

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

APREXEVO 300 mg/10 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Irbésartan.....	300 mg
Amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine).....	10 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc, de forme ovale, de dimensions $15,7 \pm 0,3$ mm de long et $8,2 \pm 0,3$ mm de large, portant une barre de cassure sur l'une des faces. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

APREVEXO est indiqué en tant que traitement de substitution pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients adultes déjà contrôlés par irbésartan et amlodipine, administrés simultanément à la même posologie que dans l'association fixe.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Une association fixe n'est pas adaptée pour un traitement initial. Une titration individuelle de la dose doit avoir été réalisée pour chacune des substances actives (amlodipine et irbésartan) avant de passer à l'association à dose fixe.

La dose recommandée de APREXEVO est d'un comprimé (pouvant varier entre 150 mg/5 mg et 300 mg/10 mg) par jour. APREXEVO peut être administré avec ou sans nourriture.

La dose maximale recommandée est d'un comprimé pelliculé de APREXEVO 300 mg/10 mg par jour.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de APREXEVO chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies.

Les données actuellement disponibles sont décrites en rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation de posologie ne peut être faite.

Aucune donnée n'est disponible pour APREXEVO. Les données actuellement disponibles pour les monoproducts irbésartan et amlodipine sont décrites à la rubrique 5.1.

Patients âgés

L'utilisation à des doses similaires est aussi bien tolérée chez les patients âgés que les patients plus jeunes. Des schémas posologiques normaux sont recommandés chez les patients âgés ; toutefois, en raison de la présence d'amlodipine, toute augmentation de la posologie doit être effectuée avec prudence (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

En raison de la présence d'amlodipine, APREXEVO doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

En raison de la présence d'irbésartan et d'amlodipine dans le médicament, APREXEVO est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à l'irbésartan, à l'amlodipine, aux dérivés de la dihydropyridine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- choc (y compris choc cardiogénique) ;
- obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple sténose aortique de degré élevé) ;
- insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus du myocarde aigu ;
- deuxième et troisième trimestres de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6) ;
- hypotension sévère ;
- l'utilisation concomitante d'APREVEXO avec des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire [DFG] < 60 mL/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Irbésartan et amlodipine

Crise hypertensive

La sécurité et l'efficacité de l'association à dose fixe d'irbésartan/amlodipine en cas de crise hypertensive n'ont pas été établies.

Irbésartan

Patients atteints d'hypotension - déplétion volémique

Une hypotension symptomatique, comme avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), peut survenir chez les patients présentant une déplétion sodée/volémique, tels que les patients soumis à un traitement diurétique intensif et/ou à une alimentation hyposodée, ou sous hémodialyse. La déplétion volémique et la déplétion sodée doivent être corrigées avant d'instaurer un traitement par l'association à dose fixe d'irbésartan/amlodipine.

Hypoglycémie

APREXEVO peut induire une hypoglycémie, en particulier chez les patients diabétiques.

Chez les patients traités par insuline ou antidiabétiques, une surveillance appropriée de la glycémie doit être envisagée ; un ajustement de la dose d'insuline ou des antidiabétiques peut être nécessaire lorsque cela est indiqué (voir rubrique 4.5).

Hypertension rénovasculaire

Il existe un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale lorsque des patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose artérielle rénale sur un rein fonctionnel unique sont traités par des médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Bien que cela n'ait pas été documenté avec l'irbésartan, un phénomène similaire doit être anticipé avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II).

Patients hypertendus atteints de diabète de type 2 et d'une maladie rénale

Dans une analyse réalisée dans le cadre de l'étude menée chez des patients atteints de maladie rénale avancée, les effets de l'irbésartan sur les événements à la fois rénaux et cardiovasculaires n'ont pas été uniformes dans tous les sous-groupes. En particulier, ils sont apparus moins favorables chez les femmes et les sujets non blancs (voir rubrique 5.1).

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

Il est établi que l'utilisation concomitante d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (y compris d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1). Si un traitement par double blocage est considéré comme absolument nécessaire, il ne devra être mis en place que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, des électrolytes et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être utilisés de façon concomitante chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

Hyperkaliémie

Comme avec d'autres médicaments agissant sur le SRAA, une hyperkaliémie peut survenir au cours du traitement par irbésartan, en particulier en présence d'insuffisance rénale, de protéinurie avérée liée à une maladie rénale diabétique et/ou d'insuffisance cardiaque. Un contrôle étroit des taux de potassium sérique chez les patients à risque est recommandé (voir rubrique 4.5).

Angioedème intestinal

Des angioedèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II y compris APREXEVO (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angioedème intestinal est diagnostiqué, APREXEVO doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

Lithium

L'association de lithium et d'irbésartan n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Sténose de la valve aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme avec d'autres vasodilatateurs, une prudence particulière est indiquée chez les patients atteints de sténose aortique ou mitrale, ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par l'intermédiaire de l'inhibition du système rénine-angiotensine. Par conséquent, l'utilisation d'irbésartan n'est pas recommandée.

Morbidité et mortalité fœtales/néonatales

Un traitement par ARA II ne doit pas être instauré pendant la grossesse. A moins que la poursuite du traitement par ARA II ne soit considérée comme essentielle, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un traitement ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par l'association à dose fixe d'irbésartan/amlodipine doit être interrompu dès que possible et, s'il y a lieu, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Général

Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du SRAA (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose de l'artère rénale), le traitement par IEC ou ARA II agissant sur ce système a été associé à une hypotension aiguë, une azotémie, une oligurie ou, dans de rares cas, une insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.5). Comme avec tous les agents antihypertenseurs, une diminution excessive de la pression artérielle chez les patients atteints d'une cardiopathie ischémique ou d'une maladie cardiovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Comme observé avec les IEC, l'irbésartan et les autres antagonistes de l'angiotensine semblent moins efficaces pour diminuer la pression artérielle dans la population noire que dans la population non noire, probablement en raison d'une plus forte prévalence de taux de rénine bas dans la population de patients noirs hypertendus (voir rubrique 5.1).

Amlodipine

Patients atteints d'insuffisance cardiaque

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque doivent être traités avec prudence. Dans une étude à long terme contrôlée versus placebo chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (classes III et IV de la NYHA), l'incidence rapportée d'œdème pulmonaire a été plus élevée dans le groupe traité par amlodipine que dans le groupe placebo (voir rubrique 5.1). 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 d'événements cardiovasculaires futurs et de mortalité.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

La demi-vie de l'amlodipine est prolongée et les valeurs de l'ASC (Aire Sous la Courbe) sont plus élevées chez les patients atteints de troubles de la fonction hépatique (voir rubrique 5.2) ; aucune recommandation posologique n'a été établie. Par conséquent, l'amlodipine devra être instaurée à la dose la plus faible disponible et avec prudence, aussi bien lors de l'instauration du traitement que de l'augmentation de la dose. Une augmentation posologique lente et une surveillance attentive peuvent être nécessaires chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

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.

Patients âgés

Chez les patients âgés, l'augmentation de la posologie doit être effectuée avec prudence en raison de la présence d'amlodipine (voir rubriques 4.2 et 5.2). Il est recommandé une surveillance plus fréquente de la pression artérielle chez les patients âgés.

Excipient à effet notoire

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

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

Irbésartan et amlodipine

D'après une étude pharmacocinétique dans laquelle l'irbésartan et l'amlodipine ont été administrés seuls ou en association, il n'existe pas d'interaction pharmacocinétique entre l'irbésartan et l'amlodipine.

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec APREXEVO et d'autres médicaments.

Irbésartan

Diurétiques et autres agents antihypertenseurs

D'autres agents antihypertenseurs peuvent augmenter les effets hypotenseurs de l'irbésartan. Cependant, l'irbésartan a été administré sans risque avec d'autres agents antihypertenseurs, tels que des bêtabloquants, des inhibiteurs calciques à longue durée d'action et des diurétiques thiazidiques. Un traitement antérieur par des diurétiques à dose élevée peut entraîner une déplétion volémique et un risque d'hypotension lors de l'instauration d'un traitement par irbésartan (voir rubrique 4.4).

Médicaments contenant de l'aliskiren ou IEC

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du SRAA par l'utilisation concomitante d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë) par rapport à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Répaglinide

L'irbésartan a le potentiel d'inhiber l'OATP1B1. Dans une étude clinique, il a été rapporté que l'irbésartan augmentait la C_{max} 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 étaient administrés conjointement. Par conséquent, une adaptation de dose du traitement antidiabétique tel que le répaglinide peut être nécessaire (voir rubrique 4.4).

Suppléments en potassium et diurétiques épargneurs de potassium

L'expérience acquise avec les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine montre que l'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments en potassium, de sels de régime contenant du potassium ou d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium sérique (par exemple l'héparine) peut entraîner une élévation des taux de potassium sérique et n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été rapportées lors de l'administration concomitante de lithium et d'IEC. A ce jour, des effets similaires ont été rapportés très rarement avec l'irbésartan. Par conséquent, cette association

n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Si l'association s'avère nécessaire, une surveillance attentive de la lithémie sérique est recommandée.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Lorsque les ARA II sont administrés simultanément avec des AINS (c'est-à-dire des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, de l'acide acétylsalicylique [> 3 g/jour] et des AINS non sélectifs), une diminution de l'effet antihypertenseur peut se produire.

Comme avec les IEC, l'utilisation concomitante d'ARA II et d'AINS peut entraîner une augmentation du risque de détérioration de la fonction rénale, incluant une possible insuffisance rénale aiguë, et une augmentation du taux de potassium sérique, en particulier chez les patients ayant une altération préexistante de la fonction rénale. L'association devra être administrée avec prudence, en particulier chez les patients âgés. Les patients devront être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale devra être envisagée une fois le traitement concomitant instauré et régulièrement par la suite.

Autres informations sur les interactions de l'irbésartan

Dans les études cliniques, la pharmacocinétique de l'irbésartan n'a pas été modifiée par l'hydrochlorothiazide. L'irbésartan est principalement métabolisé par le CYP2C9 et dans une moindre mesure par glucuronidation. Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique significative n'a été observée lors de l'administration concomitante d'irbésartan et de warfarine, un médicament métabolisé par le CYP2C9. Les effets des inducteurs du CYP2C9, tels que la rifampicine, sur la pharmacocinétique de l'irbésartan n'ont pas été évalués. La pharmacocinétique de la digoxine n'a pas été altérée par l'administration concomitante d'irbésartan.

Amlodipine

Effets d'autres médicaments sur l'amlodipine

Inhibiteurs du CYP3A4

L'utilisation concomitante d'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, entraînant un risque accru d'hypotension. La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques (PK) peut être plus prononcée chez les patients âgés. Une surveillance clinique et un ajustement posologique peuvent donc être nécessaires.

Inducteurs du CYP3A4

Lors de l'administration concomitante d'inducteurs connus du CYP3A4, la concentration plasmatique de l'amlodipine peut varier. Par conséquent, la pression 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 ou millepertuis [*Hypericum perforatum*]).

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.

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 d'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 mécanique 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 inhibiteur faible 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 des augmentations variables (entre 0 % et 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.

Dans les études cliniques d'interaction, l'amlodipine n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine, la digoxine ou la warfarine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Irbésartan et amlodipine

Il existe des données limitées sur l'utilisation de APREXEVO chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité sur la reproduction chez l'animal avec APREXEVO n'a été réalisée.

Comme pour l'irbésartan (voir détails ci-dessous), l'utilisation de APREXEVO n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation de APREXEVO est contre-indiquée pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubrique 4.3).

Irbésartan

L'utilisation d'ARA II n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'ARA II est contre-indiquée pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse.

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de tératogénicité après exposition aux IEC pendant le premier trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une légère augmentation du risque ne peut être exclue. Il n'existe pas d'étude

épidémiologique contrôlée disponible concernant l'utilisation des ARAII au 1^{er} trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire aux IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que la poursuite du traitement par ARA II ne soit considérée comme essentielle, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse par un traitement anti-hypertenseur ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et, s'il y a lieu, un traitement alternatif sera instauré.

Sur la base de l'expérience post-commercialisation, les traitements par ARAII induisent une foetotoxicité chez l'homme (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) quand ils sont administrés au cours du 2^{ème} et du 3^{ème} trimestre de la grossesse. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition aux ARA II à partir du deuxième trimestre de grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de contrôler la fonction rénale et les os du crâne. Les nourrissons de mères traitées par ARA II doivent être étroitement surveillés pour détecter une hypotension.

Amlodipine

La sécurité de l'amlodipine pendant la grossesse n'a pas été établie. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à doses élevées (voir rubrique 5.3). L'utilisation d'amlodipine en monothérapie pendant la grossesse n'est recommandée que si aucune alternative plus sûre n'est disponible et lorsque la maladie elle-même présente des risques plus importants pour la mère et le fœtus.

Allaitement

Irbésartan et amlodipine

Aucune information n'est disponible concernant l'utilisation de APREXEVO pendant l'allaitement. Comme pour l'irbésartan et l'amlodipine (voir détails ci-dessous), une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Irbésartan

Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation d'irbésartan pendant l'allaitement, ce médicament n'est pas recommandé. Il est conseillé d'utiliser des traitements alternatifs ayant un profil de sécurité mieux établi pendant l'allaitement, en particulier lors de l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un nourrisson prématuré.

On ne sait pas si l'irbésartan ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles chez le rat ont montré que l'irbesartan et ses métabolites sont excrétés dans le lait (voir rubrique 5.3).

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

Fertilité

Irbésartan et amlodipine

Aucune étude de toxicité sur la fertilité chez l'animal n'a été réalisée avec APREXEVO.

Irbésartan

L'irbésartan n'a pas eu d'effet sur la fertilité des rats traités et de leur progéniture jusqu'aux doses entraînant les premiers signes de toxicité parentale (voir rubrique 5.3).

Amlodipine

Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fertilité. Dans une étude réalisée chez le rat, des effets indésirables ont été observés sur la fertilité des mâles (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il doit être pris en compte que des sensations vertigineuses ou de la fatigue peuvent survenir occasionnellement lors du traitement de l'hypertension.

L'amlodipine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients traités par amlodipine présentent des sensations vertigineuses, des céphalées, de la fatigue ou des nausées, leur capacité de réaction peut être altérée.

4.8. Effets indésirables

Etant donné que les essais cliniques sont réalisés dans des conditions très variables, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques portant sur un médicament ne peuvent pas être directement comparés aux taux observés dans les essais cliniques portant sur un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique.

Irbésartan et amlodipine

Dans les essais cliniques comparant l'association à dose fixe d'irbésartan-amlodipine à l'irbésartan ou à l'amlodipine en monothérapie, les types et incidences des effets indésirables apparus sous traitement (EIAT) et pouvant être liés au traitement étudié étaient similaires à ceux observés dans les essais cliniques antérieurs portant sur la monothérapie et dans les déclarations post-commercialisation. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'œdème périphérique, principalement associé à l'amlodipine.

Irbésartan

Lors des essais cliniques contrôlés versus placebo réalisés chez des patients hypertendus, l'incidence globale des événements indésirables ne présentait pas de différence entre les groupes irbésartan (56,2 %) et placebo (56,5 %). Les interruptions de traitement dues aux événements indésirables d'ordre clinique ou biologique étaient moins fréquentes chez les patients traités par irbésartan (3,3 %) que chez les patients recevant un placebo (4,5 %). L'incidence des événements indésirables était indépendante de la posologie (dans la fourchette des posologies recommandées), du sexe, de l'âge, de l'origine ethnique et de la durée du traitement.

Chez les patients hypertendus diabétiques ayant une microalbuminurie et une fonction rénale normale, des étourdissements orthostatiques et une hypotension orthostatique ont été rapportés chez 0,5 % des patients (c'est-à-dire peu fréquemment), mais en excès par rapport au placebo.

Le tableau suivant présente les effets indésirables du médicament rapportés au cours des essais cliniques contrôlés versus placebo, dans lesquels 1 965 patients hypertendus ont reçu de l'irbésartan. Les termes marqués d'un astérisque (*) correspondent aux effets indésirables rapportés chez plus de 2 % des patients hypertendus diabétiques ayant une insuffisance rénale

chronique et une protéinurie avérée, et en excès par rapport au placebo.

La fréquence de survenue des effets indésirables est classée comme suit (CIOMS) : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100) ; rare (? 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques portant sur l'irbésartan ou les déclarations post-commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				Anémie, thrombocytopenie
Affections du système immunitaire				Réactions d'hypersensibilité telles qu'angioedème, rash, urticaire, réaction anaphylactique, choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Hyperkaliémie, hypoglycémie
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse, étourdissement orthostatique			Vertige, céphalées
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Acouphènes
Affections cardiaques		Tachycardie		
Affections vasculaires	Hypotension orthostatique*	Bouffées congestives		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux		
Affections gastro-intestinales	Nausées/vomissements	Diarrhée, dyspepsie/brûlures d'estomac	Angioedème intestinal	Dysgueusie
Affections hépatobiliaires		Ictère		Hépatite, fonction hépatique anormale

Affections de la peau et du tissu sous-cutané				Vascularite leucocytoclas
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur musculo-squelettique*			Arthralgie, myalgie (dans certains cas, associée à une augmentation des taux de créatine kinase plasmatique) crampes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires				Troubles de la fonction rénale compris insuffisance rénale chez certains patients à ris
Affections des organes de reproduction et du sein		Dysfonction sexuelle		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Douleur thoracique		
Investigations	Augmentation de la créatine kinase plasmatique			

Amlodipine

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont les suivants : somnolence, sensation vertigineuse, céphalées, palpitations, bouffées congestives, douleur abdominale, nausées, gonflement des chevilles, ?dème et fatigue.

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés au cours du traitement par amlodipine selon les fréquences suivantes : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100) ; rare (? 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique					Leucocytopénie, thrombocytopénie	
Affections du système immunitaire					Réactions allergiques	

Troubles du métabolisme et de la nutrition					Hyperglycémie	
Affections psychiatriques			Dépression, changements d'humeur (y compris anxiété), insomnie	Confusion		
Affections du système nerveux		Somnolence, sensation vertigineuse, céphalées (en particulier au début du traitement)	Tremblement, dysgueusie, syncope, hypoesthésie, paresthésie		Hypertonie, neuropathie périphérique	Trouble extrapyram
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 du myocarde	
Affections vasculaires		Bouffées congestives	Hypotension		Vascularite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée	Toux, rhinite			
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale, nausée, dyspepsie, troubles du transit (y compris diarrhée et constipation)	Vomissements, bouche sèche		Pancréatite, gastrite, hyperplasie gingivale	
Affections hépatobiliaires					Hépatite, ictère, élévation des enzymes hépatiques*	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Alopécie, purpura, altération de la coloration cutanée, hyperhidrose, prurit, rash, exanthème, urticaire		Angio?dème, érythème polymorphe, dermite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson, ?dème de Quincke, photosensibilité	Nécrolyse épidermique toxique
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Gonflement des chevilles, crampes musculaires	Arthralgie, myalgie, dorsalgie			

Affections du rein et des voies urinaires			Trouble mictionnel, nycturie, fréquence urinaire augmentée		
Affections des organes de reproduction et du sein			Impuissance, gynécomastie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	?dème	Fatigue, asthénie	Douleur thoracique, douleur, malaise		
Investigations			Prise de poids, perte de poids		

* Evoquant généralement une cholestase

Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés.

Population pédiatrique

Irbésartan et amlodipine

La tolérance de APREXEVO chez l'enfant de 0 à 18 ans n'a pas été établie (voir rubrique 4.2).

Irbésartan

Dans une étude randomisée portant sur 318 enfants et adolescents hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les effets indésirables suivants sont survenus dans la phase en double aveugle de 3 semaines : céphalées (7,9 %), hypotension (2,2 %), sensations vertigineuses (1,9 %), toux (0,9 %). Dans la période d'étude en ouvert de 26 semaines, les anomalies biologiques le plus fréquemment observées étaient une augmentation de la créatinine (6,5 %) et une élévation des valeurs de CK chez 2 % des enfants recevant l'irbésartan.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

4.9. Surdosage

Irbésartan

Aucune toxicité n'a été observée chez l'adulte après une exposition à des doses allant jusqu'à 900 mg/jour d'irbésartan pendant 8 semaines.

Symptômes

En cas de surdosage, les signes cliniques les plus probables seraient une hypotension et une tachycardie. Une bradycardie pourrait également survenir.

Traitement

Aucune information spécifique n'est disponible concernant le traitement d'un surdosage en irbésartan. Le patient doit être placé sous étroite surveillance et un traitement symptomatique et de soutien doit être instauré. Des mesures telles que l'induction de vomissements et/ou le lavage gastrique sont suggérées. Le charbon activé pourrait être utile dans le traitement du surdosage. L'irbésartan n'est pas éliminé par hémodialyse.

Amlodipine

Chez l'homme, l'expérience d'un surdosage intentionnel est limitée.

Symptômes

Les données disponibles suggèrent qu'un surdosage important peut entraîner une vasodilatation périphérique excessive et éventuellement une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique marquée et probablement prolongée, pouvant aller jusqu'à un choc d'issue fatale, a été rapportée.

Des cas d'œdème pulmonaire non cardiogénique ont été rarement signalés à la suite d'un surdosage en amlodipine qui peut apparaître de façon retardée (24-48 heures après l'ingestion) et nécessiter une assistance ventilatoire. Des mesures de réanimation précoces (y compris une surcharge liquidienne) pour maintenir la perfusion et le débit cardiaque peuvent être des facteurs déclenchants.

Traitement

Une hypotension cliniquement significative due à un surdosage en amlodipine nécessite un soutien cardiovasculaire actif comprenant la surveillance fréquente de la fonction cardiaque et respiratoire, l'élévation des membres et la prise en charge de la volémie et du débit urinaire.

Un vasoconstricteur peut être utile pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à condition qu'il n'existe aucune contre-indication à son utilisation. L'administration intraveineuse de gluconate de calcium peut être utile pour inverser les effets de l'inhibition des canaux calciques.

Un lavage gastrique peut être justifié dans certains cas. Chez des volontaires sains, l'utilisation de charbon jusqu'à 2 heures après l'administration de 10 mg d'amlodipine a montré une réduction du taux d'absorption de l'amlodipine.

Dans la mesure où l'amlodipine est fortement liée aux protéines, une dialyse n'apportera probablement aucun bénéfice.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : MÉDICAMENTS AGISSANT SUR LE SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE ; ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II EN ASSOCIATION ; ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II ET INHIBITEURS CALCIFIQUES, code ATC : C09DB05.

Irbésartan et amlodipine

APREXEVO associe deux composés antihypertenseurs aux mécanismes complémentaires pour contrôler la pression artérielle chez les patients atteints d'hypertension artérielle essentielle : un ARA II, l'irbésartan, et un inhibiteur calcique appartenant au groupe de la dihydropyridine, l'amlodipine.

Population pédiatrique

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

Irbésartan

Mécanisme d'action

L'irbésartan est un antagoniste sélectif puissant des récepteurs de l'angiotensine II (type AT₁) actif par voie orale. Il bloque tous les effets de l'angiotensine II, faisant intervenir le récepteur de

l'AT₁, indépendamment de l'origine ou de la voie de synthèse de l'angiotensine II. L'antagonisme sélectif des récepteurs de l'angiotensine II (AT₁) provoque une élévation des taux plasmatiques de rénine et des taux d'angiotensine II et une baisse de la concentration plasmatique d'aldostérone. Les taux de potassium sérique ne sont pas modifiés de façon significative par l'irbésartan seul aux doses recommandées. L'irbésartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (kininase II), enzyme qui génère la formation d'angiotensine II et qui dégrade également la bradykinine en métabolites inactifs. L'irbésartan ne nécessite pas une activation métabolique pour être actif.

Efficacité clinique

Hypertension

L'irbésartan abaisse la pression artérielle en entraînant des changements minimes de la fréquence cardiaque. Avec une seule prise par jour, la baisse de la pression artérielle est dose-dépendante, avec une tendance vers un plateau aux doses supérieures à 300 mg. Des doses de 150 à 300 mg en une prise quotidienne abaissent la pression artérielle en position couchée ou assise en moyenne de 8-13/5-8 mmHg (systolique/diastolique) à la concentration minimale (24 heures après l'administration). Cette baisse est supérieure à celle observée sous placebo.

La baisse maximale de la pression artérielle est obtenue dans les 3 à 6 heures après l'administration et l'effet anti-hypertenseur se maintient pendant au moins 24 heures. A 24 heures, la baisse de la pression artérielle est de 60 à 70 % des chiffres diastolique et systolique aux pics respectifs, aux doses recommandées. Une dose de 150 mg en une prise quotidienne a produit des effets similaires sur la pression artérielle 24 heures après la prise et sur la pression artérielle moyenne sur 24 heures que la même dose en deux prises par jour.

L'effet anti-hypertenseur de l'irbésartan se manifeste en une à deux semaines, l'effet maximal étant observé quatre à six semaines après le début du traitement. Les effets antihypertenseurs se maintiennent lors du traitement au long cours. La pression artérielle revient progressivement à son état initial après arrêt du traitement. Aucun effet rebond de l'hypertension n'a été observé.

Les effets anti-hypertenseurs de l'irbésartan et des diurétiques thiazidiques sont additifs. Chez les patients qui ne sont pas contrôlés de façon adéquate par l'irbésartan seul, l'addition d'une faible dose d'hydrochlorothiazide (12,5 mg) à l'irbésartan une fois par jour entraîne, à la concentration minimale, une baisse plus importante de la pression artérielle, ajustée par rapport au placebo, de 7-10/3-6 mmHg (systolique/diastolique).

L'efficacité de l'irbésartan est indépendante de l'âge et du sexe. Comme pour les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, la réponse à l'irbésartan en monothérapie est notablement inférieure chez les sujets noirs hypertendus. En cas d'administration concomitante d'irbésartan avec une faible dose d'hydrochlorothiazide (par exemple 12,5 mg par jour), la réponse antihypertensive des sujets noirs rejoint celle des sujets blancs.

Il n'y a pas d'effet cliniquement significatif sur l'uricémie ou sur l'uricurie.

Population pédiatrique

La baisse de pression artérielle obtenue après titration avec des doses cibles d'irbésartan de 0,5 mg/kg (faible), 1,5 mg/kg (moyenne) et 4,5 mg/kg (forte) a été évaluée chez 318 enfants et adolescents âgés de 6 à 16 ans hypertendus ou à risque (diabétiques, antécédents familiaux d'hypertension) sur une période de trois semaines.

A la fin des trois semaines, la baisse moyenne par rapport à la valeur initiale du critère principal d'efficacité, la pression artérielle systolique en position assise (PAS ass) à la concentration minimale, était de 11,7 mmHg (faible dose), 9,3 mmHg (dose moyenne) et 13,2 mmHg (forte dose). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre ces doses. La variation moyenne ajustée de la pression artérielle diastolique en position assise (PAD ass) à la concentration minimale était de 3,8 mmHg (faible dose), 3,2 mmHg (dose moyenne) et 5,6 mmHg (forte dose). Sur une période ultérieure de deux semaines pendant laquelle les patients

ont été randomisés à nouveau pour recevoir le médicament contenant la substance active ou le placebo, les patients sous placebo ont présenté des augmentations de la PAS ass et de la PAD ass de 2,4 et 2,0 mmHg, par rapport à des variations de + 0,1 et - 0,3 mmHg respectivement pour les patients sous irbésartan toutes doses confondues (voir rubrique 4.2).

Hypertension et diabète de type 2 avec maladie rénale

L'essai IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) montre que l'irbésartan ralentit la progression de la maladie rénale chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique et une protéinurie avérée. L'essai IDNT était un essai de morbi-mortalité en double aveugle, contrôlé, comparant l'irbésartan, l'amlodipine et un placebo. Les effets à long terme (2,6 ans en moyenne) de l'irbésartan sur la progression de l'atteinte rénale et sur la mortalité toutes causes confondues ont été étudiés chez 1 715 patients hypertendus diabétiques de type 2 ayant une protéinurie \geq 900 mg/jour et une créatinine sérique comprise entre 1,0 et 3,0 mg/dL. Les patients ont reçu des doses progressives, en fonction de la tolérance, allant de 75 mg jusqu'à une dose d'entretien de 300 mg d'irbésartan, de 2,5 mg à 10 mg d'amlodipine, ou un placebo. Dans tous les groupes de traitement, les patients ont reçu en général 2 à 4 antihypertenseurs (par exemple diurétiques, bêtabloquants, alpha-bloquants) afin d'atteindre un objectif prédéfini de pression artérielle \leq 135/85 mmHg ou une réduction de 10 mmHg de la pression artérielle systolique si la valeur initiale de celle-ci était $>$ 160 mmHg. Soixante pour cent (60 %) des patients du groupe placebo ont atteint cet objectif de pression artérielle versus 76 % et 78 % respectivement dans les groupes irbésartan et amlodipine. L'irbésartan a réduit significativement le risque relatif du critère principal combiné : doublement de la créatinine sérique, insuffisance rénale terminale (IRT) ou mortalité toutes causes confondues. Environ 33 % des patients du groupe irbésartan ont atteint ce critère principal combiné rénal comparativement à 39 % et 41 % dans les groupes placebo et amlodipine (réduction du risque relatif de 20 % versus placebo [$p = 0,024$] et réduction du risque relatif de 23 % par rapport à l'amlodipine [$p = 0,006$]). Lors de l'analyse individuelle des composants du critère principal, aucun effet n'a été observé sur la mortalité toutes causes confondues, tandis qu'une tendance positive sur la réduction de l'IRT et une réduction significative du doublement de la créatinine sérique ont été observées.

L'effet du traitement a été évalué dans des sous-groupes tenant compte du sexe, de l'origine ethnique, de l'âge, de la durée du diabète, de la pression artérielle initiale, de la créatininémie et du taux d'albuminurie. Dans les sous-groupes des femmes et des patients noirs, qui représentaient respectivement 32 % et 26 % de la population totale de l'étude, le bénéfice rénal n'était pas évident, bien que les intervalles de confiance ne l'aient pas exclu. De même pour le critère d'évaluation secondaire constitué des événements cardiovasculaires fatals et non fatals, il n'y a pas eu de différence entre les trois groupes dans la population globale, bien qu'une augmentation de l'incidence des infarctus du myocarde non fatals ait été observée chez les femmes et une diminution de l'incidence des infarctus du myocarde non fatal chez les hommes dans le groupe irbésartan par rapport au traitement comportant le placebo. Une augmentation de l'incidence des infarctus du myocarde non fatals et des accidents vasculaires cérébraux a été observée chez les femmes dans le groupe de traitement comportant l'irbésartan par rapport au groupe de traitement comportant l'amlodipine, tandis que le nombre d'hospitalisations dues à une insuffisance cardiaque a été réduit dans la population globale. Toutefois, aucune explication particulière de ces résultats chez les femmes n'a été identifiée.

L'étude IRMA 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus) montre que l'irbésartan 300 mg retarde la progression vers une protéinurie avérée chez des patients ayant une microalbuminurie. L'étude IRMA 2 était une étude de morbidité en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 590 patients ayant un diabète de type 2, une microalbuminurie (30-300 mg/jour) et une fonction rénale normale (créatinine sérique \leq 1,5 mg/dL chez les hommes et $<$ 1,1 mg/dL chez les femmes). L'étude a évalué les effets à long terme (2 ans) de l'irbésartan sur la progression vers une protéinurie clinique (avérée) (taux d'excrétion urinaire d'albumine [TEUA] $>$ 300 mg/jour et augmentation du

TEUA d'au moins 30 % par rapport à la valeur initiale). L'objectif prédéfini était une pression artérielle \leq 135/85 mmHg. D'autres agents antihypertenseurs (à l'exception des IEC, des ARA II et des inhibiteurs calciques de type dihydropyridine) étaient ajoutés si besoin pour permettre d'atteindre l'objectif tensionnel.

Alors qu'une pression artérielle comparable a été atteinte dans tous les groupes de traitement, moins de patients ont atteint le critère d'évaluation de protéinurie avérée dans le groupe irbésartan 300 mg (5,2 %) que dans les groupes placebo (14,9 %) ou irbésartan 150 mg (9,7 %), démontrant ainsi pour la plus haute dose une réduction du risque relatif de 70 % versus placebo ($p = 0,0004$). Une amélioration concomitante du débit de filtration glomérulaire (DFG) n'a pas été observée pendant les trois premiers mois de traitement. Le ralentissement de la progression vers une protéinurie clinique a été évident dès trois mois et s'est poursuivi tout au long de la période de deux ans. Une régression vers une albuminurie normale (< 30 mg/jour) a été plus fréquente dans le groupe irbésartan 300 mg (34 %) que dans le groupe placebo (21 %).

Double blocage du SRAA

L'utilisation de l'association d'un IEC avec un ARA II a été étudiée au cours de deux essais contrôlés et randomisés de grande envergure (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] et VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]). L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale ou atteints de diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients atteints de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique.

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

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être utilisés de façon concomitante chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

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

Amlodipine

Mécanisme d'action

L'amlodipine est un inhibiteur du flux d'ions calcium du groupe de la dihydropyridine (inhibiteur des canaux lents ou antagoniste des ions calcium) et de l'influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et les muscles lisses vasculaires. Le mécanisme de l'effet antihypertenseur de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire. Le mécanisme précis par lequel l'amlodipine soulage l'angor n'a pas été entièrement déterminé, mais l'amlodipine réduit la charge ischémique totale par les deux actions suivantes :

1) L'amlodipine dilate les artérioles périphériques et par conséquent réduit la résistance périphérique totale (post-charge) contre laquelle le cœur agit. Dans la mesure où la fréquence cardiaque reste stable, cette réduction du travail du cœur diminue la consommation d'énergie myocardique et les besoins en oxygène.

2) Le mécanisme d'action de l'amlodipine implique aussi probablement la dilatation des principales artères coronaires et artérioles coronaires, dans les régions normales et ischémiques. Cette dilatation augmente la délivrance d'oxygène au myocarde chez les patients présentant un spasme artériel coronaire (angor de Prinzmetal ou variante).

Effets pharmacodynamiques

Chez les patients atteints d'hypertension, l'administration en une prise unique quotidienne entraîne des réductions cliniquement significatives de la pression artérielle à la fois en position couchée et debout tout au long de l'intervalle de 24 heures. Du fait du délai d'action lent, l'administration d'amlodipine n'est pas associée à une hypotension aiguë. L'amlodipine n'a pas été associée à des effets métaboliques indésirables ou à des changements des lipides plasmatiques, et convient aux patients atteints d'asthme, de diabète et de goutte.

Efficacité et sécurité clinique

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 (IEC), 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 avaient 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 - 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 composite) 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 - 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 - 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 à 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 versus placebo (PRAISE) conçue pour évaluer des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classes III à IV de la NYHA recevant de la digoxine, des diurétiques et des IEC 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 long terme contrôlée versus 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'IEC, 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'œdèmes pulmonaire.

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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Irbésartan et amlodipine

L'administration concomitante d'irbésartan et d'amlodipine, qu'il s'agisse d'un comprimé de l'association à dose fixe ou d'une association libre, n'a aucune influence sur la biodisponibilité des composants individuels.

Les deux associations à dose fixe d'irbésartan et d'amlodipine (150 mg/10 mg et 300 mg/10 mg) sont bioéquivalentes aux associations de doses libres (150 mg/10 mg et 300 mg/10 mg), à la fois en termes de vitesse et de degré d'absorption.

Lorsqu'ils sont administrés séparément ou de façon concomitante à des doses de 300 mg et 10 mg, le délai pour atteindre la concentration plasmatique maximale médiane d'irbésartan et d'amlodipine reste inchangé, c'est-à-dire 0,75-1 heure et 5 heures respectivement après l'administration. De la même manière, la C_{max} et les ASC se situent dans la même plage, ce qui entraîne une biodisponibilité relative de 95 % pour l'irbésartan et de 98 % pour l'amlodipine lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante.

Irbésartan

Après administration orale, l'irbésartan est bien absorbé : des études de biodisponibilité absolue ont rapporté des valeurs d'environ 60 à 80 %. Les pics de concentration plasmatique sont atteints 1,5 à 2 heures après administration orale. La prise concomitante d'aliments ne modifie pas de façon significative la biodisponibilité de l'irbésartan.

Amlodipine

Après administration orale de doses thérapeutiques, l'amlodipine est bien absorbée avec des concentrations sanguines maximales atteintes 6 à 12 heures après l'administration. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 80 %.

La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas affectée par la prise d'aliments.

Distribution

Irbésartan

La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 96 %, avec une liaison négligeable aux cellules sanguines. Le volume de distribution est de 53 à 93 litres.

Amlodipine

Le volume de distribution de l'amlodipine est d'environ 21 L/kg. Des études in vitro ont montré qu'environ 97,5 % de l'amlodipine circulante étaient liés aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

Irbésartan

Après administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au ^{14}C , 80 à 85 % de la radioactivité plasmatique circulante peuvent être attribués à l'irbésartan inchangé. L'irbésartan est métabolisé par le foie par glucuroconjugaison et oxydation. Le métabolite circulant principal est le glucuronide d'irbésartan (environ 6 %). Les études in vitro indiquent que l'irbésartan est oxydé principalement par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P450. L'isoenzyme CYP3A4 a un effet négligeable. Il n'est pas métabolisé par, et n'induit pas ou n'inhibe pas substantiellement la plupart des isoenzymes fréquemment associées au métabolisme du médicament (c'est-à-dire CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 ou CYP2E1). L'irbésartan n'induit pas et n'inhibe pas l'isoenzyme CYP3A4.

L'irbésartan n'affecte pas la pharmacocinétique de la simvastatine (métabolisée par le CYP3A4) ou de la digoxine (substrat du transporteur d'efflux de la glycoprotéine P). Les paramètres pharmacocinétiques de l'irbésartan ne sont pas affectés par l'administration concomitante de nifédipine ou d'hydrochlorothiazide.

Amlodipine

L'amlodipine est largement métabolisée par le foie en métabolites inactifs avec 10 % de la molécule mère et 60 % des métabolites excrétés dans les urines.

Élimination

Irbésartan et amlodipine

Lorsqu'ils sont administrés séparément ou de façon concomitante à des doses de 300 mg et de 10 mg, les valeurs moyennes de demi-vie pour l'irbésartan et l'amlodipine, administrés seuls ou en association, sont similaires : 17,6 heures contre 17,7 heures pour l'irbésartan, et 52,1 heures contre 58,5 heures pour l'amlodipine. L'élimination de l'irbésartan et de l'amlodipine est comparable lorsque les médicaments sont administrés seuls ou de façon concomitante.

Irbésartan

L'irbésartan et ses métabolites sont éliminés par voie biliaire et rénale. Après administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au ^{14}C , environ 20 % de la radioactivité sont retrouvés dans les urines et la radioactivité restante dans les fèces. Moins de 2 % de la dose est excrétée dans les urines sous forme d'irbésartan inchangé.

La clairance corporelle totale et la clairance rénale sont respectivement comprises entre 157 et 176 mL/min et entre 3,0 et 3,5 mL/min. La demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) de l'irbésartan est de 11 à 15 heures.

L'irbésartan présente une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de doses de 10 à 600 mg. Pour des doses au-delà de 600mg (deux fois la dose recommandée), une augmentation moindre et non proportionnelle de l'absorption orale a été observée. Le mécanisme impliqué est inconnu. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes trois jours après l'instauration d'un schéma d'une dose unique journalière. Une accumulation limitée (< 20%) est observée dans le plasma après administration répétée d'une dose unique journalière.

Amlodipine

La demi-vie d'élimination plasmatique terminale est d'environ 35 à 50 heures, et compatible avec une administration en une dose unique journalière.

Populations particulières

Origine ethnique

Irbésartan

Chez les patients normotensifs noirs et blancs, l'ASC plasmatique et la $t_{1/2}$ de l'irbésartan sont environ 20 à 25 % supérieures chez les patients noirs par rapport aux patients blancs ; les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de l'irbésartan sont essentiellement équivalentes.

Sexe

Irbésartan

Dans une étude, des concentrations plasmatiques d'irbésartan un peu plus élevées ont été observées chez les patients hypertendus de sexe féminin. Cependant, il n'y avait aucune différence dans la demi-vie et dans l'accumulation de l'irbésartan. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients de sexe féminin.

Patients âgés

Irbésartan

Les valeurs de l'Aire Sous la Courbe et de la C_{max} étaient également un peu plus élevées chez les sujets âgés (> 65 ans) que celles des sujets jeunes (18-40 ans). Cependant la demi-vie terminale n'était pas significativement altérée. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les sujets âgés.

Amlodipine

Le délai pour atteindre des concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine est similaire chez les patients âgés et les patients plus jeunes. 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.

Population pédiatrique

Irbésartan

La pharmacocinétique de l'irbésartan a été évaluée chez 23 enfants hypertendus après l'administration de doses d'irbésartan quotidiennes uniques ou multiples (2 mg/kg) jusqu'à une dose quotidienne maximale de 150 mg pendant quatre semaines. Parmi ces 23 enfants, 21 étaient évaluables pour une comparaison avec les données pharmacocinétiques chez l'adulte (12 enfants de plus de 12 ans, 9 enfants entre 6 et 12 ans). Les résultats ont montré que la C_{max}, l'ASC et les taux de clairance étaient comparables à ceux observés chez des patients adultes recevant 150 mg d'irbésartan par jour. Une accumulation limitée d'irbésartan (18 %) dans le plasma a été observée avec des doses uniques quotidiennes répétées.

Amlodipine

Une étude PK de population a été réalisée chez 74 enfants hypertendus âgés de 1 à 17 ans (34 patients étant âgés de 6 à 12 ans et 28 patients de 13 à 17 ans), traités par des doses d'amlodipine comprises entre 1,25 et 20 mg, administrées une ou deux fois par jour. Chez les enfants âgés de 6 à 12 ans et chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans, la clairance orale typique (CL/F) 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. Une large variabilité de l'exposition entre les individus a été observée. Les données disponibles chez les enfants âgés de moins de 6 ans sont limitées.

Insuffisance hépatique

Irbésartan

Les paramètres pharmacocinétiques de l'irbésartan ne sont pas modifiés de façon significative chez les patients atteints d'insuffisance hépatique due à une cirrhose du foie légère à modérée.

Amlodipine

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 % (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Irbésartan

Les paramètres pharmacocinétiques de l'irbésartan ne sont pas significativement modifiés chez les patients présentant une insuffisance rénale (quel que soit le stade de celle-ci) ni chez les patients soumis à une hémodialyse. L'irbésartan n'est pas éliminé par hémodialyse.

Autre

Amlodipine

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.

5.3. Données de sécurité préclinique

Irbésartan et amlodipine

Une étude de toxicologie en administration répétée chez le rat a montré que l'administration combinée d'irbésartan et d'amlodipine n'augmentait aucune des toxicités précédemment rapportées et existantes des agents individuels, ni n'a induit de nouvelle toxicité, et aucun effet synergique toxicologique n'a été observé.

Irbésartan

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicologie en administration répétée

L'irbésartan a causé des modifications au niveau hématologique (baisse de l'hémoglobine, de l'hématocrite et du nombre de globules rouges) à des doses équivalentes ou supérieures à 5 fois la dose maximale recommandée de 300 mg* chez l'homme, et de la chimie sanguine (diminution des protéines totales, augmentation de l'urée, de la créatinine et du potassium) à des doses équivalentes à 0,2 ou 4 fois la dose maximale recommandée de 300 mg* chez l'homme. Chez les rats mais pas chez les macaques, l'irbésartan a induit une augmentation dose-dépendante du glucose sanguin à des doses équivalentes à 0,8 fois la dose maximale recommandée de 300 mg* chez l'homme. L'irbésartan a réduit le poids du cœur dans les 2 espèces à des doses équivalentes à 2 fois la dose maximale recommandée de 300 mg* chez l'homme.

Toxicité sur la reproduction

A des doses de 50 mg/kg/jour (équivalent à la dose maximale recommandée chez l'homme de 300 mg*) et plus d'irbésartan, des effets transitoires (augmentation de la formation de cavernes au niveau rénal et pelvien, d'hydro-uretère ou d'œdème sous-cutané) ont été observés chez les fœtus de rat, qui ont disparu après la naissance. Chez les lapins à des doses de 30 mg/kg/jour (1,6 fois la dose maximale recommandée chez l'homme de 300 mg*), une mortalité maternelle, un avortement et une résorption précoce du fœtus ont été observés. Aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat ou le lapin. L'irbésartan est détecté dans les fœtus de rat et de lapin, et est excrété dans le lait des rates allaitantes. La fertilité et la performance reproductive n'ont pas été affectées dans des études réalisées sur des rats mâles et femelles, même à des doses orales d'irbésartan provoquant une certaine toxicité parentale (jusqu'à 650 mg/kg/jour équivalent à 17 fois la dose maximale recommandée chez l'homme de 300 mg*).

Amlodipine

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse ou mutagénicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicité sur la reproduction

Les études de toxicité sur la reproduction chez le rat et la souris ont montré un retard de la mise bas, une durée prolongée du travail et une diminution de la survie de la descendance à des

doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base en mg/kg.

Altération de la fertilité

Aucun effet n'a été observé sur la fertilité chez des rats traités par amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (8 fois la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg*). 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 pesant 50 kg.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline

Croscarmellose sodique

Hypromellose

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose

Macrogol

Dioxyde de titane (E171)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium) blanc opaque.

Présentations : 15, 28, 30, 90 et 98 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

82 AVENUE RASPAIL

94250 GENTILLY

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 302 077 1 0 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 302 077 2 7 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I