cette étude (tension artérielle initiale 171/113 mmHg), un traitement par amlodipine/valsartan 5 mg/160 mg, augmenté à 10 mg/160 mg, a réduit la tension artérielle en position assise de 36/29 mmHg contre 32/28 mmHg avec un traitement par lisinopril/hydrochlorothiazide 10 mg/12,5 mg, augmenté à 20 mg/12,5 mg.

Au cours de deux études de suivi à long terme, l'effet de l'association amlodipine/valsartan s'est maintenu pendant plus d'un an. L'arrêt brutal du traitement par amlodipine/valsartan n'a pas été associé à une augmentation rapide de la tension artérielle.

Ni l'âge, le sexe, l'origine ethnique ou l'indice de masse corporelle (≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²) n'ont influencé la réponse au traitement par l'association amlodipine/valsartan.

L'association amlodipine/valsartan n'a pas été étudiée dans une population autre que celle des patients hypertendus. Le valsartan a été étudié chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde et souffrant d'une insuffisance cardiaque. L'amlodipine a été étudiée chez les patients souffrant d'angor chronique stable, d'angor vasospastique et de coronaropathie documentée à l'angiographie.

Amlodipine

L'amlodipine présente dans amlodipine/valsartan 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 sur le muscle lisse vasculaire, entraînant une diminution de la résistance vasculaire périphérique et de la tension artérielle. Les données expérimentales suggèrent que l'amlodipine se lie tant aux sites de fixation des dihydropyridines qu'aux sites de fixation 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 le biais de canaux ioniques spécifiques.

Après l'administration de doses thérapeutiques à des patients hypertendus, l'amlodipine induit une

vasodilatation, qui se traduit par une réduction des valeurs tensionnelles en position couchée et debout. Ces baisses de la tension artérielle ne s'accompagnent pas d'une modification significative de la fréquence cardiaque ou des taux plasmatiques de catécholamines en cas d'administration chronique.

L'effet est lié aux concentrations plasmatiques, tant chez les patients jeunes que chez les patients âgés.

Chez les patients hypertendus ayant une fonction rénale normale, l'administration de doses thérapeutiques d'amlodipine a entraîné une diminution de la résistance vasculaire rénale 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.

Comme c'est le cas avec d'autres antagonistes du calcium, les mesures hémodynamiques de la fonction cardiaque au repos et à l'effort (ou sous stimulation), réalisées chez des patients sous amlodipine ayant une fonction ventriculaire normale, ont généralement mis en évidence une légère augmentation de l'index cardiaque, sans effet significatif sur le dp/dt ni sur la pression ou le volume du ventricule gauche en fin de diastole. Au cours d'études hémodynamiques, l'amlodipine n'a pas été associée à un effet inotrope négatif lorsqu'elle était administrée aux doses thérapeutiques à des animaux et à des volontaires sains, même en cas d'administration concomitante avec des bêtabloquants chez l'homme.

L'amlodipine ne modifie pas la fonction du nœud sinusal ni la conduction auriculoventriculaire chez les animaux ou volontaires sains. Dans les études cliniques ayant évalué l'administration concomitante d'amlodipine et de bêtabloquants chez des patients atteints d'hypertension ou d'angor, aucun effet indésirable n'a été observé sur les paramètres électrocardiographiques.

Utilisation chez les patients hypertendus

L'étude ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), une étude de morbi-mortalité randomisée et réalisée en double aveugle, a été menée en vue de comparer des traitements récents: amlodipine 2,5-10 mg/jour (antagoniste du calcium) ou lisinopril 10-40 mg/jour (IECA) en traitements de première intention, contre un diurétique thiazidique, la chlorthalidone, à raison de 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 cardiopathie ischémique, incluant: antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (> 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 à l'électrocardiogramme ou à l'échocardiographie (20,9 %), tabagisme en cours (21,9 %).

Le critère d'évaluation principal était un critère composite consistant en une maladie coronarienne fatale ou un infarctus du myocarde non fatal. Aucune différence significative n'a été observée au niveau du critère d'évaluation principal entre les traitements par amlodipine et par chlorthalidone: rapport de risque (RR) 0,98, IC à 95 % (0,90-1,07), $p = 0,65$. Parmi les critères d'évaluation secondaires, l'incidence de l'insuffisance cardiaque (élément d'un critère d'évaluation composite d'événements cardiovasculaires combinés) était 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, aucune différence significative n'a été relevée au niveau de la mortalité de toutes causes confondues, entre les traitements par amlodipine et par chlorthalidone: RR 0,96, IC à 95 % [0,89-1,02], $p = 0,20$.

Valsartan

Le valsartan est un antagoniste actif par voie orale, puissant et spécifique des récepteurs de l'angiotensine II. Il agit de manière sélective sur les récepteurs de sous-type AT_1 , qui sont responsables 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 de sous-type AT_2 non bloqué, qui semble contrecarrer l'effet du récepteur AT_1 . Le valsartan n'exerce aucune

activité agoniste partielle sur les récepteurs AT₁ et il présente une affinité beaucoup plus élevée pour les récepteurs AT₁ (environ 20 000 fois plus élevée) que pour les récepteurs AT₂.

Le valsartan n'inhibe pas l'ECA (également connue sous le nom de kininase II), qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II et dégrade la bradykinine. Vu l'absence d'effet sur l'ECA et l'absence de potentialisation de la bradykinine ou la substance P, il est peu probable que les antagonistes de l'angiotensine II soient associés à la survenue d'une toux. Au cours d'études cliniques comparant le valsartan avec un IECA, l'incidence de la toux sèche était significativement inférieure ($p < 0,05$) chez les patients traités par valsartan, par rapport à ceux traités par un IECA (respectivement 2,6 % contre 7,9 %). Au cours d'une étude clinique réalisée chez des patients ayant des antécédents de toux sèche survenue lors d'un traitement par un IECA, 19,5 % des sujets sous valsartan et 19,0 % des sujets recevant un diurétique thiazidique ont présenté une toux, contre 68,5 % des sujets traités par un IECA ($p < 0,05$). Le valsartan ne bloque aucun/ne se lie à aucun autre récepteur hormonal ni canal ionique connu comme jouant un rôle important dans la régulation cardiovasculaire.

Chez des patients hypertendus, l'administration de valsartan induit une chute de la tension artérielle, sans modifier la fréquence du pouls.

Chez la plupart des patients, après l'administration d'une dose orale unique, l'effet antihypertenseur apparaît dans les 2 heures, et la réduction maximale de la tension artérielle s'obtient dans les 4 à 6 heures. L'effet antihypertenseur persiste pendant plus de 24 heures après l'administration. Lors d'administration répétée, une baisse tensionnelle maximale s'obtient généralement en 2 à 4 semaines, indépendamment de la dose, et elle se maintient pendant le traitement au long cours. L'interruption brutale du traitement par valsartan n'a pas été associée à une hypertension de rebond ni à d'autres effets indésirables.

Autre: Double inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Deux études randomisées et contrôlées de large envergure, l'étude ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et l'étude VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes), ont examiné l'utilisation de l'association constituée d'un IECA et d'un ARA.

ONTARGET était une étude réalisée chez des patients ayant un antécédent de maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, ou de diabète de type 2 s'accompagnant de signes d'une atteinte des organes cibles. VA NEPHRON-D était une étude portant sur des patients atteints de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique.

Ces études n'ont pas mis en évidence de bénéfice significatif sur les événements ni sur la mortalité de nature ou d'origine rénale et/ou cardiovasculaire, mais ont permis d'observer un risque accru d'hyperkaliémie, de lésion rénale aiguë et/ou d'hypotension par rapport à la monothérapie. Compte tenu de leurs propriétés pharmacodynamiques similaires, ces résultats sont également pertinents pour d'autres IECA et pour les ARA.

Les IECA et les ARA ne doivent donc pas être utilisés en association chez les patients souffrant de néphropathie diabétique (voir rubrique 4.4).

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été conçue pour évaluer le bénéfice apporté par l'ajout d'aliskirène à un traitement standard par un IECA ou un ARA chez des patients souffrant d'un diabète sucré de type 2 et d'une néphropathie chronique ou d'une maladie cardiovasculaire chronique, ou de ces deux pathologies. Cette étude a pris fin précocement en raison d'un risque accru d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux étaient en effet numériquement plus fréquents dans le groupe traité par aliskirène que dans le groupe sous placebo; par ailleurs, les événements indésirables et événements indésirables graves pertinents ici (hyperkaliémie, hypotension et altération de la fonction rénale) étaient plus fréquemment rapportés dans le groupe traité par aliskirène que dans le groupe sous placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Linéarité

L'amlodipine et le valsartan se caractérisent par une pharmacocinétique linéaire.

Amlodipine/valsartan

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

Amlodipine

Absorption: Après l'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. Des études *in vitro* ont montré que le taux de liaison de l'amlodipine circulante aux protéines plasmatiques est d'environ 97,5 %.

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

Elimination: L'élimination de l'amlodipine du plasma 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 de l'amlodipine sont excrétés dans les urines.

Valsartan

Absorption: Après l'administration orale de valsartan en monothérapie, les concentrations plasmatiques maximales de valsartan sont atteintes dans les 2 à 4 heures. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 %. La prise de nourriture diminue d'environ 40 % l'exposition (mesurée par l'ASC) au valsartan et d'environ 50 % les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}), même si environ 8 heures après l'administration, les concentrations plasmatiques de valsartan sont similaires chez les groupes à jeun et non à jeun. Cette réduction de l'ASC n'est toutefois pas associée à une diminution cliniquement significative de l'effet thérapeutique; par conséquent, le valsartan peut s'administrer avec ou sans nourriture.

Distribution: Après administration intraveineuse, le volume de distribution du valsartan à l'état d'équilibre est d'environ 17 litres, ce qui indique que le valsartan ne se distribue pas de façon importante dans les tissus. Le taux de liaison du valsartan aux protéines sériques est élevé (94 à 97 %); il se lie principalement à l'albumine sérique.

Biotransformation: Le valsartan ne subit pas de biotransformation importante, car seulement environ 20 % de la dose est retrouvée sous la forme de métabolites. De faibles concentrations plasmatiques d'un métabolite hydroxy ont été identifiées dans le plasma (moins de 10 % de l'ASC du valsartan). Ce métabolite est inactif sur le plan pharmacologique.

Elimination: Le valsartan présente une décroissance cinétique multi-exponentielle ($t_{1/2\alpha} < 1$ h et $t_{1/2\beta}$ d'environ 9 h). Le valsartan s'élimine principalement dans les selles (environ 83 % de la dose) et dans l'urine (environ 13 % de la dose), principalement sous forme inchangée. Après une 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.

Populations particulières

Population pédiatrique (patients âgés de moins de 18 ans)

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible dans la population pédiatrique.

Patients âgés (65 ans et plus)

Le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine est similaire chez les patients jeunes et chez les patients âgés. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine tend 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 70 % plus élevée chez le sujet âgé, par rapport au sujet jeune; la prudence est donc requise lorsqu'on augmente la posologie.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas influencée de manière significative par l'altération de la fonction rénale. Comme on s'y attend pour une substance dont la clairance rénale ne représente que 30 % de la clairance plasmatique totale, aucune corrélation n'a été constatée entre la fonction rénale et l'exposition systémique au valsartan.

Insuffisance 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, qui se traduit par une augmentation d'environ 40 à 60 % de l'ASC. Chez les patients atteints d'une 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 relevée chez les volontaires sains (appariés par âge, sexe et poids). La prudence est de rigueur chez les patients atteints d'une maladie hépatique (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Amlodipine/valsartan

Les réactions indésirables observées au cours des études réalisées chez l'animal, qui sont susceptibles d'être pertinentes d'un point de vue clinique, sont les suivantes:

Des signes histopathologiques d'inflammation de l'estomac glandulaire ont été observés chez des rats mâles à une exposition environ 1,9 (valsartan) et 2,6 (amlodipine) fois plus élevée que l'exposition atteinte avec 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, tant chez les femelles que chez les mâles. Des modifications similaires ont également été observées dans le groupe recevant le valsartan seul (exposition 8,5 à 11,0 fois plus élevée que l'exposition atteinte avec 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 8 à 13 (valsartan) et 7 à 8 (amlodipine) fois plus élevée que l'exposition atteinte avec les doses cliniques de 160 mg de valsartan et de 10 mg d'amlodipine. Des modifications similaires ont été observées dans le groupe recevant le valsartan seul (exposition 8,5 à 11,0 fois plus élevée que l'exposition atteinte avec la dose clinique de 160 mg de valsartan).

Dans une étude du développement embryonnaire et fœtal réalisée 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 environ 12 (valsartan) et 10 (amlodipine) fois plus élevées que l'exposition atteinte avec 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 recevant le valsartan seul (exposition 12 fois plus élevée que l'exposition atteinte avec la dose clinique de 160 mg de valsartan). Seuls des signes modestes de toxicité maternelle (réduction modérée du poids corporel) ont été observés 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).

Aucun signe de mutagénicité, de clastogénicité ou de carcinogénicité n'a été mis en évidence pour les

composants individuels.

Amlodipine

Toxicologie sur la reproduction

Les études de toxicité sur la reproduction réalisées 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, exprimée en mg/kg.

Altération de la fertilité

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez des rats traités par amlodipine (pour les mâles, pendant les 64 jours et pour les femelles, pendant les 14 jours précédant l'accouplement) à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (soit 8 fois* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg, exprimée en mg²). Dans une autre étude menée chez le rat, des rats mâles ont été traités par bésylate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme exprimée en mg/kg. Cette étude a révélé une diminution des taux plasmatiques de FSH (hormone folliculo-stimulante) et de testostérone, ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatozoïdes matures et de cellules de Sertoli.

Carcinogénèse, mutagenèse

Des rats et des souris traités par amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour fournir des posologies quotidiennes de 0,5, 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, n'ont présenté aucun signe de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris, dose similaire à la dose clinique maximale recommandée de 10 mg exprimée en mg/m²; pour le rat, une dose correspondant à deux fois* cette dose) était proche de la dose maximale tolérée pour la souris, mais pas pour le rat.

Des études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié au médicament, ni sur le plan génique ni sur le plan 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, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Chez le rat, l'administration de doses maternelles toxiques (600 mg/kg/jour) durant les derniers jours de la gestation et pendant la lactation a induit une réduction de la survie, une diminution du gain pondéral et un retard de développement (décollement du pavillon de l'oreille et ouverture du conduit auditif) chez les descendants (voir rubrique 4.6). Ces doses administrées chez le rat (600 mg/kg/jour) représentent environ 18 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain en mg/m² (les calculs tiennent compte d'une dose orale de 320 mg/jour et d'un patient de 60 kg).

Lors d'études de sécurité non cliniques, l'administration de doses élevées de valsartan (200 à 600 mg/kg de poids corporel) chez le rat a induit une diminution des paramètres relatifs aux globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) et des signes de modifications de l'hémodynamique rénale (légère augmentation des taux d'azote uréique sanguin, ainsi qu'une hyperplasie tubulaire rénale et une basophilie chez les mâles). Ces doses administrées chez le rat (200 et 600 mg/kg/jour) représentent environ 6 et 18 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain en mg/m² (les calculs tiennent compte d'une dose orale de 320 mg/jour et d'un patient de 60 kg).

Chez le ouistiti, après l'administration de doses similaires, les modifications étaient comparables mais plus sévères, en particulier au niveau des reins où les modifications ont évolué en une néphropathie incluant une augmentation des taux d'azote uréique sanguin et de créatinine.

Une hypertrophie des cellules rénales juxta-glomérulaires a également été observée dans les deux espèces. Toutes ces modifications ont été considérées comme résultant de l'action pharmacologique du valsartan, qui induit une hypotension prolongée, en particulier chez le ouistiti. Aux doses thérapeutiques de valsartan utilisées chez l'être humain, l'hypertrophie des cellules rénales juxta-

glomérulaires ne semble pas pertinente.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Povidone
Amidon prégélatinisé (maïs)
Silice colloïdale anhydre
Crospovidone
Glycolate d'amidon sodique
Stéarate de magnésium

5mg/80mg et 5mg/160mg

Pelliculage du comprimé

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Talc
Macrogol
Oxyde de fer noir (E172)

10mg/160mg

Pelliculage du comprimé

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Talc
Macrogol

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballages sous plaquettes en feuille transparente de PVC/TE/PVdC et en feuille d'aluminium:

5 mg / 80 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 et 100 comprimés pelliculés

5 mg / 160 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 et 100 comprimés pelliculés

10 mg /160 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 et 100 comprimés pelliculés

Emballages sous plaquettes en feuille transparente de PVC/TE/PVdC et en feuille d'aluminium avec dose unitaire:

5 mg / 80 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 et 100 comprimés pelliculés

5 mg / 160 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 et 100 comprimés pelliculés

10 mg /160 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 et 100 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Amlodipine/Valsartan EG 5 mg/ 80 mg comprimés pelliculés: BE496622

Amlodipine/Valsartan EG 5 mg/ 160 mg comprimés pelliculés: BE496631

Amlodipine/Valsartan EG 10 mg/ 160 mg comprimés pelliculés: BE496640

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 25/04/2016.

10. DATE D'APPROBATION / DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 08/2022.

Date de mise à jour du texte: 10/2019.