

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
21 juin 2017*amlodipine / valsartan***EXFORGE 5 mg/80 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 378 175 9 2)

B/90 (CIP : 34009 378 177 1 4)

**EXFORGE 5 mg/160 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 378 178 8 2)

B/90 (CIP : 34009 378 180 2 5)

**EXFORGE 10 mg/160 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 378 181 9 3)

B/90 (CIP : 34009 378 183 1 5)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Code ATC	<b>C09DB01 (antagoniste de l'angiotensine II et inhibiteur calcique)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indication concernée	<b>« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. EXFORGE est indiqué chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée sous amlodipine ou valsartan en monothérapie ».</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 17/01/2007 Rectificatifs d'AMM du 31/07/2013, 21/11/2013, 20/03/2014, 22/05/2014 05/05/2015 et 27/03/2015 (voir rubrique « 4.2 Tolérance » et annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	C Système cardiovasculaire C09 Modificateurs du système rénine angiotensine C09D Antagoniste de l'angiotensine II en association C09DB Antagoniste de l'angiotensine II et inhibiteur calcique C09DB01 valsartan et amlodipine

## 02 CONTEXTE

---

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 14/08/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 02/10/2013, la Commission a considéré que le SMR de EXFORGE restait important dans l'indication de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

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

### 03.2 Posologie

Cf. RCP.

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité<sup>1,2,3,4,5,6</sup>. Seules les plus pertinentes ont été prises en compte:

- Une étude observationnelle (Ram et al.) ayant évalué l'efficacité de l'association fixe d'un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II (ARAI) et de l'amlodipine (amlodipine/valsartan, amlodipine/olmesartan et amlodipine/benazepril) en comparaison à celle de l'association libre d'un ARAII (valsartan, olmesartan, losartan et irbesartan) et de l'amlodipine en termes de réduction de la pression artérielle.
- Deux études observationnelles non-comparatives (Kızılırmak et al.) ayant évalué l'efficacité de l'association fixe amlodipine/valsartan en termes de réduction de la pression artérielle.
- Une étude observationnelle comparative (Erdoğan et al.) ayant évalué l'efficacité de l'association fixe amlodipine/valsartan en comparaison à celle de l'association libre et à celles des deux monothérapies en termes de pression artérielle nocturne.

Ces données, de faible niveau de preuve, ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

### 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance :

- Une méta-analyse<sup>1</sup> de trois études observationnelles dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'association fixe amlodipine/valsartan chez 12 265 patients hypertendus présentant un diabète, des risques métaboliques ou étant en surpoids. Un total de 428 effets indésirables (EI) a été rapporté dont 324 non graves et 104 graves. Les EI les plus fréquents ont été des œdèmes (1,13%), des vertiges (0,11%) et des céphalées (0,09%).
- Une étude observationnelle non-comparative<sup>4</sup> dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'association fixe amlodipine/valsartan en termes de réduction de la pression artérielle. Parmi les 1 184 patients inclus, 150 ont rapporté un total de 174 EI, dont 5 graves. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été des œdèmes (10,8%), des céphalées (0,4%) et des vertiges (0,3%).
- Un PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> juillet 2010 au 30 juin 2016. Durant cette période, deux événements indésirables ont fait l'objet d'un suivi étroit : l'anémie hémolytique et la rhabdomyolyse/myopathie.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées et ont notamment concerné notamment les rubriques (cf. annexe) :

- Posologie et mode d'administration : ajout de recommandations sur la posologie chez les patients ayant une insuffisance hépatique et chez les patients âgés ; modification des informations chez les patients présentant une altération sévère de la fonction rénale.

<sup>1</sup> Eckert S et al. Meta-analysis of three observational studies of amlodipine/valsartan in hypertensive patients with additional risk factors. *Blood Press.* 2013;22 Suppl 1:11-21 e.

<sup>2</sup> Boutouyrie P et al. Destiffening effect of valsartan and atenolol: influence of heart rate and blood pressure. *J Hypertens.* 2014;32(1):108-14.

<sup>3</sup> Ram CV et al. Comparative effectiveness analysis of amlodipine/renin-angiotensin system blocker combinations. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012;14(9):601-10.

<sup>4</sup> Kızılırmak P et al. Efficacy and safety of valsartan and amlodipine single-pill combination in hypertensive patients (PEAK study). *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2013;41(5):406-17.

<sup>5</sup> Kızılırmak P et al. Efficacy and safety of valsartan/amlodipine single-pill combination in patients with essential hypertension (PEAK LOW). *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2014;42(4):339-48.

<sup>6</sup> Erdoğan D et al. The Effect of Fixed-Dose Combination of Valsartan and Amlodipine on Nighttime Blood Pressure in Patients With Non-Dipper Hypertension. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2016;44(5):404-413.

- 4.3 « Contre-indications » : ajout d'une contre-indication avec des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients diabétiques et chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) ; suppression de la contre-indication chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère et chez les patients sous dialyse.
- 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout d'une mise en garde sur le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) lors de l'association d'IEC et d'ARAI ou d'aliskiren.
- 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction » : précision sur l'interaction avec le lithium ; ajout du double blocage du SRAA avec les ARAII, les IEC ou l'aliskiren.
- 4.8 « Effets indésirables » : ajout de l'effet « dermatose bulleuse ».
- 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » : ajout des résultats des études ONTARGET, VANEPHRON D et ALTITUDE.

▮ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

### 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2016), EXFORGE a fait l'objet de 1 208 330 prescriptions :

- 559 312 prescriptions de EXFORGE 10 mg/160 mg,
- 399 108 prescriptions de EXFORGE 5 mg/160 mg,
- 249 910 prescriptions de EXFORGE 5 mg/80 mg.

Ces spécialités sont majoritairement prescrites dans l'hypertension essentielle (84% des prescriptions).

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle essentielle et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>7,8,9</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 02/10/2013, la place d'EXFORGE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

<sup>7</sup> HAS / SFHTA. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. 2016.

<sup>8</sup> Mancia G, et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34:2159-219.

<sup>9</sup> NICE. Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. 2011.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 02/10/2013 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'hypertension artérielle est une pathologie dont les complications peuvent engager le pronostic vital du patient.
- ▶ Les spécialités EXFORGE entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Ces spécialités représentent un traitement de deuxième intention chez les patients hypertendus dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec l'amlodipine ou le valsartan aux mêmes doses en monothérapie.
- ▶ Il existe de très nombreuses alternatives thérapeutiques.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EXFORGE reste important dans l'indication de l'AMM.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.**

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

## 06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DE RCP D'EXFORGE

Les ajouts sont identifiés en caractères surlignés et les suppressions en caractères barrés. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

RCP en date du 29/10/2012	RCP valide en novembre 2016
<p><b>4. DONNEES CLINIQUES</b></p> <p><b>4.2 Posologie et mode d'administration</b> [...] <i>Altération de la fonction rénale</i> Exforge est contre-indiqué chez les patients présentant une altération sévère de la fonction rénale (voir rubrique 4.3).</p> <p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une altération de la fonction rénale légère à modérée. En cas d'altération modérée de la fonction rénale, il est conseillé de surveiller les taux de potassium et de créatinine.</p> <p><i>Altération de la fonction hépatique</i> Exforge est contre-indiqué chez les patients présentant une altération sévère de la fonction hépatique (voir rubrique 4.3).</p> <p>Les patients présentant une altération de la fonction hépatique ou des troubles dus à l'obstruction des voies biliaires devront faire l'objet d'une attention particulière en cas d'administration d'Exforge (voir rubrique 4.4). Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose maximale recommandée de valsartan est de 80 mg. Les recommandations de posologie de l'amlodipine n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.</p> <p><i>Sujets âgés (65 ans et plus)</i> Une attention est requise lors de l'augmentation des doses chez les sujets âgés. [...]</p> <p><b>4.3 Contre-indications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité aux substances actives, aux dihydropyridines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.</li> <li>• Altération sévère de la fonction hépatique, cirrhose biliaire ou cholestase</li> </ul>	<p><b>4. DONNÉES CLINIQUES</b></p> <p><b>4.2 Posologie et mode d'administration</b> [...] <i>Altération de la fonction rénale</i> <del>Exforge est contre-indiqué chez les patients présentant une altération sévère de la fonction rénale (voir rubrique 4.3).</del> On ne dispose pas de données cliniques chez les patients présentant une altération sévère de la fonction rénale. <del>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une altération de la fonction rénale légère à modérée.</del> En cas d'altération modérée de la fonction rénale, il est conseillé de surveiller les taux de potassium et de créatinine.</p> <p><i>Altération de la fonction hépatique</i> Exforge est contre-indiqué chez les patients présentant une altération sévère de la fonction hépatique (voir rubrique 4.3).</p> <p>Les patients présentant une altération de la fonction hépatique ou des troubles dus à l'obstruction des voies biliaires devront faire l'objet d'une attention particulière en cas d'administration d'Exforge (voir rubrique 4.4). Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose maximale recommandée de valsartan est de 80 mg. Les recommandations de posologie de l'amlodipine n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Lors du passage à l'amlodipine ou à Exforge chez les patients hypertendus éligibles (voir rubrique 4.1) présentant une altération de la fonction hépatique, la plus faible dose d'amlodipine disponible en monothérapie ou d'amlodipine dans une association, respectivement, doit être utilisée.</p> <p><i>Sujets âgés (65 ans et plus)</i> Une attention est requise lors de l'augmentation des doses chez les sujets âgés. Lors du passage à l'amlodipine ou à Exforge chez les sujets âgés hypertendus éligibles (voir rubrique 4.1), la plus faible dose d'amlodipine disponible en monothérapie ou d'amlodipine dans une association, respectivement, doit être utilisée. [...]</p> <p><b>4.3 Contre-indications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité aux principes <del>substances actives</del>, aux dihydropyridines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.</li> <li>• Altération sévère de la fonction hépatique, cirrhose biliaire ou cholestase.</li> </ul>

- Altération sévère de la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) et patients sous dialyse.
- 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Hypotension sévère.
- Choc (y compris choc cardiogénique).
- Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple, cardiomyopathie hypertrophique obstructive et sténose aortique de degré élevé).
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus aigu du myocarde.

- ~~Altération sévère de la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) et patients sous dialyse.~~
- ~~Utilisation concomitante~~ L'association d'Exforge d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARAII) y compris du valsartan ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) à des médicaments contenant avec de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.4 et 4.5 et 5.1).
- 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Hypotension sévère.
- Choc (y compris choc cardiogénique).
- Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple, cardiomyopathie hypertrophique obstructive et sténose aortique de degré élevé).
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus aigu du myocarde.

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]

##### Angioœdèmes

Des angioœdèmes, 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 ont été rapportés chez des patients traités par le valsartan. Certains de ces patients ont eu des antécédents d'angioœdèmes avec d'autres médicaments, y compris les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). Exforge doit être immédiatement interrompu chez les patients qui développent des angioœdèmes et ne doit pas être ré-administré.

[...]

##### 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.

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]

##### Angioœdèmes

Des angioœdèmes, 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 ont été rapportés chez des patients traités par le valsartan. Certains de ces patients ont eu des antécédents d'angioœdèmes avec d'autres médicaments, y compris les ~~inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)~~. Exforge doit être immédiatement interrompu chez les patients qui développent des angioœdèmes et ne doit pas être ré-administré.

[...]

##### Rétrécissement aortique et mitral

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

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

Il est établi que l'association d'IEC, d'ARAII ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie, et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë).

En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren, n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

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

<p>Exforge n'a été étudié que dans la population des patients hypertendus.</p> <p><b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b> [...]</p> <p><u>Interactions liées au valsartan</u> <u>Associations déconseillées</u> <u>Lithium</u></p> <p>Des augmentations réversibles de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques ont été rapportées en cas d'administration concomitante d'IEC. Malgré le manque de données sur l'utilisation concomitante de valsartan et du lithium, cette association est déconseillée. Si l'usage d'une telle association s'avère nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée (voir rubrique 4.4).</p> <p><u>Associations nécessitant des précautions d'emploi</u> [...]</p> <p><u>Inhibiteurs du transporteur d'influx (rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (ritonavir)</u></p> <p>Les résultats d'une étude <i>in vitro</i> 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.</p> <p>[...]</p>	<p>Exforge n'a été étudié que dans la population des patients hypertendus.</p> <p><b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b> [...]</p> <p><u>Interactions liées au valsartan</u> <u>Associations déconseillées</u> <u>Lithium</u></p> <p>Des augmentations réversibles de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques ont été rapportées en cas d'administration concomitante d'IEC de lithium avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, dont le valsartan. Par conséquent, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée en cas d'administration concomitante. Si un diurétique est également administré, le risque de toxicité liée au lithium pourrait être d'autant plus important avec Exforge. Malgré le manque de données sur l'utilisation concomitante de valsartan et du lithium, cette association est déconseillée. Si l'usage d'une telle association s'avère nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée (voir rubrique 4.4).</p> <p><u>Associations nécessitant des précautions d'emploi</u> [...]</p> <p><u>Inhibiteurs du transporteur d'influx (rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (ritonavir)</u></p> <p>Les résultats d'une étude <i>in vitro</i> 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.</p> <p><u>Double blocage du SRAA avec les ARAII, les IEC ou l'aliskiren</u></p> <p>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).</p> <p>[...]</p>																																												
<p><b>4.8 Effets indésirables</b> [...]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Classes de systèmes d'organes MedDRA</th> <th rowspan="2">Effets indésirables</th> <th colspan="3">Fréquence</th> </tr> <tr> <th>Exforge</th> <th>Amlodipine</th> <th>Valsartan</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Infections et infestations</td> <td>Rhinopharyngite</td> <td>Fréquent</td> <td>--</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Grippe</td> <td>Fréquent</td> <td>--</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Affections hématologiques</td> <td>Diminution de l'hémoglobine et de</td> <td>--</td> <td>--</td> <td>Fréquence indéterminée</td> </tr> </tbody> </table>	Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence			Exforge	Amlodipine	Valsartan	Infections et infestations	Rhinopharyngite	Fréquent	--	--	Grippe	Fréquent	--	--	Affections hématologiques	Diminution de l'hémoglobine et de	--	--	Fréquence indéterminée	<p><b>4.8 Effets indésirables</b> [...]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Classes de systèmes d'organes MedDRA</th> <th rowspan="2">Effets indésirables</th> <th colspan="3">Fréquence</th> </tr> <tr> <th>Exforge</th> <th>Amlodipine</th> <th>Valsartan</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Infections et infestations</td> <td>Rhinopharyngite</td> <td>Fréquent</td> <td>--</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Grippe</td> <td>Fréquent</td> <td>--</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Affections hématologiques</td> <td>Diminution de l'hémoglobine et de</td> <td>--</td> <td>--</td> <td>Fréquence indéterminée</td> </tr> </tbody> </table>	Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence			Exforge	Amlodipine	Valsartan	Infections et infestations	Rhinopharyngite	Fréquent	--	--	Grippe	Fréquent	--	--	Affections hématologiques	Diminution de l'hémoglobine et de	--	--	Fréquence indéterminée
Classes de systèmes d'organes MedDRA			Effets indésirables	Fréquence																																									
	Exforge	Amlodipine		Valsartan																																									
Infections et infestations	Rhinopharyngite	Fréquent	--	--																																									
	Grippe	Fréquent	--	--																																									
Affections hématologiques	Diminution de l'hémoglobine et de	--	--	Fréquence indéterminée																																									
Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence																																											
		Exforge	Amlodipine	Valsartan																																									
Infections et infestations	Rhinopharyngite	Fréquent	--	--																																									
	Grippe	Fréquent	--	--																																									
Affections hématologiques	Diminution de l'hémoglobine et de	--	--	Fréquence indéterminée																																									

<b>et du système lymphatique</b>	l'hématocrite			
	Leucopénie	--	Très rare	--
	Neutropénie	--	--	Fréquence indéterminée
	Thrombopénie, parfois avec purpura	--	Très rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections du système immunitaire</b>	Hypersensibilité	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Anoréxie	Peu fréquent	--	--
	Hypercalcémie	Peu fréquent	--	--
	Hyperglycémie	--	Très rare	--
	Hyperlipidémie	Peu fréquent	--	--
	Hyperuricémie	Peu fréquent	--	--
	Hypokaliémie	Fréquent	--	--
	Hyponatrémie	Peu fréquent	--	--
<b>Affections psychiatriques</b>	Dépression	--	Peu fréquent	--
	Anxiété	Rare	--	--
	Insomnie/troubles du sommeil	--	Peu fréquent	--
	Troubles de l'humeur	--	Peu fréquent	--
	Confusion	--	Rare	--
<b>Affections du système nerveux</b>	Troubles de la coordination	Peu fréquent	--	--
	Sensations vertigineuses	Peu fréquent	Fréquent	--
	Sensations vertigineuses orthostatiques	Peu fréquent	--	--
	Dysgeusie	--	Peu fréquent	--
	Syndrome extra-pyramidal	--	Fréquence indéterminée	--
	Maux de tête	Fréquent	Fréquent	--
	Hypertonie	--	Très rare	--
	Paresthésies	Peu fréquent	Peu fréquent	--
	Neuropathie périphérique, neuropathie	--	Très rare	--
	<b>et du système lymphatique</b>	l'hématocrite diminués		
	Leucopénie	--	Très rare	--
	Neutropénie	--	--	Fréquence indéterminée
	Thrombopénie, parfois avec purpura	--	Très rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections du système immunitaire</b>	Hypersensibilité	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Anoréxie	Peu fréquent	--	--
	Hypercalcémie	Peu fréquent	--	--
	Hyperglycémie	--	Très rare	--
	Hyperlipidémie	Peu fréquent	--	--
	Hyperuricémie	Peu fréquent	--	--
	Hypokaliémie	Fréquent	--	--
	Hyponatrémie	Peu fréquent	--	--
<b>Affections psychiatriques</b>	Dépression	--	Peu fréquent	--
	Anxiété	Rare	--	--
	Insomnie/troubles du sommeil	--	Peu fréquent	--
	Troubles de l'humeur	--	Peu fréquent	--
	Confusion	--	Rare	--
<b>Affections du système nerveux</b>	Troubles de la coordination	Peu fréquent	--	--
	Sensations vertigineuses	Peu fréquent	Fréquent	--
	Sensations vertigineuses orthostatiques	Peu fréquent	--	--
	Dysgeusie	--	Peu fréquent	--
	Syndrome extra-pyramidal	--	Fréquence indéterminée	--
	Maux de tête	Fréquent	Fréquent	--
	Hypertonie	--	Très rare	--
	Paresthésies	Peu fréquent	Peu fréquent	--

	Somnolence	Peu fréquent	Fréquent	--		Neuropathie périphérique, neuropathie	--	Très rare	--
	Syncope	--	Peu fréquent	--		Somnolence	Peu fréquent	Fréquent	--
	Tremblements	--	Peu fréquent	--		Syncope	--	Peu fréquent	--
	Hypoesthésie	--	Peu fréquent	--		Tremblements	--	Peu fréquent	--
<b>Affections oculaires</b>	Troubles visuels	Rare	Peu fréquent	--		Hypoesthésie	--	Peu fréquent	--
	Baisse de la vision	Peu fréquent	Peu fréquent	--	<b>Affections oculaires</b>	Troubles visuels	Rare	Peu fréquent	--
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	Acouphènes	Rare	Peu fréquent	--		Baisse de la vision	Peu fréquent	Peu fréquent	--
	Vertiges	Peu fréquent	--	Peu fréquent	<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	Acouphènes	Rare	Peu fréquent	--
<b>Affections cardiaques</b>	Palpitations	Peu fréquent	Fréquent	--		Vertiges	Peu fréquent	--	Peu fréquent
	Syncope	Rare	--	--	<b>Affections cardiaques</b>	Palpitations	Peu fréquent	Fréquent	--
	Tachycardie	Peu fréquent	--	--		Syncope	Rare	--	--
	Arythmie (notamment bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	--	Très rare	--		Tachycardie	Peu fréquent	--	--
	Infartus du myocarde	--	Très rare	--		Arythmie (notamment bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	--	Très rare	--
<b>Affections vasculaires</b>	Bouffées vasomotrices	--	Fréquent	--		Infartus du myocarde	--	Très rare	--
	Hypotension	Rare	Peu fréquent	--	<b>Affections vasculaires</b>	Bouffées vasomotrices	--	Fréquent	--
	Hypotension orthostatique	Peu fréquent	--	--		Hypotension	Rare	Peu fréquent	--
	Vascularite	--	Très rare	Fréquence indéterminée		Hypotension orthostatique	Peu fréquent	--	--
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Toux	Peu fréquent	Très rare	Peu fréquent		Vascularite	--	Très rare	Fréquence indéterminée
	Dyspnée	--	Peu fréquent	--	<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Toux	Peu fréquent	Très rare	Peu fréquent
	Douleur pharyngolaryngée	Peu fréquent	--	--		Dyspnée	--	Peu fréquent	--
	Rhinite	--	Peu fréquent	--		Douleur pharyngolaryngée	Peu fréquent	--	--
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Gêne abdominales, douleurs abdominales hautes	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent		Rhinite	--	Peu fréquent	--
	Modifications du transit intestinal	--	Peu fréquent	--					

	Constipation	Peu fréquent	--	--
	Diarrhées	Peu fréquent	Peu fréquent	--
	Sécheresse buccale	Peu fréquent	Peu fréquent	--
	Dyspepsie	--	Peu fréquent	--
	Gastrite	--	Très rare	--
	Hyperplasie gingivale	--	Très rare	--
	Nausées	Peu fréquent	Fréquent	--
	Pancréatite	--	Très rare	--
	Vomissements	--	Peu fréquent	--
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Élévation des enzymes hépatiques, incluant hyperbilirubinémie	--	Très rare*	Fréquence indéterminée
	Hépatite	--	Très rare	--
	Cholestase intrahépatique, ictère	--	Très rare	--
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Alopécie	--	Peu fréquent	--
	Angioœdème	--	Très rare	Fréquence indéterminée
	Erythème	Peu fréquent	--	--
	Erythème polymorphe	--	Très rare	--
	Exanthème	Rare	Peu fréquent	--
	Hyperhidrose	Rare	Peu fréquent	--
	Réactions de photosensibilité	--	Peu fréquent	--
	Prurit	Rare	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
	Purpura	--	Peu fréquent	--
	Rash cutané	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
	Décoloration de la peau	--	Peu fréquent	--
Urticaire et autres formes d'éruption	--	Très rare	--	
Dermatite exfoliatrice	--	Très rare	--	
Syndrome de	--	Très rare	--	
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Gêne abdominales, douleurs abdominales hautes	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
	Modifications du transit intestinal	--	Peu fréquent	--
	Constipation	Peu fréquent	--	--
	Diarrhées	Peu fréquent	Peu fréquent	--
	Sécheresse buccale	Peu fréquent	Peu fréquent	--
	Dyspepsie	--	Peu fréquent	--
	Gastrite	--	Très rare	--
	Hyperplasie gingivale	--	Très rare	--
	Nausées	Peu fréquent	Fréquent	--
	Pancréatite	--	Très rare	--
	Vomissements	--	Peu fréquent	--
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Test de la fonction hépatique anormal Élévation des enzymes hépatiques, incluant hyperbilirubinémie une augmentation du taux sanguin de bilirubine	--	Très rare*	Fréquence indéterminée
	Hépatite	--	Très rare	--
	Cholestase intrahépatique, ictère	--	Très rare	--
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Alopécie	--	Peu fréquent	--
	Angioœdème	--	Très rare	Fréquence indéterminée
	<b>Dermatose bulleuse</b>	--	--	Fréquence indéterminée
	Erythème	Peu fréquent	--	--
	Erythème polymorphe	--	Très rare	--
	Exanthème	Rare	Peu fréquent	--
	Hyperhidrose	Rare	Peu fréquent	--
	Réactions de	--	Peu fréquent	--

	Stevens-Johnson								
	Œdème de Quincke	--	Très rare	--					
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Arthralgie	Peu fréquent	Peu fréquent	--					
	Douleur dorsale	Peu fréquent	Peu fréquent	--					
	Gonflement articulaire	Peu fréquent	--	--					
	Spasmes musculaires	Rare	Peu fréquent	--					
	Myalgie	--	Peu fréquent	Fréquence indéterminée					
	Gonflement des chevilles	--	Fréquent	--					
	Sensation de lourdeur	Rare	--	--					
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Elévation de la créatininémie	--	--	Fréquence indéterminée					
	Troubles de la miction	--	Peu fréquent	--					
	Nycturie	--	Peu fréquent	--					
	Pollakiurie	Rare	Peu fréquent	--					
	Polyurie	Rare	--	--					
	Insuffisance rénale et altération de la fonction rénale	--	--	Fréquence indéterminée					
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Impuissance	--	Peu fréquent	--					
	Dysfonctionnement érectile	Rare	--	--					
	Gynécomastie	--	Peu fréquent	--					
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Asthénie	Fréquent	Peu fréquent	--					
	Gêne, malaise	--	Peu fréquent	--					
	Fatigue	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent					
	Œdème facial	Fréquent	--	--					
	Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur	Fréquent	--	--					
	Douleur thoracique non cardiaque	--	Peu fréquent	--					
	Œdèmes	Fréquent	Fréquent	--					
	Œdèmes	Fréquent	--	--					
	photosensibilité								
	Prurit	Rare	Peu fréquent	Fréquence indéterminée					
	Purpura	--	Peu fréquent	--					
	Rash cutané	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée					
	Décoloration de la peau	--	Peu fréquent	--					
	Urticaire et autres formes d'éruption	--	Très rare	--					
	Dermatite exfoliatrice	--	Très rare	--					
	Syndrome de Stevens-Johnson	--	Très rare	--					
	Œdème de Quincke	--	Très rare	--					
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Arthralgie	Peu fréquent	Peu fréquent	--					
	Douleur dorsale	Peu fréquent	Peu fréquent	--					
	Gonflement articulaire	Peu fréquent	--	--					
	Spasmes musculaires	Rare	Peu fréquent	--					
	Myalgie	--	Peu fréquent	Fréquence indéterminée					
	Gonflement des chevilles	--	Fréquent	--					
	Sensation de lourdeur	Rare	--	--					
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Elévation de la créatininémie	--	--	Fréquence indéterminée					
	Augmentation du taux sanguin de créatinine	--	--	Fréquence indéterminée					
	Troubles de la miction	--	Peu fréquent	--					
	Nycturie	--	Peu fréquent	--					
	Pollakiurie	Rare	Peu fréquent	--					
	Polyurie	Rare	--	--					
	Insuffisance rénale et altération de la fonction rénale	--	--	Fréquence indéterminée					
<b>Affections des organes de reproduction et</b>	Impuissance	--	Peu fréquent	--					
	Dysfonctionnement érectile	Rare	--	--					

	périphériques			
	Douleur	--	Peu fréquent	--
	Œdème avec signe positif du godet	Fréquent	--	--
<b>Investigations</b>	Hyperkaliémie	--	--	Fréquence indéterminée
	Prise de poids	--	Peu fréquent	--
	Perte de poids	--	Peu fréquent	--

[...]

<b>du sein</b>	Gynécomastie	--	Peu fréquent	--
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Asthénie	Fréquent	Peu fréquent	--
	Gêne, malaise	--	Peu fréquent	--
	Fatigue	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
	Œdème facial	Fréquent	--	--
	Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur	Fréquent	--	--
	Douleur thoracique non cardiaque	--	Peu fréquent	--
	Œdèmes	Fréquent	Fréquent	--
	Œdèmes périphériques	Fréquent	--	--
	Douleur	--	Peu fréquent	--
	Œdème avec signe positif du godet	Fréquent	--	--
<b>Investigations</b>	Hyperkaliémie	--	--	Fréquence indéterminée
	Augmentation du taux sanguin de potassium	--	--	Fréquence indéterminée
	Prise de poids	--	Peu fréquent	--
	Perte de poids	--	Peu fréquent	--

[...]

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

[...]

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

[...]

Valsartan

[...]

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

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

[...]

Valsartan

[...]

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

Autre : double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

L'utilisation de l'association d'un IEC avec un ARA II a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

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

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

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

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