

**APROVASC® 150 mg/ 5 mg comprimés pelliculés.**  
**APROVASC® 150 mg/ 10 mg, comprimés pelliculés.**  
**APROVASC® 300 mg/ 5 mg, comprimés pelliculés.**  
**APROVASC® 300 mg/ 10 mg, comprimés pelliculés.**  
Irbésartan/ Amlodipine

**FORME ET PRESENTATION :** Comprimés pelliculés, boîtes de 28. **COMPOSITION :**  
**Irbésartan/Amlodipine, Excipients :** : Cellulose microcristalline PH-101, Croscarmellose sodique, Hypromellose, Cellulose microcristalline PH-112, Dioxyde de silicium, Stéarate de magnésium, Opadry white 03B28796 (pour APROVASC® 150 mg/ 5 mg et APROVASC® 300 mg/ 10 mg) ; Opadry pink 02G84667 (pour APROVASC® 150 mg/ 10 mg) : Opadry yellow 02G82676 (pour APROVASC® 300 mg/ 5 mg). **INDICATIONS :** Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. APROVASC® est indiqué chez l'adulte dans le traitement de l'hypertension artérielle insuffisamment contrôlée par irbésartan ou amlodipine en monothérapie. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Mode d'administration :** La posologie initiale et d'entretien habituelle d'APROVASC® est d'un comprimé par jour. APROVASC® peut être administré au cours ou en dehors des repas. APROVASC® doit être administré chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée en monothérapie par l'irbésartan ou l'amlodipine ou à titre de relais chez les patients traités par l'irbésartan et l'amlodipine sous forme de comprimés distincts.. La dose doit être adaptée au cas par cas en fonction de la réponse au traitement obtenue avec chacun des composants pris séparément et de l'effet antihypertenseur recherché. La dose maximale recommandée est de 300 mg/10 mg par jour d'APROVASC®. Le traitement doit être adapté en fonction de la réponse de la pression artérielle. Chez l'enfant : la tolérance et l'efficacité d'APROVASC® n'ont pas été établies dans cette population. Chez le sujet âgé et chez le patient présentant une atteinte de la fonction rénale : en général, aucune réduction de la posologie n'est nécessaire chez le sujet âgé ou le patient présentant une atteinte de la fonction rénale (et ce quel que soit le degré de cette insuffisance). Chez le patient présentant une atteinte de la fonction hépatique : du fait de la présence d'amlodipine, APROVASC® doit être administré avec prudence (cf. Mises en garde spéciales et précaution d'emploi). **CONTRE-INDICATIONS :** L'irbésartan et l'amlodipine étant tous deux présents dans le médicament, APROVASC® est contre-indiqué dans les cas suivants : - hypersensibilité à l'irbésartan, à l'amlodipine, aux dihydropyridines, ou à l'un des autres constituants, - choc (y compris choc cardiogénique), - Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par ex. sténose aortique cliniquement significative). - Angor instable (à l'exclusion d'un angor de Prinzmetal). - Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus du myocarde aigu. - Hypotension sévère. - Grossesse et allaitement (voir Précautions générales (Mises en garde spéciales et restriction pendant la grossesse et l'allaitement)). Ne pas administrer APROVASC® en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale modérée à sévère (débit de filtration glomérulaire [DFG] inférieur à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Ne pas administrer APROVASC® en association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) chez les patients atteints de néphropathie diabétique. **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :** Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (sraa) : le double blocage du sraa provoqué par l'administration d'APROVASC® en association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de

l'angiotensine (IEC) ou avec aliskirène est déconseillé car ceci majore le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale, comparativement à la monothérapie. L'association APROVASC® + aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire [DFG] inférieur à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). L'administration d'APROVASC® en association avec des IEC est contre-indiquée chez les patients atteints de néphropathie diabétique. L'administration d'APROVASC® en cas de psoriasis ou d'antécédents de poussées de psoriasis doit être soigneusement évaluée en raison d'un risque d'exacerbation du psoriasis. Conséquence du blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone, des modifications de la fonction rénale sont à prévoir chez les sujets sensibles. Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (patients hypertendus présentant une sténose artérielle rénale de l'un des reins voire des deux, ou patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère), le traitement par d'autres médicaments modifiant ce système a été associé à une oligurie et/ou une azotémie progressive ainsi qu'à une insuffisance rénale aiguë et/ou le décès dans de rares cas. La survenue d'un effet similaire avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, ce qu'est l'irbésartan, ne peut être exclue. Chez l'enfant : la tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies dans la population pédiatrique. Chez le sujet âgé : chez les patients âgés présentant une hypovolémie (notamment ceux qui suivent un traitement à base de diurétiques) ou dont la fonction rénale est altérée, l'administration concomitante d'un AINS, notamment d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2, et d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, peut entraîner une atteinte de la fonction rénale, pouvant aller jusqu'à une insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont généralement réversibles. La fonction rénale doit être régulièrement surveillée chez les patients recevant périodiquement des AINS et de l'irbésartan de façon concomitante. L'effet anti-hypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II peut être minoré par les AINS, tels que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2. Parmi les patients ayant reçu l'irbésartan au cours d'études cliniques, il n'a été globalement observé aucune différence en termes d'efficacité et de tolérance entre les patients âgés (à partir de 65 ans) et les patients plus jeunes. Hypotension : Patients atteints de déplétion volémique : Dans de rares cas, l'irbésartan a été lié à une hypotension chez des patients hypertendus ne présentant aucune comorbidité. Comme avec les IEC, il est possible que survienne une hypotension symptomatique chez les patients présentant une déplétion sodée ou une hypovolémie, comme par exemple ceux recevant un traitement diurétique intensif et/ou suivant un régime hyposodé, ou encore ceux en hémodialyse. Il convient de corriger toute hypovolémie ou déplétion sodée avant de débiter le traitement par APROVASC® ou bien d'envisager l'administration de doses initiales plus faibles. Hypoglycémie : L'irbésartan peut induire une hypoglycémie, en particulier chez les patients traités pour un diabète. Par conséquent, il peut être nécessaire d'ajuster la dose du médicament contre le diabète à base de répaglinide ou d'insuline (voir Effets secondaires et indésirables). Morbi-mortalité fœtale/néonatale: Bien que l'irbésartan n'ait pas été administré chez des femmes enceintes, l'exposition in utero aux IEC administrés à des femmes enceintes au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse a entraîné des lésions et la mort du fœtus en développement. Ainsi, comme pour tout médicament agissant directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, APROVASC® ne doit pas être administré pendant la grossesse. APROVASC® doit être interrompu le plus rapidement possible en cas de grossesse diagnostiquée pendant le traitement. Insuffisance cardiaque : Les patients atteints d'insuffisance cardiaque doivent être traités avec prudence. Dans une étude à grande échelle, contrôlée contre placebo (PRAISE-2) portant sur l'amlodipine chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque d'origine non ischémique de classes III et IV de la NYHA, l'utilisation de l'amlodipine est associée à une augmentation des signalements d'œdème pulmonaire, bien qu'aucune différence significative n'ait été observée, par rapport au placebo, au niveau de la fréquence des cas pour lesquels l'insuffisance cardiaque s'est aggravée (voir

Pharmacocinétique et pharmacodynamique). Les inhibiteurs calciques, dont l'amlodipine, doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, car ils peuvent augmenter le risque de problèmes et d'événements cardiovasculaires futurs et de mortalité. Lésion hépatique: Pour l'amlodipine: Comme c'est le cas avec d'autres antagonistes calciques, la demi-vie de l'amlodipine est augmentée et les valeurs de l'ASC sont plus élevées chez les patients présentant une anomalie de la fonction hépatique ; les recommandations posologiques n'ont pas été établies pour ce groupe. Par conséquent, l'amlodipine doit être instaurée à la plage de dose la plus faible possible et avec prudence, aussi bien lors de l'instauration du traitement que de l'augmentation de la dose chez ces patients. Une augmentation posologique lente et une surveillance attentive peuvent être nécessaires chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Patients âgés: Chez les patients âgés, l'augmentation de la posologie doit être effectuée avec prudence (voir Posologie et voie d'administration). Patients atteints d'insuffisance rénale : L'amlodipine peut être utilisée chez ces patients à des doses normales. Il n'y a pas de corrélation entre les changements de concentrations plasmatiques d'amlodipine et le degré d'insuffisance rénale. L'amlodipine n'est pas dialysable. Crises hypertensives: La tolérance et l'efficacité d'APROVASC® n'ont pas été établies lors de crises hypertensives. PRÉCAUTIONS: Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Le double blocage du sraa provoqué par l'administration d'APROVASC® en association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou avec aliskirène est déconseillé car ceci majore le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale, comparativement à la monothérapie. L'association APROVASC® + aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire [DFG] inférieur à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). L'administration d'APROVASC® en association avec des IEC est contre-indiquée chez les patients atteints de néphropathie diabétique. L'administration d'APROVASC® en cas de psoriasis ou d'antécédents de poussées de psoriasis doit être soigneusement évaluée en raison d'un risque d'exacerbation du psoriasis. Généralités: Conséquence du blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone, des modifications de la fonction rénale sont à prévoir chez les sujets sensibles. Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (patients hypertendus présentant une sténose artérielle rénale de l'un des reins voire des deux, ou patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère), le traitement par d'autres médicaments modifiant ce système a été associé à une oligurie et/ou une azotémie progressive ainsi qu'à une insuffisance rénale aiguë et/ou le décès dans de rares cas. La survenue d'un effet similaire avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, ce qu'est l'irbésartan, ne peut être exclue. Chez l'enfant : la tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies dans la population pédiatrique. Chez le sujet âgé : chez les patients âgés présentant une hypovolémie (notamment ceux qui suivent un traitement à base de diurétiques) ou dont la fonction rénale est altérée, l'administration concomitante d'un AINS, notamment d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2, et d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, peut entraîner une atteinte de la fonction rénale, pouvant aller jusqu'à une insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont généralement réversibles. La fonction rénale doit être régulièrement surveillée chez les patients recevant des AINS et de l'irbésartan de façon concomitante. L'effet anti-hypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II peut être minoré par les AINS, tels que les inhibiteurs sélectifs

de la COX-2. Parmi les patients ayant reçu l'irbésartan au cours d'études cliniques, il n'a été globalement observé aucune différence en termes d'efficacité et de tolérance entre les patients âgés (à partir de 65 ans) et les patients plus jeunes. Lithium : l'administration concomitante de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II et d'inhibiteurs des canaux calciques est susceptible de diminuer l'élimination rénale du lithium et l'augmentation des concentrations sériques qui peuvent devenir toxiques[1]. Dès lors, il convient de surveiller la lithiémie en cas de traitement par APROVASC. Anomalies biologiques : Aucune anomalie biologique cliniquement significative n'a été rapportée lors des études cliniques contrôlées évaluant l'irbésartan chez des patients hypertendus. Aucune surveillance particulière des paramètres biologiques n'est nécessaire chez les patients présentant une hypertension artérielle essentielle traités par l'irbésartan. **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS :** Concernant l'association irbésartan/amlodipine : selon une étude pharmacocinétique lors de laquelle l'irbésartan et l'amlodipine étaient administrés seuls ou en association, il n'existe pas d'interaction pharmacocinétique entre l'irbésartan et l'amlodipine. Il n'a pas été effectué d'étude d'interaction entre APROVASC® et d'autres médicaments. Irbésartan : compte tenu des données in vitro, il n'est pas attendu d'interactions avec les médicaments dont la métabolisation dépend des isoenzymes CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 du cytochrome P450. L'irbésartan est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP2C9. Cependant, les études cliniques d'interaction n'ont révélé aucune interaction pharmacodynamique significative lorsque l'irbésartan était co-administré avec la warfarine (métabolisée par l'isoenzyme CYP2C9). L'administration concomitante de nifédipine ou d'hydrochlorothiazide ne modifie pas les propriétés pharmacocinétiques de l'irbésartan. L'irbésartan n'a pas d'incidence sur la pharmacocinétique de la simvastatine (métabolisée par l'isoenzyme CYP3A4) ou la digoxine (substrat de la P-glycoprotéine, transporteur d'efflux). L'administration concomitante d'APROVASC® et d'autres médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale modérée à sévère (débit de filtration glomérulaire [DFG] < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), et n'est pas recommandée chez les autres patients. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) : l'administration d'APROVASC® en association avec les IEC est contre-indiquée chez les patients atteints de néphropathie diabétique et déconseillée chez les autres patients. Répaglinide : l'irbésartan a le potentiel d'inhiber l'OATP1B1. Dans une étude clinique, il a été rapporté que l'irbésartan augmentait la C<sub>max</sub> et l'ASC du répaglinide (substrat de l'OATP1B1) de 1,8 fois et 1,3 fois, respectivement, lorsqu'il était administré 1 heure avant le répaglinide. Dans une autre étude, aucune interaction pharmacocinétique pertinente n'a été rapportée lorsque les deux médicaments ont été administrés conjointement. Par conséquent, une adaptation de dose du traitement antidiabétique tel que le répaglinide peut être nécessaire (voir Précautions générales). Compte tenu de l'expérience acquise avec d'autres médicaments affectant le système rénine-angiotensine, l'administration concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, de complément de potassium ou de tout autre médicament pouvant donner lieu à une élévation de la kaliémie, parfois sévère est susceptible d'augmenter les taux sériques de potassium. Une telle association avec irbésartan requiert une surveillance étroite de la kaliémie. Chez les patients âgés présentant une hypovolémie (notamment ceux qui suivent un traitement à base de diurétiques) ou dont la fonction rénale est altérée, l'administration concomitante d'un AINS,

notamment d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2, et d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, notamment l'irbésartan, peut entraîner une atteinte de la fonction rénale, pouvant aller jusqu'à une insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont généralement réversibles. La fonction rénale doit être régulièrement surveillée chez les patients recevant périodiquement des AINS et de l'irbésartan de façon concomitante. L'effet anti-hypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (notamment de l'irbésartan) peut être minoré par les AINS, tels que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2.

**Amlodipine :** l'administration concomitante de l'amlodipine et des médicaments suivants a été bien tolérée : diurétiques thiazidiques, bêta-bloquants, alpha-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, dérivés nitrés à longue durée d'action, trinitrine sublinguale, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antibiotiques et hypoglycémisants oraux. Les données des études in vitro réalisées sur plasma humain indiquent que l'amlodipine reste sans effet sur la liaison aux protéines des médicaments étudiés (digoxine, phénytoïne, warfarine ou indométacine).

- **Cimétidine :** l'administration concomitante de l'amlodipine et de la cimétidine n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de l'amlodipine.
- **Jus de pamplemousse :** l'administration d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée, car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.
- **Sildénafil :** lorsque l'amlodipine et le sildénafil ont été associés, chaque médicament a exercé son effet antihypertenseur propre, indépendamment de l'autre médicament.
- **Atorvastatine :** l'administration concomitante de doses répétées de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg d'atorvastatine n'a entraîné aucune modification significative des paramètres pharmacocinétiques de l'atorvastatine à l'état d'équilibre.
- **Digoxine :** l'administration concomitante d'amlodipine et de digoxine n'a pas modifié les taux sériques de la digoxine ni sa clairance rénale chez les volontaires sains.
- **Warfarine :** l'administration concomitante de l'amlodipine n'a pas modifié le temps de Quick de la warfarine.

**Effets d'autres médicaments sur l'amlodipine:** Inhibiteurs du CYP3A4 : l'utilisation concomitante de l'amlodipine avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, vérapamil ou diltiazem) peut donner lieu à une augmentation significative de l'exposition à l'amlodipine. La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez les sujets âgés. Une surveillance clinique et un ajustement posologique peuvent être nécessaires.

**Inducteurs du CYP3A4 :** l'administration concomitante d'inducteurs connus tels que le CYP3A4 peut entraîner des variations des concentrations plasmatiques de l'amlodipine ; par conséquent, la tension artérielle doit être surveillée et un ajustement posologique doit être envisagé pendant et après l'administration concomitante, en particulier avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, millepertuis [*Hypericum perforatum*]).

**Dantrolène (perfusion) :** chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardiovasculaire létaux associés à une hyperkaliémie ont été observés après l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie intraveineuse. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques tels que l'amlodipine chez les patients susceptibles de développer une hyperthermie maligne ainsi que dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

**Effets de l'amlodipine sur les autres médicaments.** Les effets hypotenseurs de l'amlodipine s'ajoutent aux effets hypotenseurs d'autres médicaments qui présentent des propriétés antihypertensives.

**Tacrolimus :** Il existe un risque d'augmentation des

concentrations sanguines de tacrolimus en cas d'administration concomitante avec l'amlodipine, mais le mécanisme pharmacocinétique de cette interaction n'est pas entièrement compris. Afin d'éviter une toxicité du tacrolimus, l'administration d'amlodipine chez un patient traité par tacrolimus impose la surveillance des concentrations sanguines de tacrolimus et un ajustement posologique du tacrolimus le cas échéant. Inhibiteurs de la cible moléculaire de la rapamycine (mTOR) : Les inhibiteurs de mTOR tels que le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus sont des substrats du CYP3A.

L'amlodipine est un faible inhibiteur du CYP3A. En cas d'utilisation concomitante avec des inhibiteurs de mTOR, l'amlodipine peut entraîner une augmentation de l'exposition aux inhibiteurs de mTOR. Ciclosporine : Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec la ciclosporine et l'amlodipine chez des volontaires sains ou dans d'autres populations, à l'exception des patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale, chez lesquels elles varient. Des augmentations (entre 0 % à 40 % en moyenne) de la concentration minimale de ciclosporine ont été observées. Une surveillance des taux de ciclosporine doit être envisagée chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale et traités par amlodipine, et une réduction de la posologie de la ciclosporine doivent être effectuées si besoin. Simvastatine : L'administration concomitante de doses répétées de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine a entraîné une augmentation de 77 % de l'exposition à la simvastatine par rapport à la simvastatine seule. La dose de simvastatine doit être limitée à 20 mg par jour chez les patients traités par amlodipine. Aluminium/magnésium (antiacide) : L'administration simultanée d'un antiacide à base d'aluminium/magnésium avec une dose unique d'amlodipine n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'amlodipine. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT : Grossesse** : on ne dispose d'aucune étude pertinente et bien contrôlée chez la femme enceinte. APROVASC® est contre-indiqué pendant la grossesse. APROVASC® ne doit pas être administré chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception fiable. APROVASC® doit être interrompu le plus rapidement possible en cas de grossesse diagnostiquée pendant le traitement (cf rubriques : Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Allaitement** : APROVASC® est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf. Contre-indications). **Pour l'amlodipine** : l'amlodipine est excrétée dans le lait maternel. La proportion de la dose maternelle reçue par le nourrisson a été estimée à un intervalle interquartile compris entre 3 et 7 %, avec un maximum de 15 %. L'effet de l'amlodipine sur les nourrissons est inconnu. **Fertilité: Pour l'irbésartan**: Lors des études menées chez le rat (mâles et femelles), ni la fertilité ni les fonctions de reproduction n'ont été modifiées, y compris à des doses responsables d'une certaine toxicité parentale (jusqu'à 650 mg/kg/jour). Il n'a été observé aucun effet significatif sur le nombre de corps jaunes, d'implants ou de fœtus vivants. L'irbésartan n'a aucune incidence sur la survie, le développement ou la reproduction de la descendance. **Pour l'amlodipine** : Des modifications biochimiques réversibles de la tête des spermatozoïdes ont été signalées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes pour déterminer l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fertilité. Une étude chez le rat a montré des effets indésirables sur la fertilité masculine. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES** : Pour l'irbésartan : l'effet de l'irbésartan sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a pas été étudié, bien que, d'après ses propriétés pharmacodynamiques, il est peu probable que l'irbésartan ait un effet sur la capacité

à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, vous devez garder à l'esprit que les patients traités pour de l'hypertension peuvent parfois ressentir des vertiges ou de la fatigue. Pour l'amlodipine : l'amlodipine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients prenant de l'amlodipine présentent des sensations vertigineuses, des céphalées, de la fatigue ou des nausées, leur capacité de réaction peut être altérée. La prudence est recommandée, en particulier au début du traitement. **EFFETS INDESIRABLES : ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES** : Les conditions de réalisation des essais cliniques étant très variables, il n'est pas possible de comparer directement les taux d'effets indésirables d'un médicament observés dans le cadre d'essais cliniques avec ceux survenus lors d'essais cliniques évaluant un autre médicament, et il se peut que ces taux ne reflètent pas ceux observés en pratique clinique. La tolérance de l'irbésartan a été évaluée dans le cadre d'études cliniques chez environ 5 000 sujets, dont 1 300 patients hypertendus traités pendant plus de 6 mois et plus de 400 patients traités pendant 1 an ou plus. Les événements indésirables rapportés chez les patients recevant l'irbésartan ont généralement été légers et transitoires, sans relation avec la dose. L'incidence des événements indésirables était indépendante de l'âge, du sexe ou de la race. Lors d'études cliniques contre placebo et comprenant 1 965 patients traités par l'irbésartan (durée habituelle du traitement entre 1 et 3 mois), l'arrêt du traitement pour événement indésirable clinique ou biologique a été de 3,3 % chez les patients traités par l'irbésartan et de 4,5 % chez les patients recevant le placebo ( $p = 0,029$ ). Les événements indésirables rapportés lors des essais sur l'irbésartan ou dans le cadre du suivi de la pharmacovigilance post-AMM sont présentés ci-dessous selon une classification de système d'organes et leur fréquence de survenue (cf tableau 1). La fréquence des événements indésirables est définie comme suit : Très fréquents ( $\geq 1/10$ ) ; fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rares ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rares ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée : pas de données d'incidence disponibles. La fréquence des réactions indésirables survenant après la commercialisation est inconnue, car ces réactions sont notifiées volontairement et concernent une population de taille indéterminée.

<b>Tableau 1- Événements indésirables rapportés lors des essais cliniques de l'irbésartan ou dans le cadre de la pharmacovigilance</b>			
	Fréquents(a)	Peu fréquents(b)	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie, Thrombopénie (notamment purpura thrombopénique)
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité (réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hyperkaliémie, hypoglycémie

Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses, céphalées	Étourdissement orthostatiques	
Affections cardiaques		Tachycardie	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux	
Affections gastro-intestinales	Nausées/vomissements	Diarrhée, dyspepsie / brûlures d'estomac	
Affections hépatobiliaires			Ictère, augmentation des valeurs du bilan hépatique, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Angioœdème, urticaire Photosensibilité, psoriasis (y compris psoriasis exacerbé)
Affections musculosquelettiques et systémiques			Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires			Troubles de la fonction rénale dont des cas d'insuffisance rénale chez les patients à risque
Affections des organes de reproduction et du sein		Dysfonctionnements sexuels	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, œdème	Douleurs thoraciques	Asthénie
<p>a. Comprend tous les événements indésirables, de relation probable, possible, ou improbable au traitement, indépendamment de leur incidence chez les patients traités par placebo.</p> <p><sup>b</sup> Comprend tous les événements indésirables, de relation probable, possible, ou improbable au traitement, survenus à une fréquence de 0,5 % à moins de 1 % et dont l'incidence chez les patients traités par l'irbésartan est similaire ou légèrement accrue par rapport aux patients traités par placebo (il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes de traitement pour aucun des événements).</p>			

<b>Tableau 2 - Événements indésirables rapportés lors des essais cliniques de l'amlodipine</b>						
	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Très rares	Fréquence indéterminée
Affections hématologique					Leucocytopénie	

s et du système lymphatique					Thrombopénie	
Affections du système immunitaire					Réaction allergique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition					Hyperglycémie	
Affections psychiatriques			Dépression, Insomnie, changements d'humeur	Confusions		
Affections du système nerveux		Sensations vertigineuses, céphalées, somnolence	Hypoesthésie, paresthésie, tremblements, dysgueusie, syncope		Hypertonie, Neuropathie périphérique	Syndrome extrapyramidal
Affections oculaires		Troubles de la vision (y compris diplopie)				
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes			
Affections cardiaques		Palpitations	Arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)		Infarctus aigu du myocarde,	
Affections vasculaires		Rougeur faciale	Hypotension		Vascularite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée	Rhinite Toux			
Affections gastro-intestinales		Nausées, douleurs abdominales Dyspepsie Perturbations du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation)	vomissements, sécheresse buccale		Pancréatite, gastrite, hyperplasie gingivale	
Affections hépatobiliaires					Hépatite, ictère et augmentation des enzymes hépatiques (principalement en rapport avec une cholestase)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash, prurit, purpura, augmentation de la sudation, dyschromie		Angioedème, érythème polymorphe, Dermate exfoliative syndrome de Stevens-	<u>Nécrolyse</u> épidermique toxique

			cutanée, alopécie Exanthème Urticatoire Hyperhidrose		Johnson œdème de Quincke Photosensibil ité	
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Arthralgie, crampes musculaires, myalgie, dorsalgie			
Affections du rein et des voies urinaires			Polyurie, troubles mictionnels, Nycturie			
Affections des organes de reproduction et du sein			Impuissance, gynécomastie			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème	Fatigue, asthénie	Douleurs thoraciques, malaise général, douleurs non spécifiques			
Investigations			Prise de poids, perte de poids			

Dans les essais cliniques comparant l'association à dose fixe d'irbésartan/amlodipine à l'irbésartan ou à l'amlodipine en monothérapie, la nature et la fréquence des événements indésirables apparus sous traitement (EIAT) ayant un lien possible avec le traitement à l'étude ont été comparables à celles rapportées lors des essais cliniques en monothérapie réalisés antérieurement ou dans le cadre de la pharmacovigilance. L'événement indésirable le plus fréquemment rapporté a été un œdème périphérique, associé essentiellement à l'amlodipine (voir tableau 3). La classification des fréquences CIOMS ci-dessous est utilisée le cas échéant : Très fréquent  $\geq 10\%$  ; fréquent  $\geq 1$  et  $< 10\%$  ; peu fréquent  $\geq 0,1$  et  $< 1\%$  ; rare  $\geq 0,01$  et  $< 0,1\%$  ; très rare  $< 0,01\%$  ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Tableau 3 - Evénements indésirables apparus sous traitement et considérés comme ayant un lien possible avec le médicament à l'étude au cours des études cliniques de l'irbésartan/amlodipine (I-ADD, I-COMBINE and I-COMBO)</b>		
	Fréquents	Peu fréquents
<i>Irbésartan en monothérapie</i>		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		fatigue
Affections de l'oreille et du labyrinthe	vertiges	
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses	céphalées
Affections gastro-intestinales	douleurs abdominales hautes, nausées, affections de la langue	diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		alopécie
Lésions, intoxication et complications liées aux procédures de l'étude		chute

**Tableau 3 - Evénements indésirables apparus sous traitement et considérés comme ayant un lien possible avec le médicament à l'étude au cours des études cliniques de l'irbésartan/amlodipine (I-ADD, I-COMBINE and I-COMBO)**

<i>Amlodipine en monothérapie</i>		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	œdème périphérique	œdème, œdème facial
Affections de l'oreille et du labyrinthe		vertiges
Affections gastro-intestinales	glossodynie	
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses	céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	toux	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	dermatite de contact	
Affections vasculaires	bouffées de chaleur	Rougeur faciale
<i>Irbesartan/amlodipine en association à dose fixe</i>		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	œdème périphérique, œdème	asthénie
Affections de l'oreille et du labyrinthe		vertiges
Affections cardiaques	palpitations	bradycardie sinusale
Affections du système nerveux	étourdissements, céphalées, somnolence	paresthésies
Affections des organes de la reproduction et du sein		Troubles de la fonction érectile
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		toux
Affections vasculaires	hypotension orthostatique	hypotension
Affections gastro-intestinales	œdème gingival	nausées, douleurs dans le haut abdomen, constipation
Affections du rein et des voies urinaires	protéinurie	azotémie, hypercréatinémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		hyperkaliémie
Affections musculo-squelettiques et systémiques		raideur articulaire, arthralgies, myalgies

**SURDOSAGE :** Chez l'adulte, la prise de doses allant jusqu'à 900 mg/jour d'irbésartan pendant 8 semaines ne s'est accompagnée d'aucune toxicité. On ne dispose d'aucune information spécifique sur le traitement d'un surdosage en irbésartan. Concernant l'amlodipine, les données disponibles indiquent qu'un surdosage risque d'entraîner une vasodilatation périphérique excessive et éventuellement une tachycardie réflexe. Des cas d'hypotension systémique prononcée et probablement prolongée pouvant évoluer jusqu'au choc avec issue fatale ont été rapportés. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite, et un traitement symptomatique et le maintien des fonctions vitales doit être instauré. Un lavage gastrique peut notamment être pratiqué. Chez des volontaires sains, l'administration de charbon activé immédiatement à la suite de l'ingestion d'une dose de 10 mg d'amlodipine ou jusqu'à deux heures après cette prise a permis de diminuer significativement l'absorption de l'amlodipine.

L'amlodipine étant fortement liée aux protéines et l'irbésartan n'étant pas épuré par hémodialyse, il est peu probable que l'hémodialyse soit utile. En cas de surdosage massif, instaurer une surveillance cardiaque et respiratoire régulière. Des mesures fréquentes de la pression artérielle sont indispensables. La survenue d'une hypotension cliniquement significative due à un surdosage en amlodipine impose la mise en place de mesures cardiovasculaires comprenant la surélévation des membres inférieurs et une surveillance du volume sanguin circulant et de la diurèse. Un vasoconstricteur peut aider à rétablir le tonus vasculaire et la pression artérielle, sous réserve qu'il n'y ait pas de contre-indication à son utilisation. Le gluconate de calcium par voie intraveineuse peut être utile pour inverser les effets du blocage des canaux calciques.

**PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques :** Les propriétés pharmacodynamiques de chaque molécule, à savoir l'irbésartan et l'amlodipine, permettent un effet antihypertenseur additif lorsqu'elles sont associées, comparativement à l'effet observé lorsqu'elles sont administrées individuellement. L'antagoniste des récepteurs AT1 et l'inhibiteur calcique abaissent tous deux la pression artérielle en réduisant les résistances périphériques, mais l'inhibition de l'entrée de calcium et la diminution de la vasoconstriction induite par l'angiotensine II sont des mécanismes complémentaires.

**Irbésartan: Mécanisme d'action :** l'irbésartan est un antagoniste spécifique des récepteurs de l'angiotensine II (sous-type AT1). L'angiotensine II est un élément important du système rénine-angiotensine impliqué dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle et l'homéostasie du sodium. L'irbésartan ne nécessite pas d'activation métabolique pour exercer son action. L'irbésartan bloque les effets puissants de l'angiotensine II, à savoir vasoconstriction et stimulation de la sécrétion de l'aldostérone, par un antagonisme sélectif de ses récepteurs (sous-type AT1) situés sur les cellules des muscles lisses vasculaires et sur la corticosurrénale. L'irbésartan n'exerce pas d'activité agoniste au niveau du récepteur AT1 et son affinité pour le récepteur AT1 est nettement supérieure (plus de 8 500 fois) à celle pour le récepteur AT2 (récepteur sans lien établi avec l'homéostasie cardiovasculaire). L'irbésartan n'inhibe pas les enzymes impliquées dans le système rénine-angiotensine (c'est-à-dire l'enzyme de conversion de l'angiotensine [ECA]) ni n'a d'effet sur d'autres récepteurs hormonaux ou sur les canaux ioniques participant à la régulation cardiovasculaire de la pression artérielle et de l'homéostasie du sodium. Le blocage des récepteurs AT1 par l'irbésartan perturbe la boucle de rétrocontrôle du système rénine-angiotensine, entraînant une augmentation des taux plasmatiques de rénine et d'angiotensine II. Les taux plasmatiques d'aldostérone diminuent après administration d'irbésartan. Les taux sériques de potassium ne sont toutefois pas significativement affectés aux doses recommandées (augmentation moyenne inférieure à 0,1 mEq/l). L'irbésartan n'a pas d'effet notable sur les taux sériques de triglycérides, de cholestérol ou de glucose ; il n'a aucun effet sur les taux sériques d'acide urique ni sur l'élimination de l'acide urique dans les urines.

**Propriétés pharmacocinétiques :** l'irbésartan est un médicament qui est actif par voie orale, sans biotransformation préalable. Après administration orale, l'absorption de l'irbésartan est rapide et complète. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1,5 à 2 heures. La biodisponibilité absolue de l'irbésartan est située entre 60 et 80 % après administration orale. L'alimentation ne modifie pas la biodisponibilité de l'irbésartan. Sa liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 96 %, avec une liaison négligeable aux cellules sanguines. Son volume de distribution est compris entre 53 et 93 l/kg. Après administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au <sup>14</sup>C, l'irbésartan inchangé représente 80 à 85 % de la radioactivité plasmatique circulante dans le plasma. L'irbésartan est métabolisé par le foie par glucuroconjugaison et par oxydation. Le principal métabolite circulant est le glucuronide d'irbésartan (environ 6 %). L'irbésartan est oxydé principalement par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P450 ; l'isoenzyme CYP3A4 a un effet négligeable. L'irbésartan n'est pas métabolisé par la plupart des isoenzymes habituellement liées à la métabolisation des médicaments (CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6,

CYP2B6, CYP2D6 ou CYP2E1), et il n'a pas d'effet inducteur ou inhibiteur significatif sur ces enzymes. L'irbésartan n'a pas d'effet inducteur ou inhibiteur sur l'isoenzyme CYP3A4. L'irbésartan et ses métabolites sont éliminés à la fois par voie biliaire et par voie rénale. Après administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au <sup>14</sup>C, environ 20 % de la radioactivité sont retrouvés dans les urines, le reste étant éliminé dans les fèces. Une quantité inférieure à 2 % de la dose est éliminée dans les urines sous forme d'irbésartan inchangé. La demi-vie d'élimination terminale (t<sub>1/2</sub>) de l'irbésartan est de 11 à 15 heures. Après administration intraveineuse d'irbésartan, la clairance corporelle totale est de 157 à 176 ml/min, dont 3 à 3,5 ml/min pour la clairance rénale. L'irbésartan présente une pharmacocinétique linéaire dans la fourchette des doses thérapeutiques. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans les trois jours suivant l'instauration d'un traitement en une prise par jour. Une accumulation limitée d'irbésartan (< 20 %) est observée dans le plasma après administration répétée d'une dose quotidienne. Chez les sujets hypertendus, les concentrations plasmatiques d'irbésartan sont plus élevées chez la femme que chez l'homme (11-44 %). Toutefois, après administration répétée, il n'y a pas de différences entre les sexes concernant l'accumulation ou la demi-vie d'élimination. De même, il n'est pas observé de différences entre les sexes en termes d'effet clinique. Chez les sujets âgés normotendus (hommes et femmes) (65 à 80 ans) présentant des fonctions rénale et hépatique cliniquement normales, la ASC et les pics plasmatiques (C<sub>max</sub>) de l'irbésartan sont environ 20 à 50 % plus élevés que chez les sujets jeunes (18 à 40 ans). La demi-vie d'élimination est comparable, quel que soit l'âge. Aucune différence significative liée à l'âge n'a été observée en termes d'effet clinique. Chez les sujets normotendus de races noire et caucasienne, la ASC plasmatique et la t<sub>1/2</sub> de l'irbésartan sont environ 20 à 25 % plus élevés chez les sujets noirs que chez les sujets caucasiens. Par contre, les pics plasmatiques (C<sub>max</sub>) de l'irbésartan sont globalement équivalents. Chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale (quelle que soit son intensité) et chez les patients en hémodialyse, la pharmacocinétique de l'irbésartan n'est pas significativement modifiée. L'irbésartan n'est pas épuré par hémodialyse. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique due à une cirrhose légère à modérée, le profil pharmacocinétique de l'irbésartan ne subit aucune modification significative. **Propriétés pharmacodynamiques** : L'effet antihypertenseur de l'irbésartan est manifeste après la première administration et devient important en 1 à 2 semaines, l'effet maximal étant observé 4 à 6 semaines après le début du traitement. Lors des études de suivi à long terme, l'effet de l'irbésartan s'est maintenu pendant plus d'un an. Administré à doses uniques allant jusqu'à 900 mg par jour, l'irbésartan a entraîné une baisse de la pression artérielle dépendante de la dose. Par rapport au placebo, l'administration de 150 à 300 mg une fois par jour permet d'abaisser en moyenne de 8 à 13 mm Hg (pression artérielle systolique, PAS) et de 5 à 8 mm Hg (pression artérielle diastolique, PAD) les pressions artérielles en décubitus dorsal et en position assise à la vallée de l'effet (soit 24 heures après administration). Les effets observés sur les pressions diastolique et systolique à la vallée représentent 60 à 70 % des effets correspondants au pic. Sur 24 heures, l'administration d'une dose par jour permet d'obtenir l'effet optimal sur la pression artérielle. La baisse de la pression artérielle est plus ou moins semblable, que le sujet soit en position debout ou couchée. Les effets orthostatiques sont peu fréquents mais, comme c'est le cas avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), peuvent néanmoins survenir chez les patients présentant une déplétion en sodium et/ou une hypovolémie. Les effets antihypertenseurs de l'irbésartan et des diurétiques thiazidiques sont additifs. Chez les patients dont l'hypertension n'est pas suffisamment contrôlée par l'irbésartan en monothérapie, l'association d'hydrochlorothiazide à faible dose (12,5 mg) à l'irbésartan une fois par jour permet une baisse supplémentaire de la pression artérielle par rapport au placebo, 24 heures après la prise (vallée), soit 7 à 10 pour la PAS et 3 à 6 mm Hg pour la PAD. L'efficacité de l'irbésartan est indépendante de l'âge ou du sexe. Comme pour les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, les patients

de race noire présentent une réponse notablement moindre à l'irbésartan en monothérapie. Lorsque l'irbésartan est administré en association avec une faible dose d'hydrochlorothiazide (12,5 mg par jour), la réponse antihypertensive des patients de race noire rejoint celle des patients cocasiens. La pression artérielle revient progressivement à son état initial après arrêt du traitement par l'irbésartan. Un arrêt du traitement n'entraîne pas d'effet rebond.

**Amlodipine :** Mécanisme d'action : L'amlodipine est un antagoniste du calcium appartenant à la famille des dihydropyridines (inhibiteur des ions calciques ou des canaux lents) qui inhibe le transfert transmembranaire des ions calciques dans les muscles lisses cardiaque et vasculaire. Le mécanisme de son action antihypertensive est dû à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire. Le mécanisme précis par lequel l'amlodipine soulage les symptômes angineux n'a pas été entièrement élucidé, mais l'amlodipine diminue les épisodes d'ischémie de deux manières : 1) L'amlodipine dilate les artéριοles périphériques et ainsi réduit les résistances périphériques totales (post-charge) qui augmentent le travail cardiaque. Comme la fréquence cardiaque reste stable, cet allègement du travail du cœur réduit la consommation énergétique du myocarde et ses besoins en oxygène. 2) Il est probable que le mécanisme d'action de l'amlodipine comporte également une dilatation des artères coronaires et des artéριοles coronaires principales, aussi bien dans les régions normales que celles ischémiées. Cette dilatation a pour effet d'augmenter l'apport d'oxygène au myocarde chez les patients présentant un spasme coronaire (angor ou syndrome de Prinzmetal). Chez les patients hypertendus, une prise quotidienne permet d'obtenir une baisse cliniquement significative de la pression artérielle en positions couchée et debout pendant 24 heures. Compte tenu de son début d'action lent, l'amlodipine ne s'accompagne pas d'hypotension aiguë. Chez les patients angoreux, une prise quotidienne d'amlodipine augmente la tolérance à l'effort et retarde le délai d'apparition de l'angor et d'un sous-décalage du segment ST d'amplitude égale à 1 mm, tout en diminuant à la fois la fréquence des crises d'angor et la consommation de comprimés de trinitrine. L'amlodipine n'a été associée à aucun effet indésirable métabolique ni modification des lipides plasmatiques. Elle peut être utilisée chez les patients asthmatiques, diabétiques ou atteints de goutte.

Propriétés pharmacocinétiques : après administration orale de doses thérapeutiques, l'amlodipine est bien absorbée avec des pics plasmatiques atteints en 6 à 12 heures. Sa biodisponibilité absolue est estimée se situer entre 64 et 90 %. Le volume de distribution de l'amlodipine est d'environ 21 l/kg. Des études in vitro ont montré que l'amlodipine circulante est liée à environ 97,5 % aux protéines plasmatiques. L'absorption de l'amlodipine n'est pas modifiée par l'alimentation. La demi-vie d'élimination plasmatique terminale est d'environ 35 à 50 heures et autorise une prise unique quotidienne. L'amlodipine est fortement métabolisée en métabolites inactifs par le foie, 10 % de la molécule mère et 60 % des métabolites étant éliminés dans les urines. Chez le sujet âgé : le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine est similaire chez le sujet âgé et chez le sujet plus jeune. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, entraînant des augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination. L'augmentation de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive a été conforme aux attentes dans la tranche d'âge des patients étudiés. Chez le sujet âgé, la clairance de l'amlodipine tend à diminuer, ce qui se traduit par une augmentation de la ASC et un allongement de la demi-vie d'élimination. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, l'augmentation de la ASC et l'allongement de la demi-vie d'élimination étaient conformes à ce qui était attendu dans cette tranche d'âge. Chez l'enfant : une étude pharmacocinétique de population a été réalisée chez 74 enfants hypertendus âgés de 12 mois à 17 ans (34 de ces patients étaient âgés de 6 à 12 ans et 28 de 13 à 17 ans). Ces enfants ont reçu entre 1,25 et 20 mg d'amlodipine en une ou deux prises quotidiennes. Chez les enfants entre 6 et 12 ans et les adolescents entre 13 et 17 ans, la clairance orale (CL/F) typique a été respectivement de 22,5 et 27,4 l/h chez les garçons et de 16,4 et 21,3 l/h chez les filles. La prise

du traitement a été très variable selon les sujets. On ne dispose que de données limitées concernant les enfants de moins de 6 ans. Utilisation chez les patients atteints d'hypertension: L'étude de morbi-mortalité en double aveugle randomisée ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) a été réalisée pour comparer des traitements plus récents, l'amlodipine 2,5 à 10 mg/jour (inhibiteur calcique) ou le lisinopril 10 à 40 mg/jour (inhibiteur de l'ECA), comme traitements de première intention par rapport au diurétique thiazidique, la chlortalidone à la dose de 12,5 à 25 mg/jour, dans l'hypertension légère à modérée. Au total, 33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une durée moyenne de 4,9 ans. Les patients présentaient au moins un facteur de risque supplémentaire de coronaropathie, notamment : antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (> 6 mois avant l'inclusion) ou documentation d'autres maladies cardiovasculaires athéroscléreuses (au total 51,5 %), diabète de type 2 (36,1 %), cholestérol HDL < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiographie ou échocardiographie (20,9 %), tabagisme actif (21,9 %). Le critère d'évaluation principal composite regroupait les coronaropathies fatales et l'infarctus du myocarde non fatal. Aucune différence significative n'a été observée entre le traitement à base d'amlodipine et le traitement à base de chlortalidone pour ce critère d'évaluation principal : RR : 0,98 ; IC à 95 % (0,90 à 1,07) ; p = 0,65. Parmi les critères d'évaluation secondaires, l'incidence de l'insuffisance cardiaque (élément d'un critère d'évaluation cardiovasculaire combiné) a été significativement plus élevée dans le groupe amlodipine par rapport au groupe chlortalidone (10,2 % versus 7,7 % ; RR : 1,38 ; IC à 95 % [1,25 à 1,52] ; p < 0,001). Cependant, aucune différence significative n'a été observée dans la mortalité toutes causes confondues entre le traitement à base d'amlodipine et le traitement à base de chlortalidone. RR : 0,96; IC à 95 % (0,89 à 1,02) ; p = 0,20. Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque: Des études hémodynamiques et des études cliniques contrôlées basées sur des épreuves d'effort réalisées chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classes II-IV de la NYHA ont montré que l'amlodipine n'entraînait pas de détérioration clinique de la tolérance à l'effort, de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et de la symptomatologie clinique. Une étude contrôlée contre placebo (PRAISE) conçue pour évaluer des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classes III-IV de la NYHA recevant de la digoxine, des diurétiques et des inhibiteurs de l'ECA a montré que l'amlodipine n'entraînait pas d'augmentation du risque de mortalité ou de mortalité et de morbidité combinées avec l'insuffisance cardiaque. Dans une étude de suivi à grande échelle, contrôlée contre placebo (PRAISE-2) portant sur l'amlodipine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classes III et IV de la NYHA sans symptômes cliniques ni résultats objectifs suggérant ou sous-jacents à une maladie ischémique, traités par des doses stables d'inhibiteurs de l'ECA, de digitaliques et de diurétiques, l'amlodipine n'a eu aucun effet sur la mortalité cardiovasculaire totale. Dans cette même population, l'amlodipine a été associée à une augmentation des notifications d'œdème pulmonaires. Population pédiatrique : dans une étude menée chez 268 enfants âgés de 6 à 17 ans présentant une hypertension secondaire prédominante, la comparaison d'une dose de 2,5 mg et d'une dose de 5,0 mg d'amlodipine à un placebo a montré que les deux doses réduisaient la pression artérielle systolique de manière significativement plus importante qu'un placebo. La différence entre les deux doses n'a pas été statistiquement significative. Les effets à long terme de l'amlodipine sur la croissance, la puberté et le développement général n'ont pas été étudiés. L'efficacité à long terme d'un traitement par amlodipine chez l'enfant destiné à réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaires à l'âge adulte n'a pas été établie. Patients atteints d'insuffisance hépatique : des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l'administration d'amlodipine chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Les patients atteints d'insuffisance hépatique présentent une clairance de l'amlodipine diminuée résultant d'une demi-vie plus longue et d'une augmentation de l'ASC d'environ 40 à 60 %. Chez

l'insuffisant hépatique : cf : « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ». Association irbésartan/amlodipine : L'administration concomitante d'irbésartan et d'amlodipine n'a pas d'incidence sur la biodisponibilité de chacun des deux composants, que ce soit sous la forme d'un comprimé à dose fixe associant les deux principes actifs ou de deux médicaments administrés de façon concomitante. Les trois associations à dose fixe d'irbésartan et d'amlodipine (150 mg/10 mg, 300 mg/5 mg, 300 mg/10 mg) sont bioéquivalentes aux associations des médicaments pris séparément (150 mg/10 mg, 300 mg/5 mg, 300 mg/10 mg), que ce soit en termes de vitesse ou d'importance de l'absorption. Aux doses de 300 mg et 10 mg, le délai d'obtention des concentrations plasmatiques maximales médianes d'irbésartan et d'amlodipine reste inchangé, soit respectivement 0,75 à 1 heure et 5 heures après administration, quelles que soient les conditions d'administration : association à dose fixe d'irbésartan et d'amlodipine ou administration des deux médicaments de façon concomitante. De même, la C<sub>max</sub> et la ASC se situent dans des fourchettes de valeurs comparables, se traduisant par une biodisponibilité relative de 95 % pour l'irbésartan et de 98 % pour l'amlodipine lorsque les deux médicaments sont administrés de façon concomitante. Les demi-vies d'élimination moyennes de l'irbésartan et de l'amlodipine, administrés seuls ou en association, sont comparables : 17,6 heures contre 17,7 pour l'irbésartan, et 58,5 heures contre 52,1 heures pour l'amlodipine. L'élimination de l'irbésartan et de l'amlodipine est inchangée, que les médicaments soient administrés séparément ou de façon concomitante. Les deux médicaments semblent avoir un profil pharmacocinétique linéaire dans la fourchette de doses de l'association (entre 150 mg et 300 mg pour l'irbésartan, et entre 5 mg et 10 mg pour l'amlodipine). Chez l'enfant : on ne dispose d'aucune information pour l'association à dose fixe. EFFICACITÉ CLINIQUE/ÉTUDES CLINIQUES : Les données cliniques concernant l'efficacité de l'association à dose fixe d'irbésartan et d'amlodipine proviennent de deux études, I-ADD et I-COMBINE. Il s'agissait d'études ouvertes multicentriques prospectives randomisées sur groupes parallèles, avec évaluation des critères de jugement en aveugle. Elles ont été menées chez des patients présentant une hypertension essentielle confirmée et dont la pression artérielle (PA) n'était pas contrôlée [pression artérielle systolique moyenne (PAS) ≥ 145 mmHg] après au moins quatre semaines de traitement par l'irbésartan 150 mg (I-ADD) ou l'amlodipine 5 mg (I-COMBINE). Les deux études comportaient trois périodes de traitement, A, B et C. Pendant la période A, tous les patients ont reçu l'amlodipine 5 mg ou l'irbésartan 150 mg une fois par jour pendant sept à dix jours. A l'issue de cette période, les patients dont la PAS moyenne était < 135 mmHg ont été exclus de l'étude. Dans l'étude I-ADD, les patients (n = 325) ont été randomisés après la période A pour recevoir l'irbésartan 150 mg ou l'association à dose fixe irbésartan/amlodipine à 150 mg/5 mg une fois par jour pendant cinq semaines (période B). Au cours de la semaine 5 (S5), les doses ont été augmentées (titration forcée) à 300 mg d'irbésartan ou 300 mg/5 mg de l'association à dose fixe irbésartan/amlodipine une fois par jour et le traitement a été poursuivi pendant cinq semaines. Dans l'étude I-COMBINE, les patients (n = 290) ont été randomisés après la période A pour recevoir l'amlodipine 5 mg ou l'association à dose fixe irbésartan/amlodipine 150 mg/5 mg une fois par jour pendant cinq semaines (période B). Au cours de la semaine 5, les doses ont été augmentées (titration forcée) à 10 mg d'amlodipine ou 150 mg/10 mg de l'association à dose fixe irbésartan/amlodipine une fois par jour et le traitement a été poursuivi pendant cinq semaines (période C). Dans l'étude I-ADD, le critère d'évaluation primaire était la variation de la PAS mesurée à domicile à S10. Dans l'étude I-COMBINE, le critère primaire était la variation de la PAS mesurée à domicile à S5. Dans les deux études, les critères secondaires étaient la pression artérielle diastolique (PAD) mesurée à domicile, la pression artérielle mesurée au cabinet médical, ainsi que le pourcentage de patients dont on est parvenu à contrôler la PA (PAS mesurée à domicile moyenne < 135 mmHg) et de patients ayant répondu au traitement (PAS mesurée à domicile moyenne < 135 mmHg et PAD mesurée à domicile

moyenne < 85 mmHg) à S10. Les résultats des deux études ont montré une efficacité significativement supérieure de l'association à dose fixe par rapport à une monothérapie par amlodipine ou par irbésartan (cf tableaux 4 et 5 en annexe).

<b>Tableau 4 - Etude I-ADD – Valeurs moyennes des modifications de la pression artérielle ajustées par rapport aux valeurs basales (mmHg)</b>				
	Irbésartan/amlodipine en association à dose fixe (n = 155)	Irbésartan en monothérapie (n = 165)		
PA en mmHg	Valeurs moyennes des modifications de la pression artérielle ajustées par rapport aux valeurs basales (écart-type)	Valeurs moyennes des modifications de la pression artérielle ajustées par rapport aux valeurs basales (écart-type)	Différence moyenne ajustée entre les groupes (écart-type)	p
<b>Semaine 5</b>				
PAS à domicile (n= 153/163)	-15,4 (0,8)	-5,6 (0,8)	-9,8 (1,1)	$p < 0,001$
PAD à domicile (n= 153/163)	-7,4 (0,5)	-2,4 (0,5)	-5,0 (0,7)	$p < 0,001$
PAS mesurée au cabinet médical (n=154/164)	-14,7 (1,0)	-5,1 (1,0)	-9,6 (1,4)	$p < 0,001$
PAD mesurée au cabinet médical (n= 154/164)	-7,3 (0,7)	-2,4 (0,6)	-4,9 (0,9)	$p < 0,001$
<b>Semaine 10</b>				
PAS à domicile* (n= 146/153)	-18,7 (0,8)	-9,9 (0,8)	-8,8 (1,1)	$p < 0,001$
PAD à domicile (n= 146/153)	-8,6 (0,5)	-3,9 (0,5)	-4,7 (0,7)	$p < 0,001$
PAS mesurée au cabinet médical (n= 149/162)	-17,9 (1,2)	-8,4 (1,1)	-9,5 (1,6)	$p < 0,001$
PAD mesurée au cabinet médical (n= 149/162)	-7,7 (0,7)	-3,5 (0,7)	-4,2 (1,0)	$p < 0,001$
* Critère d'évaluation primaire n = nombre de patients évaluables dans le groupe traité par l'association à dose fixe/nombre de patients dans le groupe traité par monothérapie				

<b>Tableau 5 - Etude I-COMBINE - Valeurs moyennes des modifications de la pression artérielle ajustées par rapport aux valeurs basales (mmHg) - Population ITT</b>				
	Irbésartan/amlodipine en association à dose fixe (n = 144)	Amlodipine en monothérapie (n = 143)		

PA en mmHg	Valeurs moyennes des modifications de la pression artérielle ajustées par rapport aux valeurs basales (écart-type)	Valeurs moyennes des modifications de la pression artérielle ajustées par rapport aux valeurs basales (écart-type)	Différence moyenne ajustée entre les groupes (écart-type)	<i>p</i>
<b>Semaine 5</b>				
PAS à domicile (n= 141/139) *	-12,4 (0,7)	-6,3 (0,7)	-6,2 (1,0)	<i>p</i> < 0,001
PAD à domicile (n= 141/139)	-5,6 (0,5)	-3,0 (0,5)	-2,6 (0,7)	<i>p</i> < 0,001
PAS mesurée au cabinet médical (n= 143/143)	-10,8 (1,0)	-3,3 (1,0)	-7,4 (1,4)	<i>p</i> < 0,001
PAD mesurée au cabinet médical (n= 143/143)	-3,8 (0,6)	-1,2 (0,6)	-2,6 (0,9)	<i>p</i> =0,004
<b>Semaine 10</b>				
PAS à domicile (n= 132/131)	-18,1 (0,7)	-13,5 (0,7)	-4,5 (1,0)	<i>p</i> < 0,001
PAD à domicile (n= 132/131)	-9,4 (0,5)	-6,2 (0,5)	-3,2 (0,7)	<i>p</i> < 0,001
PAS mesurée au cabinet médical (n= 134/136)	-18,4 (1,1)	-12,4 (1,1)	-6,0 (1,6)	<i>p</i> < 0,001
PAD mesurée au cabinet médical (n= 134/136)	-8,7 (0,6)	-5,6 (0,6)	-3,1 (0,9)	<i>p</i> < 0,001
* Critère d'évaluation primaire n = nombre de patients évaluable dans le groupe traité par l'association à dose fixe/nombre de patients dans le groupe traité par monothérapie				

**Données de sécurité préclinique : Irbésartan** : Aucun signe de carcinogenèse n'a été observé lorsque l'irbésartan était administré pendant 2 ans à des doses atteignant 500 et 1 000 mg/kg/jour chez le rat (respectivement chez le mâle et chez la femelle) et 1 000 mg/kg/jour chez la souris. Ces doses correspondent à une exposition systémique 4 à 25 fois (rat) et 4 à 6 fois (souris) plus élevée que chez l'homme recevant 300 mg/jour. L'irbésartan s'est révélé dépourvu de pouvoir mutagène lors d'une batterie de tests réalisés *in vitro* (test d'Ames, test de réparation de l'ADN sur hépatocytes de rat, test de mutation génique directe sur cellules de mammifère V79). Plusieurs tests ont montré que l'irbésartan n'induisait pas d'aberrations chromosomiques (test *in vitro* sur lymphocytes humains, test *in vivo* du micronoyau chez la souris). Des effets toxiques transitoires (augmentation de la formation de cavernes au niveau du bassin, hydro-uretère ou œdème sous-cutané) ont été observés sur les fœtus de rat à partir de 50 mg/kg/jour ; ces effets ont disparu après la naissance. Chez le lapin, une mortalité maternelle, des avortements et des résorptions précoces ont été observés aux doses de 30 mg/kg/jour. Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez le rat ou le lapin. **Amlodipine** : **Carcinogenèse** : aucun signe de carcinogenèse n'a été observé chez le rat et la souris traités par l'amlodipine (mélangée à la nourriture) pendant deux ans, à des concentrations calculées pour fournir des posologies quotidiennes de 0,5, 1,25 et 2,5 mg/kg/jour. La dose la plus élevée

(équivalente, chez la souris, à la dose maximale recommandée de 10 mg chez l'homme exprimée par rapport à la surface corporelle, base mg/m<sup>2</sup>, et chez le rat à environ deux fois\* cette dose) est voisine de la dose maximale tolérée chez la souris mais pas chez le rat. **Mutagenèse** : des études de mutagenèse n'ont révélé aucun effet lié à l'amlodipine tant au niveau génétique que sur le plan chromosomique. **Infertilité** : il n'a pas été relevé d'effet sur la fertilité chez le rat traité par amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant accouplement) à des doses atteignant 10 mg/kg/jour (soit 8 fois\* la dose maximale recommandée de 10 mg chez l'homme sur une base mg/m<sup>2</sup>). Dans une autre étude réalisée chez le rat, dans laquelle les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme sur une base en mg/kg, une diminution des taux plasmatiques d'hormone folliculostimulante et de testostérone, ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatozoïdes matures et de cellules de Sertoli, ont été observées.\* Sur la base d'un patient de 50 kg. **INCOMPATIBILITE** : Sans objet. **PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION** : Conserver à température ambiante, inférieure à 30 °C. **PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION** : Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **Liste I (Tableau A). Pour toute information complémentaire, s'adresser aux laboratoires sanofi-aventis Maroc, Route de Rabat R.P.1, Aïn Sebaâ, Casablanca. 20250 Casablanca. pharmacovigilance.maroc@sanofi.com / Tel standard : +212 (0)5 22 66 90 00.**

**Date de révision : 10/2023**