RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DUOFOR 5mg/80mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

DUOFOR est indiqué pour les patients dont la tension artérielle est insuffisamment contrôlée par une monothérapie.

4.2. Posologie et mode d'administration

La dose recommandée de DUOFOR est d'un comprimé par jour.

DUOFOR 5mg/80mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec l'amlodipine 5 mg ou le valsartan 80 mg seuls. DUOFOR peut être pris au cours ou en dehors des repas. Il est recommandé de prendre DUOFOR avec un peu d'eau.

L'adaptation individuelle de la dose de chacun des composants (amlodipine et valsartan) est recommandée avant de passer à l'association à dose fixe. Le passage direct de la monothérapie à l'association à dose fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié.

Pour des raisons de commodité, les patients, qui prennent du valsartan et de l'amlodipine séparément sous forme de comprimés ou de gélules, peuvent prendre à la place le dosage de DUOFOR correspondant aux mêmes doses de ces deux composants.

Altération de la fonction rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une altération de la fonction rénale légère à modérée. En cas d'altération modérée de la fonction rénale, il est conseillé de surveiller les taux de potassium et de créatinine.

Altération de la fonction hépatique :

Les patients présentant une altération de la fonction hépatique ou des troubles dus à l'obstruction des voies biliaires devront faire l'objet d'une attention particulière en cas d'administration de DUOFOR (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique légère a modérée sans cholestase, la dose maximale recommandée de valsartan est de 80 mg.

Sujets âgés (65 ans et plus) :

Une attention est requise lors de l'augmentation des doses chez les sujets âgés.

Enfants et adolescents :

En raison d'un manque de données d'efficacité et de tolérance, DUOFOR ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives, aux dihydropyridines ou à l'un des excipients.
- Altération sévère de la fonction hépatique, cirrhose biliaire ou cholestase.
- Altération sévère de la fonction rénale (DFG < 30 ml/min/1,73 m^2) et patients sous dialyse.
- 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Grossesse :

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. Les patientes qui envisagent une grossesse doivent passer à des traitements antihypertenseurs alternatifs ayant un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse, à moins que la poursuite du traitement par un ARA II soit considérée comme essentielle. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par un ARA II doit être arrêté immédiatement, et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être démarré (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Déplétion sodée et/ou volémique :

Une hypotension excessive a été observée chez 0,4 % des patients traités par DUOFOR pour une hypertension artérielle non compliquée dans des études contrôlées contre placebo. Une hypotension symptomatique peut survenir chez des patients avec un système rénine-angiotensine activé (tels que les patients présentant une déplétion volémique et/ou sodée recevant des doses élevées de diurétiques) qui reçoivent un traitement par antagonistes des

récepteurs de l'angiotensine. Il est recommandé de corriger cette hypotension avant l'administration de DUOFOR ou d'instaurer une surveillance médicale étroite au début du traitement.

En cas de survenue d'une hypotension avec DUOFOR, placer le patient en position couchée et perfuser au besoin du sérum physiologique en intraveineux. Le traitement peut être repris, une fois la pression artérielle stabilisée.

Hyperkaliémie :

La prise concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs du potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux sériques de potassium (héparine, etc.) doit être faite avec précaution et s'accompagner d'un contrôle fréquent de la kaliémie.

Sténose de l'artère rénale :

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de DUOFOR chez des patients présentant une sténose de l'artère rénale bilatérale ou une sténose artérielle sur rein fonctionnellement unique.

Transplantation rénale :

Il n'existe à ce jour aucune expérience de la sécurité d'emploi de DUOFOR chez des patients ayant récemment subit une transplantation rénale.

Altération de la fonction hépatique :

Le valsartan est essentiellement éliminé sous forme inchangée par voie biliaire, tandis que l'amlodipine est presque entièrement métabolisée par le foie. En cas d'administration de DUOFOR, une surveillance particulière devra être instaurée chez les patients qui présentent une altération de la fonction hépatique légère à modérée ou des troubles dus à l'obstruction des voies biliaires.

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

Altération de la fonction rénale :

Aucun ajustement posologique de DUOFOR n'est nécessaire lors d'une altération faible à modérée de la fonction rénale (DFG > 30 ml/min/1,73 m^2). En cas d'altération modérée de la fonction rénale, il est conseillé de surveiller les taux de potassium et de créatinine.

Hyperaldostéronisme primaire :

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne doivent pas être traités par le valsartan (antagoniste de l'angiotensine II) ; leur système rénine-angiotensine est altéré par cette maladie.

Insuffisance cardiaque :

Du fait de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, des modifications de la fonction rénale sont à prévoir chez les individus à risque. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le traitement par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine a été associé à une oligurie et/ou une augmentation progressive de l'urée sanguine et (dans de rares cas) à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Des résultats similaires ont été rapportés avec le valsartan.

Dans une étude à long terme de l'amlodipine, contrôlée contre placebo (PRAISE-2), réalisée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique de grade III ou IV de la classe NYHA (New York Heart Association Classification), l'amlodipine a été associée à une augmentation des cas rapportés d'oedème pulmonaire ; l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque versus placebo n'était cependant pas significative.

Rétrécissement aortique et mitral, cardiomyopathie hypertrophique obstructive :

Comme avec tous les autres vasodilatateurs, les patients présentant un rétrécissement aortique ou mitral ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive devront faire l'objet d'une attention particulière.

DUOFOR n'a été étudié que dans la population des patients hypertendus.

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

Liées à l'amlodipine :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Inhibiteurs du CYP3A4 : une étude réalisée chez des patients âgés a montré que le diltiazem inhibe le métabolisme de l'amlodipine, probablement via le CYP3A4 (la concentration plasmatique augmente d'environ 50 % et l'effet de l'amlodipine est augmenté). La possibilité que des inhibiteurs plus puissants du CYP3A4 (à savoir kétoconazole, itraconazole, ritonavir) puissent augmenter la concentration plasmatique de l'amlodipine de manière plus importante que le diltiazem n'est pas exclue.

- Inducteurs du CYP3A4 : anticonvulsivants (ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone), rifampicine, extrait de millepertuis : L'administration simultanée peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'amlodipine. Une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie d'amlodipine pendant le traitement par l'inducteur et après son interruption sont indiqués.

A prendre en compte :

- Autres : en monothérapie, l'amlodipine a été administrée en toute sécurité avec des diurétiques thiazidiques, des bêtabloquants, des IEC, des dérivés nitrés d'action prolongée, la trinitrine/nitroglycérine sublinguale, la digoxine, la warfarine, l'atorvastatine, le sildénafil, des antiacides (gel d'hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium, siméticone), la cimétidine, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des antibiotiques et des hypoglycémiants oraux.

Liées au valsartan :

Déconseillées :

Lithium : des augmentations réversibles de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques ont été rapportées en cas d'administration concomitante d'IEC. Malgré le manque de données sur l'utilisation concomitante de valsartan et du lithium, cette association est déconseillée. Si l'usage d'une telle association s'avère nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

- Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts du sel contenant du potassium et autres substances susceptibles d'augmenter les taux de potassium : une surveillance de la kaliémie est conseillée en cas d'association concomitante d'un médicament modifiant les taux de potassium avec le valsartan.

Nécessitant des précautions d'emploi :

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de COX-2, acide acétylsalicylique (> 3 g/j) et AINS non sélectifs : une diminution de l'effet antihypertenseur est possible en cas d'administration concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS. De ce fait, l'utilisation concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS peut conduire à un risque accru d'aggravation de la fonction rénale et à une augmentation de la kaliémie. Par conséquent, une surveillance de la fonction rénale en début de traitement et une hydratation du patient est recommandée.

- Autres : aucune interaction cliniquement significative n'a été mise en évidence entre le valsartan administré en monothérapie et les substances suivantes : cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide.

Communes à l'association :

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

A prendre en compte :

Autres antihypertenseurs : les antihypertenseurs couramment utilisés (ex. alpha-bloquants, diurétiques) et les autres médicaments qui peuvent provoquer une hypotension comme effet

indésirable (ex. antidépresseurs tricycliques, alpha-bloquants pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate) peuvent augmenter l'effet antihypertenseur de l'association.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse :

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) est déconseillée pendant le 1er trimestre de grossesse (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée pendant les 2e et 3e trimestres de grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de tératogénicité après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure ; cependant, une petite augmentation du risque ne peut être exclue. Bien qu'il n'existe aucune donnée épidémiologique contrôlée sur le risque avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), des risques similaires peuvent exister pour cette classe de médicaments. Les patientes qui envisagent une grossesse doivent passer à des traitements antihypertenseurs alternatifs ayant un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse, à moins que la poursuite du traitement par un ARA II soit considérée comme essentielle. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par un ARA II doit être arrêté immédiatement, et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être démarré.

Dans l'espèce humaine, une exposition à un traitement par ARA II au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) : cf Sécurité préclinique.
En cas d'exposition aux ARA II à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.
Les nouveau-nés de mères traitées par ARA II doivent être étroitement surveillés sur le plan tensionnel (hypotension) : cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi.

Allaitement :

Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation de DUOFOR durant l'allaitement, DUOFOR n'est pas recommandé et des traitements alternatifs avec des profils de sécurité durant l'allaitement mieux établis sont préférables, en particulier lors de l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines doivent être informés qu'ils peuvent être occasionnellement sujets à des sensations vertigineuses ou une fatigue.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par fréquence, comme suit : très fréquent (>= 1/10) ; fréquent (>= 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (>= 1/1000, < 1/100) ; rare (>= 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), y compris cas isolés.

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections cardiaques :

- Peu fréquent : Tachycardie, palpitations.
- Rare : Syncope.

Affections du système nerveux :

- Fréquent : Maux de tête.
- Peu fréquent : Sensations vertigineuses, somnolence, sensations vertigineuses posturales, paresthésie.

Affections oculaires :

- Rare : Troubles visuels.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

- Peu fréquent : Vertiges.
- Rare : Acouphènes.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Peu fréquent : Toux, douleur pharyngolaryngée.

Affections gastro-intestinales :

- Peu fréquent : Diarrhées, nausées, douleurs abdominales, constipation, sécheresse de la bouche.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Rare : Pollakiurie, polyurie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Peu fréquent : Éruption, érythème.
- Rare : Hyperhydrose, exanthème, prurit.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

- Peu fréquent : Gonflement des articulations, douleurs dorsales, arthralgie
- Rare : Spasmes musculaires, sensation de lourdeur.

Infections et infestations :

- Fréquent : Rhinopharyngite, grippe.

Affections vasculaires :

- Peu fréquent : Hypotension artérielle orthostatique.
- Rare : Hypotension artérielle.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquent : OEdème, oedème prenant le godet, oedème facial, oedème périphérique, fatigue, bouffées vasomotrices, asthénie, bouffées de chaleur.

Affections du système immunitaire :

- Rare : Hypersensibilité.

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Rare : Dysfonction érectile.

Affections psychiatriques

- Rare : Anxiété.

Informations supplémentaires sur l'association :

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

% des patients qui ont présenté des oedèmes périphériques		**Valsartan (mg)**				
		0	40	80	160	**320**
Amlodipine (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	**0,9**
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	**3,9**
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	**2,4**
	10	**10,3**	**NA**	**NA**	**9,0**	**9,5**

L'incidence moyenne des oedèmes périphériques, calculée à partir des données obtenues avec chaque dose, était de 5,1 % avec l'association amlodipine/valsartan.

Informations supplémentaires sur les composants individuels :

Les effets indésirables précédemment rapportés avec l'un des composants individuels (amlodipine ou valsartan) peuvent également être des effets indésirables potentiels avec DUOFOR, même s'ils n'ont pas été observés dans les essais cliniques ou au cours de la commercialisation.

Amlodipine :

- Fréquent : Vomissements.
- Peu fréquent : Alopécie, troubles du transit, dyspepsie, dyspnée, rhinite, gastrite, hyperplasie gingivale, gynécomastie, hyperglycémie, impuissance, augmentation de la fréquence mictionnelle, leucopénie, malaise, modifications de l'humeur, myalgie, neuropathie périphérique, pancréatite, hépatite, thrombopénie, vascularite, angioedème et érythème polymorphe.
- Rare : Arythmies, infarctus du myocarde. Rarement, des patients, en particulier ceux présentant une maladie coronarienne obstructive sévère, ont développé une augmentation de fréquence, de durée ou de sévérité d'une angine de poitrine ou

d'un infarctus du myocarde aigu lors de l'initiation du traitement par bloqueur des canaux calciques ou lors de l'augmentation de la posologie. Des arythmies (y compris des tachycardies ventriculaires et des fibrillations auriculaires) ont été également rapportées. Ces événements indésirables peuvent ne pas être discernables de l'évolution naturelle de la maladie sous-jacente.

- Très rare : Ictère cholestatique, augmentation des taux d'ASAT et d'ALAT, purpura, éruptions cutanées et prurit. Des cas exceptionnels de syndromes extrapyramidaux ont été rapportés.

Valsartan :

- Indéterminé : Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, neutropénie, thrombopénie, augmentation de la kaliémie, augmentation des valeurs de la fonction hépatique (y compris une augmentation de la bilirubinémie), insuffisance rénale et altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie, angioedèmes, myalgie, vascularite, hypersensibilité (y compris maladie sérique).

4.9. Surdosage

Symptômes :

Il n'y a pas de données concernant le surdosage avec DUOFOR. Le tableau clinique du surdosage avec le valsartan serait probablement dominé par une hypotension prononcée avec des sensations vertigineuses. Le surdosage avec l'amlodipine pourrait provoquer une importante vasodilatation périphérique et, peut-être, une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique prononcée et probablement prolongée pouvant aller jusqu'à un choc fatal a été rapportée.

Traitement :

En cas d'ingestion récente, l'éventualité de provoquer un vomissement et d'effectuer un lavage gastrique devra être considérée. L'administration de charbon activé à des volontaires sains immédiatement après l'ingestion d'amlodipine ou dans les 2 heures qui ont suivi a diminué de manière significative l'absorption de l'amlodipine. En cas d'hypotension cliniquement significative due à un surdosage avec DUOFOR, il faut instituer un traitement de soutien

cardiovasculaire actif, avec une surveillance fréquente de la fonction cardiaque et respiratoire, surélever les extrémités et contrôler la volémie et la diurèse. Un vasoconstricteur peut être utilisé pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à condition qu'il n'y ait pas de contre-indication à son utilisation. Le gluconate de calcium administré par voie intraveineuse peut être utile pour inverser les effets du blocage des canaux calciques.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antagonistes de l'angiotensine II, simples (valsartan), associations avec des dihydropyridines (amlodipine).
DUOFOR associe deux antihypertenseurs dotés de mécanismes complémentaires pour contrôler la pression artérielle chez les patients présentant une hypertension artérielle essentielle : l'amlodipine appartient à la classe des inhibiteurs calciques et le valsartan à la classe des antagonistes de l'angiotensine II. L'association de ces substances a un effet antihypertenseur synergique, diminuant la pression artérielle de manière plus importante que chacun des composants administré seul.

Amlodipine :

L'amlodipine contenue dans DUOFOR inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Le mécanisme de l'action antihypertensive de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire, entraînant une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle. Les données expérimentales suggèrent que l'amlodipine se lie aux sites de fixation à la fois à ceux des dihydropyridines et des non dihydropyridines. La contraction du muscle cardiaque et du muscle lisse vasculaire dépendent de l'entrée des ions calcium extracellulaires dans ces cellules par des canaux ioniques spécifiques.

Après l'administration de doses thérapeutiques à des patients hypertendus, l'amlodipine entraîne une vasodilatation qui se traduit par une réduction des valeurs tensionnelles en position couchée ou debout. Ces baisses de la pression artérielle ne s'accompagnent pas d'une modification significative de la fréquence cardiaque ou des taux plasmatiques de catécholamines en cas d'administration au long cours.

Les concentrations plasmatiques sont corrélées à l'effet chez les patients jeunes comme chez les patients âgés.

Chez les patients hypertendus avec une fonction rénale normale, des doses thérapeutiques d'amlodipine ont entraîné une diminution des résistances vasculaires rénales et une

augmentation du taux de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration ou de la protéinurie.

Chez les patients avec une fonction ventriculaire normale traités par l'amlodipine, les mesures hémodynamiques de la fonction cardiaque au repos et au cours de l'effort (ou de la stimulation) ont généralement montré une légère augmentation de l'index cardiaque, sans influence significative sur le dP/dt ou sur la pression ou le volume diastolique du ventricule gauche, comme avec les autres inhibiteurs calciques. Dans les études hémodynamiques, l'amlodipine n'a pas été associée à un effet inotrope négatif lorsqu'elle a été administrée à doses thérapeutiques à des animaux et à des volontaires sains, même en cas de co-administration avec des bêtabloquants chez l'homme.

L'amlodipine ne modifie pas la fonction du noeud sinusal ou la conduction auriculoventriculaire chez les animaux ou volontaires sains. Dans les études cliniques dans lesquelles l'amlodipine a été administrée en association avec des bêtabloquants à des patients soit hypertendus soit angoreux, aucun effet indésirable n'a été observé sur les paramètres électrocardiographiques.

Valsartan :

Le valsartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II actif par voie orale, puissant et spécifique. Il agit de manière sélective sur le récepteur AT_1 responsable des effets connus de l'angiotensine II. L'augmentation des taux plasmatiques d'angiotensine II après le blocage du récepteur AT_1 par le valsartan peut stimuler le récepteur AT_2 non bloqué qui semble contrebalancer l'effet du récepteur AT_1. Le valsartan n'a pas d'activité agoniste partielle au niveau du récepteur AT_1 et a une affinité beaucoup plus importante (environ 20 000 fois) pour le récepteur AT_1 que pour le récepteur AT_2.

Le valsartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion, également connue sous le nom de kininase II, qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II et dégrade la bradykinine. Les antagonistes de l'angiotensine II ne devraient pas provoquer de toux dans la mesure où ils n'agissent pas sur l'enzyme de conversion et ne potentialisent pas l'action de la bradykinine ou de la substance P. Les études cliniques comparant le valsartan et un IEC ont montré que l'incidence d'une toux sèche était significativement plus faible ($p < 0,05$) sous valsartan que sous IEC (2,6 % contre 7,9 % respectivement). Au cours d'une étude clinique incluant des patients avec des antécédents de toux sèche sous IEC, 19,5 % des sujets sous valsartan et 19,0 % des sujets sous diurétique thiazidique ont présentés une toux contre 68,5 % des sujets sous IEC ($p < 0,05$). Le valsartan ne se lie à aucun autre récepteur hormonal et ne bloque aucun canal ionique dont l'importance pour la régulation cardiovasculaire soit connue.

L'administration de valsartan à des patients hypertendus permet d'obtenir une baisse tensionnelle sans modification de la fréquence cardiaque.

L'effet antihypertenseur se manifeste dans les 2 heures chez la plupart des patients après une dose orale unique, la réduction tensionnelle maximale étant obtenue dans les 4 à 6 heures. L'effet antihypertenseur persiste pendant les 24 heures qui suivent la prise. Lors d'administration répétée, une baisse tensionnelle maximale est généralement obtenue en 2 à

4 semaines, quelle que soit la dose choisie, et elle se maintient pendant le traitement au long cours. L'interruption subite du traitement par le valsartan n'a pas été associée à un effet rebond ou à d'autres événements indésirables.

Amlodipine/valsartan :

L'association d'amlodipine et de valsartan entraîne une réduction supplémentaire de la pression artérielle sur tout l'éventail des doses thérapeutiques. L'effet antihypertenseur d'une dose unique de l'association a persisté pendant 24 heures.

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

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

DUOFOR a également été étudié dans le cadre d'une étude contrôlée contre un produit actif chez 130 patients hypertendus avec une pression artérielle diastolique >= 110 mm Hg et < 120 mm Hg. Dans cette étude (pression artérielle initiale 171/113 mm Hg), un traitement par Amlodipine/Valsartan 5 mg/160 mg augmenté à 10 mg/160 mg a permis de réduire la pression artérielle en position assise de 36/29 mm Hg contre 32/28 mm Hg avec un traitement par lisinopril/hydrochlorothiazide 10 mg/12,5 mg augmenté à 20 mg/12,5 mg.

Dans deux études de suivi à long terme, l'effet d'DUOFOR s'est maintenu sur plus de 1 an. L'interruption subite d'DUOFOR n'a pas été associée à une augmentation rapide de la pression artérielle.

Chez les patients insuffisamment contrôlés sous amlodipine 5 mg, l'amlodipine/valsartan 5 mg/80 mg peut permettre d'obtenir un contrôle tensionnel comparable à celui obtenu par l'amlodipine 10 mg, mais avec moins d'oedèmes. Chez les patients suffisamment contrôlés sous amlodipine 10 mg mais qui présentent des oedèmes inacceptables, l'amlodipine/valsartan 5 mg/80 mg peut permettre d'obtenir un contrôle tensionnel comparable, mais avec moins

d'oedèmes. Aucune influence de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique n'a été mise en évidence lors du traitement par DUOFOR.

DUOFOR n'a pas été étudié dans une population autre que chez les patients hypertendus. Le valsartan a été étudié chez les patients avec un post-infarctus du myocarde et souffrant d'une insuffisance cardiaque. L'amlodipine a été étudiée chez les patients avec un angor chronique stable, avec un angor vasospastique et avec une cardiopathie ischémique documentée par angiographie.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Linéarité :

La pharmacocinétique de l'amlodipine et celle du valsartan sont linéaires.

Amlodipine :

- Absorption : après administration orale de doses thérapeutiques d'amlodipine seule, les concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine sont atteintes en 6 à 12 heures. La biodisponibilité absolue varie de 64 à 80 %. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas modifiée par la prise de nourriture.

- Distribution : le volume de distribution est d'environ 21 l/kg. Les études in vitro ont montré que l'amlodipine circulante est liée à environ 97,5 % aux protéines plasmatiques chez les patients hypertendus.

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

- Élimination : l'élimination plasmatique de l'amlodipine est biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30 à 50 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours d'administration continue. 10 % de la molécule mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans les urines.

Valsartan :

- Absorption : après administration orale de valsartan seul, les concentrations plasmatiques maximales de valsartan sont atteintes en 2 à 4 heures. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 %. Le valsartan se caractérise par une décroissance cinétique multiexponentielle ($t_{½alpha}$ < 1 h et $t_{½ß}$ environ 9 h). La nourriture diminue l'exposition (mesurée par l'ASC) au valsartan d'environ 40 % et la concentration plasmatique

maximale (C_{max}) d'environ 50 %, même si 8 h environ après l'administration, les taux plasmatiques de valsartan sont similaires, que le patient ait été à jeun ou non. Toutefois, cette réduction de l'ASC ne s'accompagne pas d'une réduction cliniquement significative de l'effet thérapeutique et le valsartan peut donc être administré au cours ou en dehors des repas.

- Distribution : le volume de distribution à l'état d'équilibre du valsartan après administration intraveineuse est d'environ 17 l, ce qui indique que le valsartan ne diffuse pas de manière importante dans les tissus. La liaison du valsartan aux protéines sériques est forte (94 à 97 %) ; il se lie principalement à l'albumine.

- Biotransformation : le valsartan ne subit pas de transformation importante puisqu'environ 20 % seulement de la dose sont récupérés sous forme de métabolites. Un métabolite hydroxy a été identifié dans le plasma à faibles concentrations (moins de 10 % de l'ASC du valsartan). Ce métabolite est pharmacologiquement inactif.

- Élimination : le valsartan est principalement éliminé dans les fèces (environ 83 % de la dose) et dans les urines (environ 13 % de la dose), essentiellement sous forme inchangée. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique du valsartan est d'environ 2 l/h et sa clairance rénale est de 0,62 l/h (environ 30 % de la clairance totale). La demi-vie du valsartan est de 6 heures.

Amlodipine/valsartan :

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

Groupes de populations spécifiques :

- Enfants (moins de 18 ans) : aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez l'enfant.

- Sujets âgés (65 ans et plus) : le temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale d'amlodipine est similaire chez les patients jeunes et chez les patients âgés. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, entraînant des augmentations de l'aire sous la courbe (ASC) et de la demi-vie d'élimination.

L'exposition systémique moyenne (ASC) du valsartan est supérieure de 70 % chez le sujet âgé par rapport au sujet jeune ; dès lors, la prudence est requise lors de l'augmentation de la posologie.

- Altération de la fonction rénale : la pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas influencée de manière significative par l'altération de la fonction rénale. Aucune corrélation n'a été constatée entre la fonction rénale et l'exposition systémique au valsartan, ce qui était attendu avec une substance dont la clairance rénale ne représente que 30 % de la clairance plasmatique totale.

- Altération de la fonction hépatique : les patients insuffisants hépatiques présentent une diminution de la clairance de l'amlodipine avec pour conséquence une augmentation d'environ 40 à 60 % de l'ASC. Chez les patients atteints de maladie hépatique chronique légère à modérée, l'exposition (mesurée par les valeurs de l'ASC) au valsartan est en moyenne deux fois plus importante que celle retrouvée chez les volontaires sains (appariés pour l'âge, le sexe et le poids). Il convient d'administrer le produit avec précaution chez les patients atteints de maladie hépatique (cf Posologie et Mode d'administration).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline 102, crospovidone, povidone K30, dioxyde de silice colloïdale, talc, stéarate de magnésium, sepifilm blanc 752, oxyde de fer rouge.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

Ne pas conserver à une température supérieure à 30 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés sous plaquettes (ALU/ALU formpack).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Laboratoires PHILADELPHIA PHARMA

Z.I Sidi Salah Km 16 BP26 3021 Sfax-Tunisie

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

Médicament autorisé N° : 935 309 1

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

28/11/2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2014

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I (Tableau A)