

Notice : information de l'utilisateur

Exforge 5 mg/80 mg comprimés pelliculés amlodipine/valsartan

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Exforge et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Exforge
3. Comment prendre Exforge
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Exforge
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Exforge et dans quel cas est-il utilisé ?

Les comprimés d'Exforge contiennent deux substances appelées amlodipine et valsartan. Ces deux substances contribuent au contrôle de la tension artérielle lorsque celle-ci est trop élevée.

- L'amlodipine appartient à un groupe de substances appelées « inhibiteurs calciques ». L'amlodipine empêche le calcium de traverser la paroi des vaisseaux sanguins, ce qui empêche les vaisseaux sanguins de se rétrécir.
- Le valsartan appartient à un groupe de substances appelées « antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ». L'angiotensine II est produite par le corps et elle provoque le rétrécissement des vaisseaux sanguins, avec pour conséquence une augmentation de la tension artérielle. Le valsartan agit en bloquant l'effet de l'angiotensine II.

Cela signifie que ces deux substances contribuent à empêcher le rétrécissement des vaisseaux sanguins. De ce fait, les vaisseaux sanguins se relâchent et la tension artérielle diminue.

Exforge est utilisé pour traiter la tension artérielle élevée (hypertension) chez les patients adultes dont la tension artérielle n'est pas suffisamment contrôlée soit par l'amlodipine soit par le valsartan, chacun administré seul.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Exforge ?

Ne prenez jamais Exforge

- si vous êtes allergique à l'amlodipine ou à tout autre inhibiteur calcique. Ceci peut entraîner des démangeaisons, une rougeur de la peau ou des difficultés à respirer.
- si vous êtes allergique au valsartan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez que vous êtes peut-être allergique, parlez-en à votre médecin avant de prendre Exforge.
- si vous avez de graves problèmes hépatiques ou des problèmes biliaires tels que cirrhose biliaire ou cholestase.
- si vous avez de graves problèmes rénaux ou si vous êtes sous dialyse.

- si vous êtes enceinte de plus de 3 mois. (Il est également préférable d'éviter Exforge en début de grossesse, voir rubrique Grossesse).
- si vous présentez une baisse sévère de la pression artérielle (hypotension).
- si vous présentez un rétrécissement de la valve aortique (sténose aortique) ou un choc cardiogénique (une affection dans laquelle votre cœur est incapable d'apporter suffisamment de sang à l'organisme).
- si vous souffrez d'une insuffisance cardiaque après une crise cardiaque.
- si vous avez du diabète ou une insuffisance rénale et que vous êtes traité(e) par un médicament contenant d'aliskiren pour diminuer la pression artérielle.

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus, ne prenez pas Exforge et parlez-en à votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Exforge :

- si vous êtes malade (vomissements ou diarrhée).
- si vous avez des problèmes hépatiques ou rénaux.
- si vous avez eu une greffe de rein ou si vous êtes informés que vous avez un rétrécissement des artères rénales.
- si vous avez une affection touchant les glandes rénales qui s'appelle « hyperaldostéronisme primaire ».
- si vous avez eu une insuffisance cardiaque ou si vous avez présenté une crise cardiaque. Suivez attentivement les instructions de votre médecin pour la dose initiale. Votre médecin peut aussi vérifier votre fonction rénale.
- si votre médecin vous a informé que vous avez un rétrécissement des valves du cœur (appelé « sténose aortique ou mitrale ») ou que l'épaisseur de votre muscle cardiaque est augmentée de manière anormale (ce que l'on appelle une « cardiomyopathie hypertrophique obstructive »).
- si vous avez présenté des gonflements, en particulier du visage et de la gorge, lors de la prise d'autres médicaments (y compris les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine). Si ces symptômes surviennent, arrêtez de prendre Exforge et contactez votre médecin immédiatement. Vous ne devez jamais reprendre Exforge.
- si vous prenez l'un des médicaments suivants pour traiter une hypertension :
 - un « inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) » (par exemple énalapril, lisinopril, ramipril), en particulier si vous avez des problèmes rénaux dus à un diabète.
 - aliskiren.

Votre médecin pourra surveiller régulièrement le fonctionnement de vos reins, votre pression artérielle, et le taux des électrolytes (par ex. du potassium) dans votre sang.

Voir aussi les informations dans la rubrique « Ne prenez jamais Exforge ».

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus, veuillez-en parler à votre médecin avant de prendre Exforge.

Enfants et adolescents

L'utilisation d'Exforge n'est pas recommandée chez l'enfant et chez l'adolescent (âgés de moins de 18 ans).

Autres médicaments et Exforge

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Votre médecin pourrait avoir besoin de modifier la dose de vos médicaments et/ou prendre d'autres précautions. Il se peut, dans certains cas, que vous deviez arrêter l'un de ces médicaments. Cela concerne particulièrement les médicaments énumérés ci-dessous :

- inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou aliskiren (voir aussi les informations dans les rubriques « Ne prenez jamais Exforge » et « Avertissements et précautions ») ;
- diurétiques (un type de médicament qui augmente la quantité d'urine que vous produisez) ;
- lithium (un médicament utilisé pour traiter certains types de dépression) ;

- diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts du sel contenant du potassium et autres substances susceptibles d'augmenter les taux de potassium ;
- certains types d'antidouleurs appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2). Votre médecin peut également vérifier votre fonction rénale ;
- médicaments anticonvulsivants (ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone) ;
- extrait de millepertuis ;
- trinitrine/nitroglycérine et autres nitrates ou autres substances appelées « vasodilatateurs » ;
- médicaments utilisés dans le HIV/SIDA (ex. ritonavir, indinavir, nelfinavir) ;
- médicaments utilisés pour traiter des mycoses (ex. kétoconazole, itraconazole) ;
- médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (tels que rifampicine, érythromycine, clarithromycine, talithromycine) ;
- vérapamil, diltiazem (médicaments à visée cardiologique) ;
- simvastatine (médicament utilisé pour contrôler des taux élevés de cholestérol) ;
- dantrolène (perfusion pour traiter des anomalies graves de température corporelle) ;
- médicaments utilisés en prévention du rejet de greffe (ciclosporine).

Exforge avec des aliments et boissons

Le pamplemousse et le jus de pamplemousse ne doivent pas être consommés par les personnes recevant Exforge. Ceci est dû au fait que le pamplemousse et le jus de pamplemousse peuvent conduire à une augmentation des taux sanguins de la substance active amlodipine, pouvant induire une augmentation imprévue de l'effet hypotenseur d'Exforge.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou prévoyez d'être) enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Exforge avant de débiter une grossesse ou dès que vous savez que vous êtes enceinte et vous recommandera de prendre un autre médicament à la place d'Exforge. Exforge est déconseillé en début de grossesse (3 premiers mois), et il ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car il peut entraîner de graves problèmes de santé chez l'enfant à naître s'il est pris après le troisième mois de grossesse.

Allaitement

Prévenez votre médecin si vous allaitez ou si vous êtes sur le point de débiter l'allaitement. Exforge n'est pas recommandé pour les mères qui allaitent, et votre médecin peut choisir un autre traitement pour vous si vous souhaitez allaiter, en particulier si votre enfant est un nouveau-né, ou s'il est né prématurément.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament peut provoquer des étourdissements. Cela peut affecter votre concentration. Ainsi, si vous n'êtes pas sûr de la manière dont vous réagirez au traitement par ce médicament, ne conduisez pas, n'utilisez pas de machines ou n'exercez pas toute autre activité qui nécessite une concentration.

3. Comment prendre Exforge

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute. Cela vous aidera à obtenir les meilleurs résultats possibles et à diminuer le risque d'effets indésirables.

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

- Il est préférable de prendre votre médicament tous les jours à la même heure.
- Avaler les comprimés avec un verre d'eau.

- Vous pouvez prendre Exforge au cours ou en dehors des repas. Ne prenez pas Exforge avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse.

Selon la manière dont vous allez réagir au traitement, votre médecin pourra vous proposer une dose plus forte ou plus faible.

Ne pas dépasser la dose prescrite.

Exforge et les patients âgés (âgés de 65 ans et plus)

Votre médecin doit prendre des précautions lorsqu'il augmente votre dose.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous avez pris plus d'Exforge que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de comprimés d'Exforge, ou si quelqu'un d'autre que vous a pris vos comprimés, consultez un médecin immédiatement.

Si vous oubliez de prendre Exforge

Si vous oubliez de prendre ce médicament, prenez-le dès que vous vous en rendez compte. Puis prenez la dose suivante au moment habituel. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, sautez la dose que vous avez oubliée. Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Exforge

L'arrêt de votre traitement avec Exforge peut induire une aggravation de votre maladie. N'arrêtez pas de prendre votre médicament sauf si votre médecin vous le demande.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves et demandent une attention médicale immédiate :

Quelques patients ont présenté les effets indésirables graves suivants (*pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000*). **Si vous présentez l'un de ces effets, prévenez immédiatement votre médecin :**

Réaction allergique avec des symptômes tels que éruption, démangeaisons, gonflement du visage ou des lèvres ou de la langue, difficulté à respirer, tension artérielle basse (impression de s'évanouir, sensation de tête vide).

Autres effets indésirables possibles d'Exforge :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : grippe ; nez bouché, mal de gorge et gêne pour avaler ; maux de tête ; gonflement des bras, des mains, des jambes, des chevilles ou des pieds ; fatigue ; asthénie (faiblesse) ; rougeur et sensation de chaleur du visage et/ou du cou.

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : sensations vertigineuses ; nausées et douleur abdominale ; sécheresse de la bouche ; somnolence, picotements ou engourdissement des mains ou des pieds ; vertige ; accélération des battements du cœur, y compris palpitations ; sensations vertigineuses au passage en position debout ; toux ; diarrhée ; constipation ; éruption cutanée, rougeur de la peau ; gonflement des articulations, mal de dos ; douleurs articulaires.

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) : sensation d'anxiété ; bourdonnements dans les oreilles (acouphènes) ; évanouissement ; envies d'uriner plus fréquentes que la normale ou impression de plus grande urgence à uriner ; impossibilité d'avoir ou de maintenir une érection ; sensation de lourdeur ; tension artérielle basse avec des symptômes tels que sensations vertigineuses, sensation de

tête vide ; transpiration excessive ; éruption cutanée sur tout le corps ; démangeaisons ; spasmes musculaires.

Si vous présentez un de ces effets sous une forme sévère, veuillez-en informer votre médecin.

Effets indésirables rapportés avec l'amlodipine seule ou le valsartan seul et qui sont soit non-observés avec Exforge soit observés plus fréquemment qu'avec Exforge :

Amlodipine

Consultez votre médecin immédiatement si vous présentez l'un des effets indésirables suivants, sévères et très rares après la prise de ce médicament :

- Respiration sifflante soudaine, douleur thoracique, essoufflement ou difficultés respiratoires.
- Gonflement des paupières, du visage ou des lèvres.
- Gonflement de la langue et de la gorge entraînant de grandes difficultés respiratoires.
- Réactions cutanées sévères, notamment éruption cutanée intense, urticaire, rougeur de la peau sur l'ensemble du corps, démangeaisons sévères, apparition de vésicules, desquamation et gonflement de la peau, inflammation des muqueuses (syndrome de Stevens-Johnson) ou autres réactions allergiques.
- Crise cardiaque, battements cardiaques anormaux.
- Inflammation du pancréas pouvant entraîner une douleur abdominale et dorsale sévère accompagnée d'un très grand malaise.

Les effets indésirables suivants ont été observés. Si l'un de ces effets devient gênant ou s'il dure plus d'une semaine, vous devez contacter votre médecin.

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : Sensations vertigineuses, somnolence ; palpitations (conscience de vos battements cardiaques) ; bouffées vasomotrices, gonflement des chevilles (œdème) ; douleur abdominale, mal au cœur (nausées).

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : Changement de l'humeur, anxiété, dépression, insomnie, tremblements, anomalies du goût, évanouissements, perte de la sensation de douleur ; troubles visuels, baisse de la vision, tintements dans les oreilles ; diminution de la pression artérielle ; éternuements et écoulement nasal provoqués par une inflammation de la muqueuse du nez (rhinite) ; indigestion, vomissements (nausées) ; chute des cheveux, augmentation de la transpiration, démangeaisons cutanées, changement de coloration de la peau ; difficultés pour uriner, augmentation des envies d'uriner la nuit, augmentation du nombre de mictions ; incapacité à obtenir une érection, gêne ou augmentation des seins chez l'homme, douleur, malaise, douleurs musculaires, crampes musculaires ; augmentation ou diminution du poids.

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) : Confusion.

Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) : Diminution du nombre des globules blancs, diminution des plaquettes sanguines pouvant entraîner une formation anormale d'hématomes ou des saignements fréquents (lésions des globules rouges) ; augmentation du sucre dans le sang (hyperglycémie) ; gonflement des gencives, ballonnement abdominal (gastrite) ; anomalies de la fonction hépatique, inflammation du foie (hépatite), jaunissement de la peau (ictère), élévation des enzymes hépatiques pouvant avoir un effet sur certaines analyses médicales ; augmentation de la tension musculaire ; inflammation des vaisseaux sanguins, souvent accompagnée d'une éruption cutanée, sensibilité à la lumière ; troubles associant une rigidité, des tremblements et/ou troubles du mouvement.

Valsartan

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : Diminution des globules rouges, fièvre, angine ou lésions dans la bouche dues à des infections ; apparition spontanée de saignements ou de bleus ; taux élevé de potassium dans le sang ; résultats anormaux des tests hépatiques ; diminution de la fonction rénale et fonction rénale fortement diminuée ; gonflement principalement du visage et de la gorge ; douleurs musculaires ; éruptions cutanées, boutons rouge-violacés ; fièvre ; démangeaisons ; réaction allergique.

Si vous présentez l'un de ces effets, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement [via le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Exforge

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette thermoformée.

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

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

N'utilisez pas Exforge si l'emballage est endommagé ou présente des signes de dégradation.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Exforge

- Les substances actives d'Exforge sont l'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) et le valsartan. Chaque comprimé contient 5 mg d'amlodipine et 80 mg de valsartan.
- Les autres composants sont la cellulose microcristalline ; la crospovidone type A ; la silice colloïdale anhydre ; le stéarate de magnésium ; l'hypromellose ; le macrogol 4000 ; le talc ; le dioxyde de titane (E171) ; l'oxyde de fer jaune (E172).

Qu'est-ce que Exforge et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés d'Exforge 5 mg/80 mg sont ronds et de couleur jaune foncé, portant l'inscription « NVR » sur une face et « NV » sur l'autre face.

Exforge est présenté dans des emballages contenant 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 ou 280 comprimés ainsi qu'en conditionnements multiples comprenant 4 boîtes, contenant chacune 70 comprimés, ou 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés. Toutes les boîtes sont disponibles avec des plaquettes thermoformées standards ; les boîtes de 56, 98 et 280 comprimés sont en plus disponibles avec des plaquettes thermoformées prédécoupées pour délivrance à l'unité. Toutes les présentations peuvent ne pas être disponibles dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 976 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

Notice : information de l'utilisateur

Exforge 5 mg/160 mg comprimés pelliculés amlodipine/valsartan

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Exforge et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Exforge
3. Comment prendre Exforge
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Exforge
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Exforge et dans quel cas est-il utilisé ?

Les comprimés d'Exforge contiennent deux substances appelées amlodipine et valsartan. Ces deux substances contribuent au contrôle de la tension artérielle lorsque celle-ci est trop élevée.

- L'amlodipine appartient à un groupe de substances appelées « inhibiteurs calciques ». L'amlodipine empêche le calcium de traverser la paroi des vaisseaux sanguins, ce qui empêche les vaisseaux sanguins de se rétrécir.
- Le valsartan appartient à un groupe de substances appelées « antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ». L'angiotensine II est produite par le corps et elle provoque le rétrécissement des vaisseaux sanguins, avec pour conséquence une augmentation de la tension artérielle. Le valsartan agit en bloquant l'effet de l'angiotensine II.

Cela signifie que ces deux substances contribuent à empêcher le rétrécissement des vaisseaux sanguins. De ce fait, les vaisseaux sanguins se relâchent et la tension artérielle diminue.

Exforge est utilisé pour traiter la tension artérielle élevée (hypertension) chez les patients adultes dont la tension artérielle n'est pas suffisamment contrôlée soit par l'amlodipine soit par le valsartan, chacun administré seul.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Exforge ?

Ne prenez jamais Exforge

- si vous êtes allergique à l'amlodipine ou à tout autre inhibiteur calcique. Ceci peut entraîner des démangeaisons, une rougeur de la peau ou des difficultés à respirer.
- si vous êtes allergique au valsartan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez que vous êtes peut-être allergique, parlez-en à votre médecin avant de prendre Exforge.
- si vous avez de graves problèmes hépatiques ou des problèmes biliaires tels que cirrhose biliaire ou cholestase.
- si vous avez de graves problèmes rénaux ou si vous êtes sous dialyse.

- si vous êtes enceinte de plus de 3 mois. (Il est également préférable d'éviter Exforge en début de grossesse, voir rubrique Grossesse).
- si vous présentez une baisse sévère de la pression artérielle (hypotension).
- si vous présentez un rétrécissement de la valve aortique (sténose aortique) ou un choc cardiogénique (une affection dans laquelle votre cœur est incapable d'apporter suffisamment de sang à l'organisme).
- si vous souffrez d'une insuffisance cardiaque après une crise cardiaque.
- si vous avez du diabète ou une insuffisance rénale et que vous êtes traité(e) par un médicament contenant d'aliskiren pour diminuer la pression artérielle.

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus, ne prenez pas Exforge et parlez-en à votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Exforge :

- si vous êtes malade (vomissements ou diarrhée).
- si vous avez des problèmes hépatiques ou rénaux.
- si vous avez eu une greffe de rein ou si vous êtes informés que vous avez un rétrécissement des artères rénales.
- si vous avez une affection touchant les glandes rénales qui s'appelle « hyperaldostéronisme primaire ».
- si vous avez eu une insuffisance cardiaque ou si vous avez présenté une crise cardiaque. Suivez attentivement les instructions de votre médecin pour la dose initiale. Votre médecin peut aussi vérifier votre fonction rénale.
- si votre médecin vous a informé que vous avez un rétrécissement des valves du cœur (appelé « sténose aortique ou mitrale ») ou que l'épaisseur de votre muscle cardiaque est augmentée de manière anormale (ce que l'on appelle une « cardiomyopathie hypertrophique obstructive »).
- si vous avez présenté des gonflements, en particulier du visage et de la gorge, lors de la prise d'autres médicaments (y compris les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine). Si ces symptômes surviennent, arrêtez de prendre Exforge et contactez votre médecin immédiatement. Vous ne devez jamais reprendre Exforge.
- si vous prenez l'un des médicaments suivants pour traiter une hypertension :
 - un « inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) » (par exemple énalapril, lisinopril, ramipril), en particulier si vous avez des problèmes rénaux dus à un diabète.
 - aliskiren.

Votre médecin pourra surveiller régulièrement le fonctionnement de vos reins, votre pression artérielle, et le taux des électrolytes (par ex. du potassium) dans votre sang.

Voir aussi les informations dans la rubrique « Ne prenez jamais Exforge ».

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus, veuillez-en parler à votre médecin avant de prendre Exforge.

Enfants et adolescents

L'utilisation d'Exforge n'est pas recommandée chez l'enfant et chez l'adolescent (âgés de moins de 18 ans).

Autres médicaments et Exforge

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Votre médecin pourrait avoir besoin de modifier la dose de vos médicaments et/ou prendre d'autres précautions. Il se peut, dans certains cas, que vous deviez arrêter l'un de ces médicaments. Cela concerne particulièrement les médicaments énumérés ci-dessous :

- inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou aliskiren (voir aussi les informations dans les rubriques « Ne prenez jamais Exforge » et « Avertissements et précautions ») ;
- diurétiques (un type de médicament qui augmente la quantité d'urine que vous produisez) ;
- lithium (un médicament utilisé pour traiter certains types de dépression) ;

- diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts du sel contenant du potassium et autres substances susceptibles d'augmenter les taux de potassium ;
- certains types d'antidouleurs appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2). Votre médecin peut également vérifier votre fonction rénale ;
- médicaments anticonvulsivants (ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone) ;
- extrait de millepertuis ;
- trinitrine/nitroglycérine et autres nitrates ou autres substances appelées « vasodilatateurs » ;
- médicaments utilisés dans le HIV/SIDA (ex. ritonavir, indinavir, nelfinavir) ;
- médicaments utilisés pour traiter des mycoses (ex. kétoconazole, itraconazole) ;
- médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (tels que rifampicine, érythromycine, clarithromycine, talithromycine) ;
- vérapamil, diltiazem (médicaments à visée cardiologique) ;
- simvastatine (médicament utilisé pour contrôler des taux élevés de cholestérol) ;
- dantrolène (perfusion pour traiter des anomalies graves de température corporelle) ;
- médicaments utilisés en prévention du rejet de greffe (ciclosporine).

Exforge avec des aliments et boissons

Le pamplemousse et le jus de pamplemousse ne doivent pas être consommés par les personnes recevant Exforge. Ceci est dû au fait que le pamplemousse et le jus de pamplemousse peuvent conduire à une augmentation des taux sanguins de la substance active amlodipine, pouvant induire une augmentation imprévue de l'effet hypotenseur d'Exforge.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou prévoyez d'être) enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Exforge avant de débiter une grossesse ou dès que vous savez que vous êtes enceinte et vous recommandera de prendre un autre médicament à la place d'Exforge. Exforge est déconseillé en début de grossesse (3 premiers mois), et il ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car il peut entraîner de graves problèmes de santé chez l'enfant à naître s'il est pris après le troisième mois de grossesse.

Allaitement

Prévenez votre médecin si vous allaitez ou si vous êtes sur le point de débiter l'allaitement. Exforge n'est pas recommandé pour les mères qui allaitent, et votre médecin peut choisir un autre traitement pour vous si vous souhaitez allaiter, en particulier si votre enfant est un nouveau-né, ou s'il est né prématurément.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament peut provoquer des étourdissements. Cela peut affecter votre concentration. Ainsi, si vous n'êtes pas sûr de la manière dont vous réagirez au traitement par ce médicament, ne conduisez pas, n'utilisez pas de machines ou n'exercez pas toute autre activité qui nécessite une concentration.

3. Comment prendre Exforge

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute. Cela vous aidera à obtenir les meilleurs résultats possibles et à diminuer le risque d'effets indésirables.

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

- Il est préférable de prendre votre médicament tous les jours à la même heure.
- Avaler les comprimés avec un verre d'eau.

- Vous pouvez prendre Exforge au cours ou en dehors des repas. Ne prenez pas Exforge avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse.

Selon la manière dont vous allez réagir au traitement, votre médecin pourra vous proposer une dose plus forte ou plus faible.

Ne pas dépasser la dose prescrite.

Exforge et les patients âgés (âgés de 65 ans et plus)

Votre médecin doit prendre des précautions lorsqu'il augmente votre dose.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous avez pris plus d'Exforge que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de comprimés d'Exforge, ou si quelqu'un d'autre que vous a pris vos comprimés, consultez un médecin immédiatement.

Si vous oubliez de prendre Exforge

Si vous oubliez de prendre ce médicament, prenez-le dès que vous vous en rendez compte. Puis prenez la dose suivante au moment habituel. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, sautez la dose que vous avez oubliée. Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Exforge

L'arrêt de votre traitement avec Exforge peut induire une aggravation de votre maladie. N'arrêtez pas de prendre votre médicament sauf si votre médecin vous le demande.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves et demandent une attention médicale immédiate :

Quelques patients ont présenté les effets indésirables graves suivants (*pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000*). **Si vous présentez l'un de ces effets, prévenez immédiatement votre médecin :**

Réaction allergique avec des symptômes tels que éruption, démangeaisons, gonflement du visage ou des lèvres ou de la langue, difficulté à respirer, tension artérielle basse (impression de s'évanouir, sensation de tête vide).

Autres effets indésirables possibles d'Exforge :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : grippe ; nez bouché, mal de gorge et gêne pour avaler ; maux de tête ; gonflement des bras, des mains, des jambes, des chevilles ou des pieds ; fatigue ; asthénie (faiblesse) ; rougeur et sensation de chaleur du visage et/ou du cou.

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : sensations vertigineuses ; nausées et douleur abdominale ; sécheresse de la bouche ; somnolence, picotements ou engourdissement des mains ou des pieds ; vertige ; accélération des battements du cœur, y compris palpitations ; sensations vertigineuses au passage en position debout ; toux ; diarrhée ; constipation ; éruption cutanée, rougeur de la peau ; gonflement des articulations, mal de dos ; douleurs articulaires.

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) : sensation d'anxiété ; bourdonnements dans les oreilles (acouphènes) ; évanouissement ; envies d'uriner plus fréquentes que la normale ou impression de plus grande urgence à uriner ; impossibilité d'avoir ou de maintenir une érection ; sensation de lourdeur ; tension artérielle basse avec des symptômes tels que sensations vertigineuses, sensation de

tête vide ; transpiration excessive ; éruption cutanée sur tout le corps ; démangeaisons ; spasmes musculaires.

Si vous présentez un de ces effets sous une forme sévère, veuillez-en informer votre médecin.

Effets indésirables rapportés avec l'amlodipine seule ou le valsartan seul et qui sont soit non-observés avec Exforge soit observés plus fréquemment qu'avec Exforge :

Amlodipine

Consultez votre médecin immédiatement si vous présentez l'un des effets indésirables suivants, sévères et très rares après la prise de ce médicament :

- Respiration sifflante soudaine, douleur thoracique, essoufflement ou difficultés respiratoires.
- Gonflement des paupières, du visage ou des lèvres.
- Gonflement de la langue et de la gorge entraînant de grandes difficultés respiratoires.
- Réactions cutanées sévères, notamment éruption cutanée intense, urticaire, rougeur de la peau sur l'ensemble du corps, démangeaisons sévères, apparition de vésicules, desquamation et gonflement de la peau, inflammation des muqueuses (syndrome de Stevens-Johnson) ou autres réactions allergiques.
- Crise cardiaque, battements cardiaques anormaux.
- Inflammation du pancréas pouvant entraîner une douleur abdominale et dorsale sévère accompagnée d'un très grand malaise.

Les effets indésirables suivants ont été observés. Si l'un de ces effets devient gênant ou s'il dure plus d'une semaine, vous devez contacter votre médecin.

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : Sensations vertigineuses, somnolence ; palpitations (conscience de vos battements cardiaques) ; bouffées vasomotrices, gonflement des chevilles (œdème) ; douleur abdominale, mal au cœur (nausées).

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : Changement de l'humeur, anxiété, dépression, insomnie, tremblements, anomalies du goût, évanouissements, perte de la sensation de douleur ; troubles visuels, baisse de la vision, tintements dans les oreilles ; diminution de la pression artérielle ; éternuements et écoulement nasal provoqués par une inflammation de la muqueuse du nez (rhinite) ; indigestion, vomissements (nausées) ; chute des cheveux, augmentation de la transpiration, démangeaisons cutanées, changement de coloration de la peau ; difficultés pour uriner, augmentation des envies d'uriner la nuit, augmentation du nombre de mictions ; incapacité à obtenir une érection, gêne ou augmentation des seins chez l'homme, douleur, malaise, douleurs musculaires, crampes musculaires ; augmentation ou diminution du poids.

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) : Confusion.

Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) : Diminution du nombre des globules blancs, diminution des plaquettes sanguines pouvant entraîner une formation anormale d'hématomes ou des saignements fréquents (lésions des globules rouges) ; augmentation du sucre dans le sang (hyperglycémie) ; gonflement des gencives, ballonnement abdominal (gastrite) ; anomalies de la fonction hépatique, inflammation du foie (hépatite), jaunissement de la peau (ictère), élévation des enzymes hépatiques pouvant avoir un effet sur certaines analyses médicales ; augmentation de la tension musculaire ; inflammation des vaisseaux sanguins, souvent accompagnée d'une éruption cutanée, sensibilité à la lumière ; troubles associant une rigidité, des tremblements et/ou troubles du mouvement.

Valsartan

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : Diminution des globules rouges, fièvre, angine ou lésions dans la bouche dues à des infections ; apparition spontanée de saignements ou de bleus ; taux élevé de potassium dans le sang ; résultats anormaux des tests hépatiques ; diminution de la fonction rénale et fonction rénale fortement diminuée ; gonflement principalement du visage et de la gorge ; douleurs musculaires ; éruptions cutanées, boutons rouge-violacés ; fièvre ; démangeaisons ; réaction allergique.

Si vous présentez l'un de ces effets, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement [via le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Exforge

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette thermoformée.

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

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

N'utilisez pas Exforge si l'emballage est endommagé ou présente des signes de dégradation.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Exforge

- Les substances actives d'Exforge sont l'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) et le valsartan. Chaque comprimé contient 5 mg d'amlodipine et 160 mg de valsartan.
- Les autres composants sont la cellulose microcristalline ; la crospovidone type A ; la silice colloïdale anhydre ; le stéarate de magnésium ; l'hypermellose ; le macrogol 4000 ; le talc ; le dioxyde de titane (E171) ; l'oxyde de fer jaune (E172).

Qu'est-ce que Exforge et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés d'Exforge 5 mg/160 mg sont ovales et de couleur jaune foncé, portant l'inscription « NVR » sur une face et « ECE » sur l'autre face.

Exforge est présenté dans des emballages contenant 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 ou 280 comprimés ainsi qu'en conditionnements multiples comprenant 4 boîtes, contenant chacune 70 comprimés, ou 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés. Toutes les boîtes sont disponibles avec des plaquettes thermoformées standards ; les boîtes de 56, 98 et 280 comprimés sont en plus disponibles avec des plaquettes thermoformées prédécoupées pour délivrance à l'unité. Toutes les présentations peuvent ne pas être disponibles dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 976 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

Notice : information de l'utilisateur

Exforge 10 mg/160 mg comprimés pelliculés amlodipine/valsartan

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Exforge et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Exforge
3. Comment prendre Exforge
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Exforge
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Exforge et dans quel cas est-il utilisé ?

Les comprimés d'Exforge contiennent deux substances appelées amlodipine et valsartan. Ces deux substances contribuent au contrôle de la tension artérielle lorsque celle-ci est trop élevée.

- L'amlodipine appartient à un groupe de substances appelées « inhibiteurs calciques ». L'amlodipine empêche le calcium de traverser la paroi des vaisseaux sanguins, ce qui empêche les vaisseaux sanguins de se rétrécir.
- Le valsartan appartient à un groupe de substances appelées « antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ». L'angiotensine II est produite par le corps et elle provoque le rétrécissement des vaisseaux sanguins, avec pour conséquence une augmentation de la tension artérielle. Le valsartan agit en bloquant l'effet de l'angiotensine II.

Cela signifie que ces deux substances contribuent à empêcher le rétrécissement des vaisseaux sanguins. De ce fait, les vaisseaux sanguins se relâchent et la tension artérielle diminue.

Exforge est utilisé pour traiter la tension artérielle élevée (hypertension) chez les patients adultes dont la tension artérielle n'est pas suffisamment contrôlée soit par l'amlodipine soit par le valsartan, chacun administré seul.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Exforge ?

Ne prenez jamais Exforge

- si vous êtes allergique à l'amlodipine ou à tout autre inhibiteur calcique. Ceci peut entraîner des démangeaisons, une rougeur de la peau ou des difficultés à respirer.
- si vous êtes allergique au valsartan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez que vous êtes peut-être allergique, parlez-en à votre médecin avant de prendre Exforge.
- si vous avez de graves problèmes hépatiques ou des problèmes biliaires tels que cirrhose biliaire ou cholestase.
- si vous avez de graves problèmes rénaux ou si vous êtes sous dialyse.

- si vous êtes enceinte de plus de 3 mois. (Il est également préférable d'éviter Exforge en début de grossesse, voir rubrique Grossesse).
- si vous présentez une baisse sévère de la pression artérielle (hypotension).
- si vous présentez un rétrécissement de la valve aortique (sténose aortique) ou un choc cardiogénique (une affection dans laquelle votre cœur est incapable d'apporter suffisamment de sang à l'organisme).
- si vous souffrez d'une insuffisance cardiaque après une crise cardiaque.
- si vous avez du diabète ou une insuffisance rénale et que vous êtes traité(e) par un médicament contenant d'aliskiren pour diminuer la pression artérielle.

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus, ne prenez pas Exforge et parlez-en à votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Exforge :

- si vous êtes malade (vomissements ou diarrhée).
- si vous avez des problèmes hépatiques ou rénaux.
- si vous avez eu une greffe de rein ou si vous êtes informés que vous avez un rétrécissement des artères rénales.
- si vous avez une affection touchant les glandes rénales qui s'appelle « hyperaldostéronisme primaire ».
- si vous avez eu une insuffisance cardiaque ou si vous avez présenté une crise cardiaque. Suivez attentivement les instructions de votre médecin pour la dose initiale. Votre médecin peut aussi vérifier votre fonction rénale.
- si votre médecin vous a informé que vous avez un rétrécissement des valves du cœur (appelé « sténose aortique ou mitrale ») ou que l'épaisseur de votre muscle cardiaque est augmentée de manière anormale (ce que l'on appelle une « cardiomyopathie hypertrophique obstructive »).
- si vous avez présenté des gonflements, en particulier du visage et de la gorge, lors de la prise d'autres médicaments (y compris les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine). Si ces symptômes surviennent, arrêtez de prendre Exforge et contactez votre médecin immédiatement. Vous ne devez jamais reprendre Exforge.
- si vous prenez l'un des médicaments suivants pour traiter une hypertension :
 - un « inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) » (par exemple énalapril, lisinopril, ramipril), en particulier si vous avez des problèmes rénaux dus à un diabète.
 - aliskiren.

Votre médecin pourra surveiller régulièrement le fonctionnement de vos reins, votre pression artérielle, et le taux des électrolytes (par ex. du potassium) dans votre sang.

Voir aussi les informations dans la rubrique « Ne prenez jamais Exforge ».

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus, veuillez-en parler à votre médecin avant de prendre Exforge.

Enfants et adolescents

L'utilisation d'Exforge n'est pas recommandée chez l'enfant et chez l'adolescent (âgés de moins de 18 ans).

Autres médicaments et Exforge

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Votre médecin pourrait avoir besoin de modifier la dose de vos médicaments et/ou prendre d'autres précautions. Il se peut, dans certains cas, que vous deviez arrêter l'un de ces médicaments. Cela concerne particulièrement les médicaments énumérés ci-dessous :

- inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou aliskiren (voir aussi les informations dans les rubriques « Ne prenez jamais Exforge » et « Avertissements et précautions ») ;
- diurétiques (un type de médicament qui augmente la quantité d'urine que vous produisez) ;

- lithium (un médicament utilisé pour traiter certains types de dépression) ;
- diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts du sel contenant du potassium et autres substances susceptibles d'augmenter les taux de potassium ;
- certains types d'antidouleurs appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2). Votre médecin peut également vérifier votre fonction rénale ;
- médicaments anticonvulsivants (ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone) ;
- extrait de millepertuis ;
- trinitrine/nitroglycérine et autres nitrates ou autres substances appelées « vasodilatateurs » ;
- médicaments utilisés dans le HIV/SIDA (ex. ritonavir, indinavir, nelfinavir) ;
- médicaments utilisés pour traiter des mycoses (ex. kétoconazole, itraconazole) ;
- médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (tels que rifampicine, érythromycine, clarithromycine, talithromycine) ;
- vérapamil, diltiazem (médicaments à visée cardiologique) ;
- simvastatine (médicament utilisé pour contrôler des taux élevés de cholestérol) ;
- dantrolène (perfusion pour traiter des anomalies graves de température corporelle) ;
- médicaments utilisés en prévention du rejet de greffe (ciclosporine).

Exforge avec des aliments et boissons

Le pamplemousse et le jus de pamplemousse ne doivent pas être consommés par les personnes recevant Exforge. Ceci est dû au fait que le pamplemousse et le jus de pamplemousse peuvent conduire à une augmentation des taux sanguins de la substance active amlodipine, pouvant induire une augmentation imprévue de l'effet hypotenseur d'Exforge.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou prévoyez d'être) enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Exforge avant de débiter une grossesse ou dès que vous savez que vous êtes enceinte et vous recommandera de prendre un autre médicament à la place d'Exforge. Exforge est déconseillé en début de grossesse (3 premiers mois), et il ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car il peut entraîner de graves problèmes de santé chez l'enfant à naître s'il est pris après le troisième mois de grossesse.

Allaitement

Prévenez votre médecin si vous allaitez ou si vous êtes sur le point de débiter l'allaitement. Exforge n'est pas recommandé pour les mères qui allaitent, et votre médecin peut choisir un autre traitement pour vous si vous souhaitez allaiter, en particulier si votre enfant est un nouveau-né, ou s'il est né prématurément.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament peut provoquer des étourdissements. Cela peut affecter votre concentration. Ainsi, si vous n'êtes pas sûr de la manière dont vous réagirez au traitement par ce médicament, ne conduisez pas, n'utilisez pas de machines ou n'exercez pas toute autre activité qui nécessite une concentration.

3. Comment prendre Exforge

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute. Cela vous aidera à obtenir les meilleurs résultats possibles et à diminuer le risque d'effets indésirables.

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

- Il est préférable de prendre votre médicament tous les jours à la même heure.

- Avaler les comprimés avec un verre d'eau.
- Vous pouvez prendre Exforge au cours ou en dehors des repas. Ne prenez pas Exforge avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse.

Selon la manière dont vous allez réagir au traitement, votre médecin pourra vous proposer une dose plus forte ou plus faible.

Ne pas dépasser la dose prescrite.

Exforge et les patients âgés (âgés de 65 ans et plus)

Votre médecin doit prendre des précautions lorsqu'il augmente votre dose.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous avez pris plus d'Exforge que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de comprimés d'Exforge, ou si quelqu'un d'autre que vous a pris vos comprimés, consultez un médecin immédiatement.

Si vous oubliez de prendre Exforge

Si vous oubliez de prendre ce médicament, prenez-le dès que vous vous en rendez compte. Puis prenez la dose suivante au moment habituel. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, sautez la dose que vous avez oubliée. Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Exforge

L'arrêt de votre traitement avec Exforge peut induire une aggravation de votre maladie. N'arrêtez pas de prendre votre médicament sauf si votre médecin vous le demande.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves et demandent une attention médicale immédiate :

Quelques patients ont présenté les effets indésirables graves suivants (*pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000*). **Si vous présentez l'un de ces effets, prévenez immédiatement votre médecin :**

Réaction allergique avec des symptômes tels que éruption, démangeaisons, gonflement du visage ou des lèvres ou de la langue, difficulté à respirer, tension artérielle basse (impression de s'évanouir, sensation de tête vide).

Autres effets indésirables possibles d'Exforge :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : grippe ; nez bouché, mal de gorge et gêne pour avaler ; maux de tête ; gonflement des bras, des mains, des jambes, des chevilles ou des pieds ; fatigue ; asthénie (faiblesse) ; rougeur et sensation de chaleur du visage et/ou du cou.

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : sensations vertigineuses ; nausées et douleur abdominale ; sécheresse de la bouche ; somnolence, picotements ou engourdissement des mains ou des pieds ; vertige ; accélération des battements du cœur, y compris palpitations ; sensations vertigineuses au passage en position debout ; toux ; diarrhée ; constipation ; éruption cutanée, rougeur de la peau ; gonflement des articulations, mal de dos ; douleurs articulaires.

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) : sensation d'anxiété ; bourdonnements dans les oreilles (acouphènes) ; évanouissement ; envies d'uriner plus fréquentes que la normale ou impression de plus grande urgence à uriner ; impossibilité d'avoir ou de maintenir une érection ; sensation de lourdeur ; tension artérielle basse avec des symptômes tels que sensations vertigineuses, sensation de

tête vide ; transpiration excessive ; éruption cutanée sur tout le corps ; démangeaisons ; spasmes musculaires.

Si vous présentez un de ces effets sous une forme sévère, veuillez-en informer votre médecin.

Effets indésirables rapportés avec l'amlodipine seule ou le valsartan seul et qui sont soit non-observés avec Exforge soit observés plus fréquemment qu'avec Exforge :

Amlodipine

Consultez votre médecin immédiatement si vous présentez l'un des effets indésirables suivants, sévères et très rares après la prise de ce médicament :

- Respiration sifflante soudaine, douleur thoracique, essoufflement ou difficultés respiratoires.
- Gonflement des paupières, du visage ou des lèvres.
- Gonflement de la langue et de la gorge entraînant de grandes difficultés respiratoires.
- Réactions cutanées sévères, notamment éruption cutanée intense, urticaire, rougeur de la peau sur l'ensemble du corps, démangeaisons sévères, apparition de vésicules, desquamation et gonflement de la peau, inflammation des muqueuses (syndrome de Stevens-Johnson) ou autres réactions allergiques.
- Crise cardiaque, battements cardiaques anormaux.
- Inflammation du pancréas pouvant entraîner une douleur abdominale et dorsale sévère accompagnée d'un très grand malaise.

Les effets indésirables suivants ont été observés. Si l'un de ces effets devient gênant ou s'il dure plus d'une semaine, vous devez contacter votre médecin.

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : Sensations vertigineuses, somnolence ; palpitations (conscience de vos battements cardiaques) ; bouffées vasomotrices, gonflement des chevilles (œdème) ; douleur abdominale, mal au cœur (nausées).

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : Changement de l'humeur, anxiété, dépression, insomnie, tremblements, anomalies du goût, évanouissements, perte de la sensation de douleur ; troubles visuels, baisse de la vision, tintements dans les oreilles ; diminution de la pression artérielle ; éternuements et écoulement nasal provoqués par une inflammation de la muqueuse du nez (rhinite) ; indigestion, vomissements (nausées) ; chute des cheveux, augmentation de la transpiration, démangeaisons cutanées, changement de coloration de la peau ; difficultés pour uriner, augmentation des envies d'uriner la nuit, augmentation du nombre de mictions ; incapacité à obtenir une érection, gêne ou augmentation des seins chez l'homme, douleur, malaise, douleurs musculaires, crampes musculaires ; augmentation ou diminution du poids.

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) : Confusion.

Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) : Diminution du nombre des globules blancs, diminution des plaquettes sanguines pouvant entraîner une formation anormale d'hématomes ou des saignements fréquents (lésions des globules rouges) ; augmentation du sucre dans le sang (hyperglycémie) ; gonflement des gencives, ballonnement abdominal (gastrite) ; anomalies de la fonction hépatique, inflammation du foie (hépatite), jaunissement de la peau (ictère), élévation des enzymes hépatiques pouvant avoir un effet sur certaines analyses médicales ; augmentation de la tension musculaire ; inflammation des vaisseaux sanguins, souvent accompagnée d'une éruption cutanée, sensibilité à la lumière ; troubles associant une rigidité, des tremblements et/ou troubles du mouvement.

Valsartan

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : Diminution des globules rouges, fièvre, angine ou lésions dans la bouche dues à des infections ; apparition spontanée de saignements ou de bleus ; taux élevé de potassium dans le sang ; résultats anormaux des tests hépatiques ; diminution de la fonction rénale et fonction rénale fortement diminuée ; gonflement principalement du visage et de la gorge ; douleurs musculaires ; éruptions cutanées, boutons rouge-violacés ; fièvre ; démangeaisons ; réaction allergique.

Si vous présentez l'un de ces effets, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement [via le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Exforge

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette thermoformée.

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

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

N'utilisez pas Exforge si l'emballage est endommagé ou présente des signes de dégradation.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Exforge

- Les substances actives d'Exforge sont l'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) et le valsartan. Chaque comprimé contient 10 mg d'amlodipine et 160 mg de valsartan.
- Les autres composants sont la cellulose microcristalline ; la crospovidone type A ; la silice colloïdale anhydre ; le stéarate de magnésium ; l'hypermellose ; le macrogol 4000 ; le talc ; le dioxyde de titane (E171) ; l'oxyde de fer jaune (E172) ; l'oxyde de fer rouge (E172).

Qu'est-ce que Exforge et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés d'Exforge 10 mg/160 mg sont ovales et de couleur jaune clair, portant l'inscription « NVR » sur une face et « UIC » sur l'autre face.

Exforge est présenté dans des emballages contenant 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 ou 280 comprimés ainsi qu'en conditionnements multiples comprenant 4 boîtes, contenant chacune 70 comprimés, ou 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés. Toutes les boîtes sont disponibles avec des plaquettes thermoformées standards ; les boîtes de 56, 98 et 280 comprimés sont en plus disponibles avec des plaquettes thermoformées prédécoupées pour délivrance à l'unité. Toutes les présentations peuvent ne pas être disponibles dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 976 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

Annexe IV

Conclusions scientifiques, motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché et explication détaillée des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC

Conclusions scientifiques et explication détaillée des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC

1 - Résumé général de l'évaluation scientifique par le PRAC

Le système rénine-angiotensine (SRA) est un système hormonal de régulation de la tension artérielle et de l'équilibre des liquides. Les inhibiteurs du SRA agissent en bloquant différentes étapes du système rénine-angiotensine, en réduisant la tension artérielle et leur usage dans le traitement de l'hypertension et de ses complications (qui incluent l'infarctus myocardique aigu, l'insuffisance cardiaque congestive et la maladie rénale chronique) est recommandé dans plusieurs lignes directrices cliniques actuelles. Les inhibiteurs du SRA sont, entre autres, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (inhibiteurs de l'ECA), telles que benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril et zofenopril), les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (BRA), tels que candesartan, telmisartan, valsartan, irbesartan, eprosartan, olmesartan, losartan et azilsartan, ainsi que les inhibiteurs directs de la rénine, tel que l'aliskiren.

L'idée d'un double blocage du SAR par administration combinée de plusieurs inhibiteurs du SRA a émergé à la fin des années 1990. Elle s'appuyait sur un modèle expérimental fondé sur l'hypothèse selon laquelle l'usage combiné d'un BRA, d'un inhibiteur de l'ECA ou de l'aliskiren permettrait un blocage plus complet du SRA susceptible d'aboutir à un contrôle amélioré de la tension artérielle et en des effets réno- et cardio-protecteurs. Toutefois, de nouvelles données apparues depuis quelques années soulèvent des doutes quant à l'efficacité et des préoccupations quant à la sécurité du traitement par double blocage du SRA par emploi combiné d'inhibiteurs de l'ECA, de BRA ou d'aliskiren. En particulier, la publication d'une méta-analyse par Makani et al¹ portant sur plus de 68 000 patients a fait craindre que la combinaison de divers inhibiteurs du SRA puisse être associée à un risque accru d'hyperkaliémie, d'hypotension et d'insuffisance rénale, par comparaison avec l'emploi d'un seul inhibiteur du SRA. En outre, la méta-analyse suggérait que l'emploi de plusieurs inhibiteurs du SRA pourrait ne pas être plus bénéfique que l'emploi d'un seul inhibiteur, en termes de réduction de la mortalité d'ensemble. Il a été noté que le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) avait déjà procédé à une réévaluation² au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 des médicaments contenant de l'aliskiren et avait conclu à une contre-indication de ces médicaments chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale modérée à grave auxquels il est administré des inhibiteurs de l'ECA ou des BRA.

Ayant considéré les nouvelles données disponibles provenant de la littérature scientifique et étant donné la gravité des préoccupations identifiées quant à la sécurité, l'Agence italienne des médicaments (AIFA) a décidé, le 17 avril 2013, d'entamer une réévaluation au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE du Conseil, en saisissant le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) et en demandant à celui-ci d'émettre une recommandation sur le rapport bénéfice/risque du traitement par double blocage du SRA par usage combiné d'inhibiteurs de l'ECA, de BRA ou d'aliskiren et si des mesures réglementaires devaient être prises concernant les autorisations de mise sur le marché des produits impliqués dans cette procédure.

Le PRAC a examiné la totalité des données disponibles, y compris les essais cliniques, les méta-analyses et les publications, les réponses des TAMM ainsi que le rapport du Groupe consultatif scientifique sur les questions cardiovasculaires (SAG-CVS). Le PRAC était d'avis qu'il existe des preuves considérables issues d'un grand nombre d'essais cliniques et de méta-analyses montrant de

¹ Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2013 Jan 28;346:f360. doi: 10.1136/bmj.f360.

² European Medicines Agency recommends new contraindications and warnings for aliskiren-containing medicines, 17/02/2012, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

façon concluante que le traitement par double blocage du SRA par usage combiné d'inhibiteurs de l'ECA, de BRA ou d'aliskiren est associé à un risque accru d'événements indésirables qui incluent l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale, par comparaison à la monothérapie, en particulier chez les patients souffrant de néphropathie diabétique. Ce fait est particulièrement préoccupant, étant donné que ces patients ainsi que ceux atteints d'insuffisance rénale sont déjà particulièrement enclins à développer une hyperkaliémie.

Le PRAC a estimé que les données disponibles en matière d'efficacité indiquent que le traitement par double blocage n'apporte pas de bénéfice significatif à la population générale des patients, bien que certains éléments indiquent que certaines sous-populations de patients sélectionnés sont susceptibles de bénéficier de ce traitement par double blocage du SRA. Un certain nombre d'essais menés, notamment, sur des patients atteints d'insuffisance cardiaque ont montré que le fait d'ajouter un deuxième inhibiteur du SRA était susceptible de réduire les hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients atteints de cette maladie, ce qui est considéré comme un critère clinique significatif. Par conséquent, le PRAC a conclu que le traitement par double blocage du SRA ne pouvait pas être utilisé en tant que traitement de routine de l'insuffisance cardiaque et que son utilisation n'est pas recommandée au sein de la population générale même si elle est susceptible de bénéficier à certains patients dont les symptômes persistent bien qu'ils reçoivent une monothérapie ou qui ne reçoivent pas d'autres traitements alternatifs, y compris les patients potentiels atteints de néphropathie diabétique. Le traitement ne doit être administré que sous la supervision d'un spécialiste et sous réserve d'un suivi fréquent et étroit de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

Le PRAC a estimé que l'ensemble des données disponibles semble indiquer que les préoccupations identifiées quant à la sécurité et au manque d'efficacité sont un effet de classe et, par conséquent, a estimé que les conclusions de la réévaluation sont applicables à toutes les substances actives impliquées dans la procédure.

Le PRAC était d'avis que les préoccupations identifiées au cours de cette procédure concernant la sécurité et le manque d'efficacité du traitement par double blocage du SRA pouvaient être dûment gérées par le biais de modifications des informations sur le produit, sans qu'il soit nécessaire d'adopter de mesures supplémentaires de minimisation des risques. Le PRAC a, par conséquent, conclu que les informations sur le produit de tous les inhibiteurs du SRA devaient être revues de façon à refléter les risques identifiés et de fournir des notes explicatives aux prescripteurs et aux patients. Une mise en garde a été introduite pour indiquer que le traitement par double blocage du SRA par emploi combiné d'inhibiteurs de l'ECA, de BRA ou d'aliskiren n'est pas recommandé et que, s'il est considéré comme absolument nécessaire, il ne doit être administré que sous la supervision d'un spécialiste et sous réserve d'un suivi étroit et fréquent de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle. Le PRAC a, néanmoins, précisé que, selon les données issues des études ONTARGET³ et VA NEPHRON-D⁴, les inhibiteurs de l'ECA et les BRA ne doivent pas être administrés ensemble chez les patients atteints de néphropathie diabétique. Le PRAC était également d'avis que la contre-indication fondée sur les données de l'étude ALTITUDE⁵ concernant l'emploi simultané d'inhibiteurs de l'ECA ou de BRA et de produits contenant de l'aliskiren chez les patients souffrant de diabète sucré ou d'insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire (GFR) < 60 ml/min/1.73 m²) était confirmée par les données additionnelles examinées et qu'elle devait également être incluse dans les informations sur le produit des BRA ou des inhibiteurs de l'ECA. S'agissant des produits contenant du candesartan et du valsartan, qui sont également autorisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, des informations complémentaires ont été définies d'un commun accord afin de refléter le fait que le traitement par double blocage du SRA combiné à un inhibiteur de l'ECA peut être bénéfique pour certains patients qui ne peuvent pas suivre un autre traitement pour

³ ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial

⁴ Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes

⁵ Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints

l'insuffisance cardiaque, à condition que le traitement soit appliqué sous supervision d'un spécialiste et sous réserve d'un suivi fréquent et étroit de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

Conclusion générale

Le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des inhibiteurs du SRA demeure favorable, y compris dans le cadre d'un traitement par double blocage du SRA, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant que

- Le PRAC a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE initiée par l'Italie suite à l'émergence de nouvelles données concernant l'efficacité et la sécurité du traitement par double blocage du SRA par utilisation combinée d'inhibiteurs de l'ECA, de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren, afin de déterminer si des mesures réglementaires devaient être prises concernant les autorisations de mise sur le marché des produits impliqués dans cette procédure;
- Le PRAC a examiné la totalité des données disponibles, y compris les essais cliniques, les méta-analyses et les publications, les réponses des TMM ainsi que le rapport du Groupe consultatif scientifique sur les questions cardiovasculaires (SAG-CVS) ;
- Le PRAC a estimé qu'il existe un nombre considérable de données pertinentes, en particulier, issues des essais ONTARGET, ALTITUDE et VA NEPHRON-D, qui prouvent de façon concluante que le traitement par double blocage du SRA par utilisation combinée d'inhibiteurs de l'ECA, de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren, est associé à un risque accru d'événements indésirables, dont l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale, par comparaison à la monothérapie;
- Le PRAC a estimé que les données disponibles concernant l'efficacité indiquent que le traitement par double blocage du SRA n'apporte pas de bénéfice significatif à la population générale bien que certaines sous-populations de patients puissent bénéficier du traitement, à condition qu'il soit appliqué sous la supervision d'un spécialiste et sous réserve d'un suivi régulier et étroit de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle;
- Le PRAC était d'avis que les préoccupations identifiées concernant la sécurité et le manque d'efficacité additionnelle du traitement par double blocage du SRA sont un effet de classe et que les conclusions de la réévaluation sont, par conséquent, applicables à toutes les substances actives impliquées dans cette procédure;
- Le PRAC était d'avis que les préoccupations identifiées concernant la sécurité et le manque d'efficacité du traitement par double blocage du SRA pouvaient être dûment gérées par le biais de modifications des informations sur le produit, sans qu'il soit nécessaire d'adopter des mesures supplémentaires de minimisation des risques.

Dès lors, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des inhibiteurs du SRA demeure favorable, à condition que les informations sur le produit soient revues de manière à refléter les préoccupations associées au traitement par double blocage du SRA. Après avoir étudié la question, le PRAC a donc recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour les inhibiteurs du SRA.

2 - Explication détaillée des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP était d'accord avec les conclusions scientifiques dans leur ensemble ainsi qu'avec les motifs de la recommandation. Toutefois, le CHMP a estimé que des modifications mineures supplémentaires étaient nécessaires concernant la formulation proposée pour les résumés des caractéristiques du produit. Des changements ont été apportés concernant l'indication d'insuffisance cardiaque, à la rubrique 4.4 pour les produits contenant du candesartan, et aux rubriques 4.2 et 4.4, pour les produits contenant du valsartan, afin d'harmoniser la formulation entre les deux substances. En outre, un certain nombre de modifications d'ordre typographique et QRD ont été apportées. En particulier, les déclarations en matière de contre-indications recommandées par le PRAC ont été supprimées de la rubrique 5.1 (où elles étaient proposées) et de la rubrique 4.4 pour l'aliskiren, étant donné qu'elles étaient déjà proposées à la rubrique 4.3 et étaient, par conséquent, considérées comme étant redondantes. Des modifications correspondantes ont été apportées, le cas échéant, aux informations sur le produit actuellement approuvées.

Avis du CHMP

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP est d'accord avec les conclusions scientifiques du PRAC et estime que les autorisations de mise sur le marché des inhibiteurs du SRA doivent être modifiées.