

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sartex® HCT-5 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Sartex® HCT-5 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés
Sartex® HCT-10 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Sartex® HCT-10 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sartex® HCT-5 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Sartex® HCT-5 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Sartex® HCT-10 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Sartex® HCT-10 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Sartex® HCT-5 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés oblongs de couleur blanche, biconvexes, gravés « LLL » sur une face et lisses sur l'autre face.

Sartex® HCT-5 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés oblongs de couleur jaune, biconvexes, gravés « LLH » sur une face et lisses sur l'autre face.

Sartex® HCT-10 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés oblongs de couleur jaune pâle, biconvexes, gravés « HLL » sur une face et lisses sur l'autre face.

Sartex® HCT-10 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés oblongs de couleur brun-jaune, biconvexes, gravés « HLH » sur une face et lisses sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en tant que traitement de substitution chez les patients adultes dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée sous l'association de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide (HCT), pris soit sous forme de trois composants seuls, soit sous forme d'un composant double et d'un composant seul.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée de Sartex® HCT est d'un comprimé par jour, à prendre de préférence le matin.

Avant de passer à Sartex® HCT, les patients doivent être contrôlés par des doses stables des composants seuls pris en même temps. La dose de Sartex® HCT doit être basée sur les doses des composants individuels de l'association au moment du changement.

La dose maximale recommandée de Sartex® HCT est de 10 mg/320 mg/25 mg.

Populations particulières

Altération de la fonction rénale

Du fait du composant hydrochlorothiazide, Sartex® HCT est contre-indiqué chez les patients souffrant d'anurie (voir rubrique 4.3) et chez les patients présentant une altération rénale sévère (débit de filtration glomérulaire [DFG] < 30 mL/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une altération de la fonction rénale légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Altération de la fonction hépatique

Du fait du composant valsartan, Sartex® HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une altération sévère de la fonction hépatique (voir rubrique 4.3). 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 et, dès lors, Sartex® HCT n'est pas adapté à ce groupe de patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). Les recommandations de posologie de l'amlodipine n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Lors du passage à l'amlodipine ou à Sartex® HCT chez les patients hypertendus éligibles (voir rubrique 4.1) présentant une altération de la fonction hépatique, la plus faible dose d'amlodipine dans une association doit être utilisée.

Insuffisance cardiaque et coronaropathies

L'expérience est limitée concernant l'utilisation d'amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide, en particulier à la dose maximale, chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque ou d'une coronaropathie. La prudence est conseillée chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque ou d'une coronaropathie, en particulier lorsque la dose maximale de Sartex® HCT-10 mg/320 mg/25 mg est utilisée.

Sujets âgés (65 ans et plus)

La prudence, de même que des contrôles fréquents de la pression artérielle, est recommandée chez les sujets âgés, en particulier lorsque la dose maximale de Sartex® HCT-10 mg/320 mg/25 mg est utilisée, car les données disponibles pour cette population de patients sont limitées. Lors du passage à Sartex® HCT chez les sujets âgés hypertendus éligibles (voir rubrique 4.1), la plus faible dose d'amlodipine dans une association doit être utilisée.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Sartex® HCT dans la population pédiatrique (patients âgés de moins de 18 ans) dans l'indication de l'hypertension essentielle.

Mode d'administration

Voie orale.

Sartex® HCT peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau, au même moment de la journée et, de préférence, le matin.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à d'autres dérivés du sulfonamide, aux dihydropyridines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- 2e et 3e trimestres de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Altération de la fonction hépatique, cirrhose biliaire ou cholestase.
- Altération sévère de la fonction rénale ($\text{DFG} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), anurie et patients sous hémodialyse.
- Utilisation concomitante de Sartex® HCT et de médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Hypokaliémie réfractaire, hyponatrémie, hypercalcémie et hyperuricémie symptomatique.
- Hypotension sévère.
- Choc (y compris choc cardiogénique).
- Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple, cardiomyopathie hypertrophique obstructive et sténose aortique de degré élevé).
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus aigu du myocarde.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'amlodipine au cours d'une crise hypertensive n'ont pas été établies.

Déplétion sodée et/ou volémique

Une hypotension excessive, y compris une hypotension orthostatique, a été observée chez 1,7 % des patients traités à la dose maximale de l'association amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide (10 mg/320 mg/25 mg) contre 1,8 % des patients traités par l'association valsartan/hydrochlorothiazide (320 mg/25 mg), 0,4 % des patients traités par l'association amlodipine/valsartan (10 mg/320 mg) et 0,2 % des patients traités par l'association hydrochlorothiazide/amlodipine (25 mg/10 mg) au cours d'une étude contrôlée menée chez des patients atteints d'une hypertension non compliquée modérée à sévère.

Chez les patients qui présentent une déplétion sodée et/ou volémique (tels que les patients recevant des doses élevées de diurétiques), une hypotension symptomatique peut survenir après l'instauration d'un traitement par Sartex® HCT. Sartex® HCT doit être utilisé uniquement après correction de toute hyponatrémie et/ou déplétion volémique préexistante.

En cas de survenue d'une hypotension excessive avec Sartex® HCT, 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.

Modifications des électrolytes sériques

Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

Dans l'étude contrôlée sur l'association amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide, les effets contraires du valsartan 320 mg et de l'hydrochlorothiazide 25 mg sur le potassium sérique se sont à peu près

compensés l'un l'autre chez de nombreux patients. Chez d'autres patients, l'un ou l'autre effet pouvait être dominant. Les électrolytes sériques doivent faire l'objet d'une surveillance périodique à intervalles appropriés afin de déceler tout déséquilibre électrolytique éventuel.

Les électrolytes sériques et le potassium en particulier doivent faire l'objet d'une surveillance périodique à intervalles appropriés afin de déceler tout déséquilibre électrolytique éventuel, en particulier chez les patients présentant d'autres risques, comme une altération de la fonction rénale, un traitement par d'autres médicaments ou des antécédents de déséquilibre électrolytique.

Valsartan

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.) n'est pas recommandée. Une surveillance du potassium doit être instaurée le cas échéant.

Hydrochlorothiazide

Le traitement par Sartex® HCT ne doit débuter qu'après correction de l'hypokaliémie et de toute hypomagnésémie coexistante. Les diurétiques thiazidiques peuvent précipiter la survenue d'une nouvelle hypokaliémie ou exacerber une hypokaliémie préexistante. Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec prudence chez les patients atteints de pathologies impliquant une perte accrue de potassium, par exemple les néphropathies avec perte de sels et les troubles de la fonction rénale d'origine prérénale (cardiogéniques). Si une hypokaliémie apparaît pendant un traitement par hydrochlorothiazide, Sartex® HCT doit être interrompu jusqu'à correction stable de l'équilibre potassique.

Les diurétiques thiazidiques peuvent précipiter la survenue d'une nouvelle hyponatrémie et d'une alcalose hypochlorémique ou exacerber une hyponatrémie préexistante. On a observé une hyponatrémie associée à des symptômes neurologiques (nausées, désorientation progressive, apathie). Le traitement par hydrochlorothiazide ne doit être débuté qu'après correction d'une hyponatrémie préexistante. Si une hyponatrémie sévère ou rapide survient pendant un traitement par Sartex® HCT, le traitement doit être interrompu jusqu'à normalisation de la natrémie.

Tous les patients qui reçoivent des diurétiques thiazidiques doivent faire l'objet d'une surveillance régulière pour un éventuel déséquilibre électrolytique, en particulier en ce qui concerne le potassium, le sodium et le magnésium.

Altération de la fonction rénale

Les diurétiques thiazidiques peuvent précipiter la survenue d'une azotémie chez les patients atteints d'une maladie rénale chronique. En cas d'utilisation de Sartex® HCT chez des patients présentant une insuffisance rénale, une surveillance périodique des taux d'électrolytes sériques (y compris le potassium), de la créatinine et de l'acide urique est recommandée. Sartex® HCT est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, d'une anurie ou sous dialyse (voir rubrique 4.3).

Aucun ajustement posologique de Sartex® HCT n'est requis pour les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée ($\text{DFG} \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$).

Sténose de l'artère rénale

Sartex® HCT doit être utilisé avec précaution pour traiter l'hypertension chez des patients présentant une sténose de l'artère rénale unilatérale ou bilatérale ou une sténose artérielle sur rein unique, étant donné l'augmentation possible de l'urée sanguine et de la créatinine sérique chez de tels patients.

Transplantation rénale

Il n'existe à ce jour aucune expérience de la sécurité d'emploi de l'amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide chez des patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

Altération de la fonction hépatique

Le valsartan est essentiellement éliminé sous forme inchangée par voie biliaire. La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC (Aire Sous la Courbe) est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; les recommandations posologiques n'ont pas été établies. 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 et, dès lors, Sartex® HCT n'est pas adapté à ce groupe de patients (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Angioédèmes

Des angioédèmes, y compris un gonflement du larynx et de la glotte, entraînant une obstruction des voies aériennes et/ou un gonflement du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue ont été rapportés chez des patients traités par le valsartan. Certains de ces patients ont eu des antécédents d'angioédèmes avec d'autres médicaments, y compris les IEC. Sartex® HCT doit être immédiatement interrompu chez les patients qui développent des angioédèmes et ne doit pas être ré-administré.

Insuffisance cardiaque et coronaropathies/post infarctus du myocarde

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 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. L'évaluation des patients présentant une insuffisance cardiaque ou en post infarctus du myocarde doit toujours comprendre une évaluation de la fonction rénale.

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'œdème pulmonaire ; l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque *versus* placebo n'était cependant pas significative.

Les inhibiteurs calciques dont l'amlodipine doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive parce qu'ils peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires et de mortalité.

La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et des coronaropathies, en particulier lorsque la dose maximale de Sartex® HCT-10 mg/320 mg/25 mg est utilisée, car les données disponibles pour ces populations de patients sont limitées.

Rétrécissement aortique et mitral

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

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 (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne doivent pas être traités par le valsartan (antagoniste de l'angiotensine II), car leur système rénine-angiotensine n'est pas activé. Par

conséquent, Sartex® HCT n'est pas recommandé pour cette population.

Lupus érythémateux

Des cas d'exacerbation ou d'activation d'un lupus érythémateux disséminé ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide.

Autres troubles métaboliques

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter les taux sériques de cholestérol, de triglycérides et d'acide urique. Chez les patients diabétiques, il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux.

Du fait du composant hydrochlorothiazide, Sartex® HCT est contre-indiqué en cas d'hyperuricémie symptomatique. L'hydrochlorothiazide peut augmenter le taux sérique d'acide urique du fait de la diminution de sa clairance et peut entraîner ou exacerber une hyperuricémie préexistante, ainsi que précipiter des crises de goutte chez les patients sensibles.

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion de calcium urinaire et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire du calcium sérique en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Sartex® HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être utilisé qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Sartex® HCT doit être interrompu si une hypercalcémie survient pendant le traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie cachée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant de mener des tests de la fonction parathyroïdienne.

Photosensibilité

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement par Sartex® HCT, il est recommandé d'arrêter le traitement. S'il est jugé nécessaire de reprendre le diurétique, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux rayons UVA artificiels.

Glaucome à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, a été associé à une réaction idiosyncrasique entraînant une myopie aiguë transitoire et un glaucome à angle fermé. Les symptômes incluent l'apparition soudaine d'une diminution de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire qui survient généralement dans les heures ou semaines qui suivent l'instauration du traitement.

Un glaucome aigu à angle ferme peut entraîner une cécité permanente.

Le traitement principal consiste à arrêter l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Il peut être nécessaire d'envisager un traitement médical ou chirurgical si la pression intraoculaire n'est pas contrôlée. Les facteurs de risque prédisposant à un glaucome à angle fermé peuvent être des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

Généralités

La prudence est de rigueur chez les patients qui ont déjà présenté une hypersensibilité à d'autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide sont plus susceptibles de se manifester chez des patients souffrant d'allergies et d'asthme.

Patients âgés (65 ans ou plus)

La prudence, de même que des contrôles fréquents de la pression artérielle, sont recommandés chez les patients âgés, en particulier en cas d'utilisation de la dose maximale de Sartex® HCT-10 mg/320 mg/25 mg, car les données disponibles chez cette population de patients sont limitées.

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

Il est établi que l'utilisation concomitante d'IEC, d'ARAII ou d'aliskiren augmente le risque

d'hypotension, d'hyperkaliémie, et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'utilisation combinée d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren, n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

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

Cancer de la peau de type non mélanome

Un risque accru de cancer de la peau de type non mélanome (CPNM) (carcinome basocellulaire [CB] et carcinome épidermoïde [CE]) proportionnel à l'augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide a été observé dans deux études épidémiologiques provenant du Registre national danois du cancer.

Les actions photosensibilisantes de l'hydrochlorothiazide pourraient être un mécanisme possible du CPNM.

Les patients traités par hydrochlorothiazide doivent être informés du risque de CPNM et de la nécessité de contrôler régulièrement leur peau pour toute nouvelle lésion et signaler rapidement toute lésion suspecte. Des mesures de prévention possibles comme une exposition limitée à la lumière du soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate, doivent être conseillées aux patients afin de réduire le risque de cancer de la peau.

Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par l'examen histologique de biopsies. L'utilisation d'hydrochlorothiazide peut également devoir être reconsidérée chez les patients qui ont déjà présenté un CPNM (voir également rubrique 4.8).

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

Aucune étude d'interaction médicamenteuse formelle avec d'autres médicaments n'a été réalisée avec Sartex® HCT. Par conséquent, seules les informations concernant les interactions médicamenteuses connues pour chacune des substances actives sont décrites dans cette rubrique.

Il est toutefois important de prendre en compte le fait que Sartex® HCT peut augmenter l'effet hypotenseur d'autres agents antihypertenseurs.

Utilisations concomitantes non recommandées

Composant individuel de l'association amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide	Interactions connues avec les agents ci-dessous	Effet de l'interaction médicamenteuse
Valsartan et HCT	Lithium	Des augmentations réversibles de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques ont été rapportées inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, dont le valsartan ou des thiazides. En raison de la diminution de la clairance rénale du lithium par les thiazides, le risque de toxicité liée au lithium pourrait être d'autant plus important avec l'amlodipine, le valsartan et l'hydrochlorothiazide. Par conséquent, une surveillance stricte

		de la lithémie est recommandée en cas d'administration concomitante (voir rubrique 4.4).
Valsartan	Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts du sel contenant du potassium et autres substances susceptibles d'augmenter les taux de potassium	Une surveillance fréquente de la kaliémie est conseillée si l'association concomitante d'un médicament modifiant les taux de potassium avec le valsartan est jugée nécessaire.
Amlodipine	Pamplemousse ou jus de pamplemousse	L'administration concomitante 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.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Composant individuel de l'association amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide	Interactions connues avec les agents ci-dessous	Effet de l'interaction médicamenteuse
Amlodipine	Inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, ritonavir)	L'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltiazem) peut donner lieu à une augmentation significative de la concentration plasmatique d'amlodipine. La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez le sujet âgé. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourront être nécessaires.
	Inducteurs du CYP3A4 (anticonvulsivants [ex. carbamazépine],	Lors de la co-administration d'inducteurs connus du CYP3A4, la concentration plasmatique d'amlodipine peut varier. Par conséquent, la pression artérielle doit être surveillée et une adaptation

	phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone], rifampicine, millepertuis)	posologique doit être envisagée pendant et après la prise concomitante d'un médicament, en particulier avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, millepertuis [<i>hypericum perforatum</i>]).
	Dantrolène (perfusion)	Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardiovasculaire létaux ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène intraveineux. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques comme l'amlodipine chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.
Valsartan et HCT	Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de COX-2, acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) 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'amlodipine/valsartan/hydrochlorotiazide 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 adéquate du patient est recommandée.
Valsartan	Inhibiteurs du transporteur d'influx (rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (ritonavir)	Les résultats d'une étude <i>in vitro</i> menée sur du tissu hépatique humain ont montré que le valsartan est un substrat du transporteur hépatique d'influx OATP1B1 et du transporteur hépatique d'efflux MRP2. L'administration concomitante d'inhibiteurs du transporteur d'influx (rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique du valsartan.
HCT	Alcool, barbituriques ou narcotiques	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques avec des substances qui ont également un effet hypotenseur (ex. par réduction de

	l'activité du système nerveux central sympathique ou par effet vasodilatateur direct) peut potentialiser une hypotension orthostatique.
Amantadine	Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent augmenter le risque d'effets indésirables de l'amantadine.
Anticholinergiques et autres médicaments affectant la motilité gastrique	La biodisponibilité des diurétiques thiazidiques peut être augmentée par les agents anticholinergiques (ex. atropine, biperidène), apparemment du fait de la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique. À l'inverse, il est escompté que les substances prokinétiques telles que le cisapride peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.
Antidiabétiques (ex. insuline et antidiabétiques oraux)	Les diurétiques thiazidiques peuvent modifier la tolérance au glucose. Une adaptation posologique de l'antidiabétique peut être nécessaire.
- Metformine	La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.
Bêta-bloquants et diazoxide	L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris de l'hydrochlorothiazide, avec des bêta-bloquants peut augmenter le risque d'hyperglycémie. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent potentialiser l'effet hyperglycémiant du diazoxide.
Ciclosporine	Le traitement concomitant avec la ciclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutte.
Agents cytotoxiques	Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques (p. ex., le cyclophosphamide, le méthotrexate), et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.
Glycosides digitaliques	Des effets indésirables d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie induites par les thiazidiques peuvent survenir et favoriser l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques.
Produits de contraste iodés	En cas de déshydratation induite par les diurétiques, il existe un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, en

	particulier en cas d'administration de doses élevées de produits contenant de l'iode. Les patients doivent être réhydratés avant l'administration.
Résines échangeuses d'ions	L'absorption des diurétiques thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide, est diminuée par la cholestyramine ou le colestipol. Cela pourrait entraîner des effets sous-thérapeutiques des diurétiques thiazidiques. Cependant, échelonner les prises d'hydrochlorothiazide et de résines de façon à ce que l'hydrochlorothiazide soit administré au moins 4 heures avant ou de 4 à 6 heures après l'administration de résines pourrait potentiellement réduire cette interaction.
Médicaments affectant sur la kaliémie	L'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide peut être augmenté par l'administration concomitante de diurétiques kaliurétiques, corticoïdes, laxatifs, hormone adrénocorticotrope (ACTH), amphotéricine, carbénoxolone, pénicilline G et dérivés de l'acide salicylique ou antiarythmiques. Si ces médicaments doivent être prescrits avec l'association amlodipine /valsartan /hydrochlorothiazide, une surveillance de la kaliémie est recommandée.
Médicaments affectant la natrémie	L'effet hyponatrémique liée des diurétiques peut être aggravée par l'administration concomitante de médicaments tels que les antidépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, etc. Il convient d'être prudent en cas d'administration de ce type de ces médicaments à long terme.
Médicaments pouvant induire des torsades de pointes	En raison du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide doit être administré avec précaution lorsqu'il est associé à des médicaments pouvant induire des torsades de pointes, en particulier les antiarythmiques de classe Ia et de classe III et certains antipsychotiques.
Médicaments utilisés pour le traitement de la goutte (probénécide, sulfinpyrazone et allopurinol)	Il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments uricosuriques car l'hydrochlorothiazide peut augmenter le taux sérique d'acide urique. Une augmentation de la dose de probénécide ou de sulfinpyrazole peut être nécessaire. L'administration concomitante de

	diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.
Méthylidopa	Des cas isolés d'anémie hémolytique ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthylidopa.
Myorelaxants non dépolarisants (par exemple, la tubocurarine)	Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, potentialisent l'action des dérivés du curare.
Autres médicaments antihypertenseurs	Les thiazidiques potentialisent l'effet antihypertenseur d'autres médicaments antihypertenseurs (ex. guanéthidine, méthylidopa, bêta-bloquants, vasodilatateurs, bloqueurs de canaux calciques, IEC, ARA II et inhibiteurs directs de la rénine [IDR]).
Amines pressives (par exemple noradrénaline, adrénaline)	L'hydrochlorothiazide peut diminuer la réponse aux amines pressives telles que la noradrénaline. La signification clinique de cet effet est incertaine et n'est pas suffisante pour empêcher leur utilisation.
Vitamine D et sels de calcium	L'administration de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, avec la vitamine D ou avec des sels de calcium peut potentialiser l'augmentation du calcium sérique. L'utilisation concomitante de diurétiques de type thiazidique peut entraîner une hypercalcémie chez les patients prédisposés à une hypercalcémie (p. ex., hyperparathyroïdie, cancer ou pathologies induites par la vitamine D) en augmentant la réabsorption tubulaire du calcium.

Double blocage du SRAA avec les ARAII, les IEC ou l'aliskiren

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

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Amlodipine

Chez la femme, la sécurité d'emploi de l'amlodipine au cours de la grossesse n'a pas été établie. Dans les études chez l'animal, une reprotoxicité a été observée à doses élevées (voir rubrique 5.3).

L'utilisation d'amlodipine au cours de 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.

Valsartan

L'utilisation d'Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA II) est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée pendant les 2^e et 3^e trimestres de grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de tératogénicité après exposition aux IEC au 1^{er} 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.

Chez l'homme, une exposition à un traitement par ARA II au cours des 2^e et 3^e 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) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition aux ARA II à partir du 2^e 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) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide

Les données sont limitées concernant l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse le placenta. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse peuvent compromettre la perfusion fœto-placentaire et provoquer des effets fœtaux et néonataux tels que un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombocytopénie.

Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

Il n'y a pas d'expérience concernant l'utilisation de Sartex® HCT chez la femme enceinte. Compte tenu des données existantes sur ces composants, l'utilisation de Sartex® HCT n'est pas recommandée au cours du premier trimestre et est contre-indiquée au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

L'amlodipine est excrétée dans le lait maternel. La proportion de dose maternelle reçue par le nourrisson a été estimée à un intervalle interquartile de 3 à 7 %, avec un maximum de 15 %. L'effet de l'amlodipine sur les nourrissons est inconnu. Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation du valsartan durant l'allaitement. L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en petites quantités. Les thiazides à fortes doses provoquant une diurèse importante peuvent inhiber la production de lait. L'utilisation de Sartex® HCT pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Sartex® HCT est utilisé pendant l'allaitement, les doses administrées doivent être les plus faibles possible. 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.

Fertilité

Il n'y a pas d'études cliniques de fécondité avec Sartex® HCT.

Valsartan

Le valsartan n'a pas d'effet sur la capacité de reproduction du rat mâle ou femelle à des doses orales allant jusqu'à 200 mg/kg/jour. Cette dose correspond à 6 fois la dose recommandée chez l'homme exprimée en mg/m² (les calculs prennent comme hypothèse une dose orale de 320 mg/jour et un poids du patient de 60 kg).

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 fécondité. Dans une étude menée chez le rat, des effets indésirables ont été détectés sur la fertilité des mâles (voir rubrique 5.3).

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

Les patients recevant Sartex® HCT qui conduisent des véhicules automobiles ou utilisent des machines doivent être informés qu'ils peuvent être occasionnellement sujets à des sensations vertigineuses ou une fatigue.

L'amlodipine peut avoir une influence légère ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients traités par Sartex® HCT présentent des sensations vertigineuses, des maux de tête, une fatigue ou des nausées, leur aptitude à réagir peut être altérée.

4.8 Effets indésirables

Le profil de sécurité de Sartex® HCT présenté ci-dessous est basé sur des études cliniques réalisées avec l'association amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide et le profil de sécurité connu des composants individuels de cette association.

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'emploi de Sartex® HCT a été évaluée à sa dose maximale de 10 mg/320 mg/25 mg au cours d'une étude clinique, contrôlée, à court terme (8 semaines) chez 2 271 patients, parmi lesquels 582 ont reçu du valsartan en association avec de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide. Les effets indésirables étaient généralement légers et de nature transitoire et n'ont que peu fréquemment nécessité l'arrêt du traitement. Pendant cette étude clinique contrôlée par comparatif actif, les raisons ayant le plus fréquemment motivé l'arrêt du traitement par amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide étaient les étourdissements et l'hypotension (0,7 %).

Dans l'étude clinique contrôlée de 8 semaines, aucun effet indésirable significatif nouveau ou inattendu n'a été observé avec la trithérapie comparativement aux effets connus de la monothérapie ou des composants de la bithérapie.

Dans l'étude clinique contrôlée de 8 semaines, les modifications qui ont été observées dans les paramètres biologiques avec l'association amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide étaient mineures et cohérentes avec le mécanisme d'action pharmacologique des agents administrés individuellement. La présence de valsartan dans la trithérapie a atténué l'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants, classés par système de classes d'organes selon MedDRA et par fréquence, concernent Sartex® HCT (amlodipine/valsartan/HCT) et l'amlodipine, le valsartan et l'HCT individuellement.

Très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; rare : $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; très rare : $< 1/10\ 000$; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence			
		Sartex® HCT-	Amlodipine	Valsartan	HCT
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Cancer de la peau de type non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)	--	--	--	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Agranulocytose, aplasie médullaire	--	--	--	Très rare
	Diminution de l'hémoglobine et l'hématocrite	--	--	Fréquence indéterminée	--
	Anémie hémolytique	--	--	--	Très rare
	Leucopénie	--	Très rare	--	Très rare
	Neutropénie	--	--	Fréquence indéterminée	--
	Thrombopénie, parfois avec purpura	--	Très rare	Fréquence indéterminée	Rare
	Anémie aplasique	--	--	--	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	--	Très rare	Fréquence indéterminée	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	Peu fréquent	--	--	--
	Hypercalcémie	Peu fréquent	--	--	Rare
	Hyperglycémie	--	Très rare	--	Rare
	Hyperlipidémie	Peu fréquent	--	--	--
	Hyperuricémie	Peu fréquent	--	--	Fréquent
	Alcalose hypochlorémique	--	--	--	Très rare
	Hypokaliémie	Fréquent	--	--	Très fréquent
	Hypomagnésémie	--	--	--	Fréquent
	Hyponatrémie	Peu fréquent	--	--	Fréquent

	Aggravation du diabète	--	--	--	Rare
Affections psychiatriques	Dépression	--	Peu fréquent	--	Rare
	Insomnie/troubles du sommeil	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Rare
	Troubles de l'humeur	--	Peu fréquent	--	--
	Confusion	--	Rare	--	--
Affections du système nerveux	Troubles de la coordination	Peu fréquent	--	--	--
	Sensations vertigineuses	Fréquent	Fréquent	--	Rare
	Sensations vertigineuses orthostatiques, sensations vertigineuses à l'effort	Peu fréquent	--	--	--
	Dysgeusie	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Syndrome extra-pyramidal	--	Fréquence indéterminée	--	--
	Maux de tête	Fréquent	Fréquent	--	Rare
	Hypertonie	--	Très rare	--	--
	Létargie	Peu fréquent	--	--	--
	Paresthésies	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Rare
	Neuropathie périphérique, neuropathie	Peu fréquent	Très rare	--	--
	Somnolence	Peu fréquent	Fréquent	--	--
	Syncope	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Tremblements	--	Peu fréquent	--	--
	Hypoesthésie	--	Peu fréquent	--	--
Affections oculaires	Glaucome aigu à angle fermé	--	--	--	Fréquence indéterminée
	Troubles visuels	--	Peu fréquent	--	--
	Baisse de la vision	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Rare
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes	--	Peu fréquent	--	--
	Vertiges	Peu fréquent	--	Peu fréquent	--
Affections cardiaques	Palpitations	--	Fréquent	--	--
	Tachycardie	Peu fréquent	--	--	--
	Arythmies (notamment	--	Très rare	--	Rare

	bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)				
	Infarctus du myocarde	--	Très rare	--	--
Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices	--	Fréquent	--	--
	Hypotension	Fréquent	Peu fréquent	--	--
	Hypotension orthostatique	Peu fréquent	--	--	Fréquent
	Phlébite, thrombophlébite	Peu fréquent	--	--	--
	Vascularite	--	Très rare	Fréquence indéterminée	--
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Peu fréquent	Très rare	Peu fréquent	--
	Dyspnée	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Détresse respiratoire, œdème pulmonaire, pneumonie	--	--	--	Très rare
	Rhinite	--	Peu fréquent	--	--
	Irritation de la gorge	Peu fréquent	--	--	--
Affections gastro- intestinales	Gêne abdominale, douleurs abdominales hautes	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
	Mauvaise haleine	Peu fréquent	--	--	--
	Modifications du transit intestinal	--	Peu fréquent	--	--
	Constipation	--	--	--	Rare
	Diminution de l'appétit	--	--	--	Fréquent
	Diarrhées	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Rare
	Sécheresse buccale	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Dyspepsie	Fréquent	Peu fréquent	--	--
	Gastrite	--	Très rare	--	--
	Hyperplasie gingivale	--	Très rare	--	--

	Nausées	Peu fréquent	Fréquent	--	Fréquent
	Pancréatite	--	Très rare	--	Très rare
	Vomissements	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Test de la fonction hépatique anormal, incluant une augmentation de la bilirubine	--	Très rare**	Fréquence indéterminée	--
	Hépatite	--	Très rare	--	--
	Cholestase intrahépatique, ictère	--	Très rare	--	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie	--	Peu fréquent	--	--
	Angioœdème	--	Très rare	Fréquence indéterminée	--
	Dermatose bulleuse	--	--	Fréquence indéterminée	--
	Réactions de type lupus érythémateux disséminé cutané, réactivation d'un lupus érythémateux cutané	--	--	--	Très rare
	Erythème polymorphe	--	Très rare	--	Fréquence indéterminée
	Exanthème	--	Peu fréquent	--	--
	Hyperhidrose	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Réactions de photosensibilité*	--	Très rare	--	Rare
	Prurit	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée	--
	Purpura	--	Peu fréquent	--	Rare
	Rash cutané	--	Peu fréquent	Fréquence indéterminée	Fréquent
	Décoloration de la peau	--	Peu fréquent	--	--
	Urticaire et autres formes d'éruption	--	Très rare	--	Fréquent
	Vascularite	--	Fréquence	--	Très rare

	nécrosante et nécrolyse épidermique toxique		indéterminé e		
	Dermatite exfoliatrice	--	Très rare	--	--
	Syndrome de Stevens-Johnson	--	Très rare	--	--
	Cedème de Quincke	--	Très rare	--	--
Affections musculo- squelettiques et systémiques	Arthralgie	--	Peu fréquent	--	--
	Douleur dorsale	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Gonflement articulaire	Peu fréquent	--	--	--
	Spasmes musculaires	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Fréquence indéterminée
	Faiblesse musculaire	Peu fréquent	--	--	--
	Myalgie	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquenc e indétermi née	--
	Douleurs dans les extrémités	Peu fréquent	--	--	--
	Gonflement des chevilles	--	Fréquent	--	--
Affections du rein et des voies urinaires	Augmentation du taux sanguin de créatinine	Peu fréquent	--	Fréquenc e indétermi née	--
	Troubles de la miction	--	Peu fréquent	--	--
	Nycturie	--	Peu fréquent	--	--
	Pollakiurie	Fréquent	Peu fréquent	--	--
	Dysfonction rénale	--	--	--	Fréquence indéterminée
	Insuffisance rénale aiguë	Peu fréquent	--	--	Fréquence indéterminée
	Insuffisance rénale et altération de la fonction rénale	--	--	Fréquenc e indétermi née	Rare
Affections des organes de reproduction et du sein	Impuissance	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Fréquent
	Gynécomastie	--	Peu fréquent	--	--
Troubles	Abasie, troubles de	Peu fréquent	--	--	--

généraux et anomalies au site d'administration	la démarche				
	Asthénie	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Fréquence indéterminée
	Gêne, malaise	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Fatigue	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent	--
	Douleur thoracique non cardiaque	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Cedème	Fréquent	Fréquent	--	--
	Douleur	--	Peu fréquent	--	--
	Pyrexie	--	--	--	Fréquence indéterminée
Investigations	Hyperlipidémie	--	--	--	Très fréquent
	Elévation de l'azote uréique du sang	Peu fréquent	--	--	--
	Elévation du taux sérique d'acide urique	Peu fréquent	--	--	--
	Glycosurie	--	--	--	Rare
	Diminution du taux sanguin de potassium	Peu fréquent	--	--	--
	Augmentation du taux sanguin de potassium	--	--	Fréquence indéterminée	--
	Prise de poids	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Perte de poids	--	Peu fréquent	--	--

* Voir rubrique 4.4 Photosensibilité

** Évoquant généralement une cholestase

Description de certains effets indésirables

Cancer de la peau de type non mélanome : selon les données disponibles issues des études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'hydrochlorothiazide et le CPNM a été observée (voir également rubriques 4.4 et 5.1).

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 votre système national de déclaration.

4.9 Surdosage

Symptômes

Il n'y a pas de données concernant le surdosage avec Sartex® HCT. Le principal tableau clinique du surdosage avec le valsartan est probablement dominé par une hypotension prononcée avec des sensations vertigineuses. Le surdosage avec l'amlodipine peut provoquer une importante vasodilatation périphérique et, peut-être, une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique prononcée et probablement prolongée, y compris un choc fatal, a été rapportée avec l'amlodipine.

Traitement

Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

En cas d'hypotension cliniquement significative due à un surdosage avec Sartex® HCT, 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.

Amlodipine

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 deux heures qui ont suivi a diminué de manière significative l'absorption de l'amlodipine.

Il est peu probable que l'amlodipine puisse être éliminée par hémodialyse.

Valsartan

Il est peu probable que le valsartan puisse être éliminé par hémodialyse.

Hydrochlorothiazide

Le surdosage avec l'hydrochlorothiazide est associé à une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie) et à une hypovolémie due à une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents d'un surdosage sont des nausées et une somnolence. L'hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou accentuer une arythmie associée à l'administration concomitante de glucosides digitaliques ou de certains médicaments antiarythmiques.

La quantité d'hydrochlorothiazide qui peut être éliminée par hémodialyse n'a pas été établie.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents agissant sur le système rénine-angiotensine, antagonistes de l'angiotensine II, autres associations, Code ATC : C09DX01.

Mécanisme d'action

Sartex® HCT associe trois 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 et l'hydrochlorothiazide appartient à la classe des diurétiques thiazidiques. L'association de ces substances a un effet antihypertenseur synergique.

Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

Efficacité et sécurité cliniques

L'association amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide a été étudiée chez des patients hypertendus dans une étude en double aveugle contrôlée par comparateur actif. Au total, 2 271 patients présentant une hypertension modérée à sévère (la pression systolique/diastolique initiale moyenne était de 170/107 mmHg) ont reçu un traitement par amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hydrochlorothiazide 320 mg/25 mg, amlodipine/valsartan 10 mg/320 mg, ou hydrochlorothiazide/amlodipine 25 mg/10 mg. Au début de l'étude les patients ont reçu des doses plus faibles de leur traitement en association et la posologie a été augmentée à la pleine dose thérapeutique à la semaine 2.

À la semaine 8, les réductions moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique ont été de 39,7/24,7 mmHg avec l'association amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide, 32,0/19,7 mmHg avec le valsartan/hydrochlorothiazide, 33,5/21,5 mmHg avec l'amlodipine/valsartan, et 31,5/19,5 mmHg avec l'amlodipine/hydrochlorothiazide. La trithérapie a été statistiquement supérieure à chacune des trois bithérapies pour faire diminuer la pression artérielle diastolique et systolique. Les réductions de la pression artérielle systolique/diastolique avec l'association amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide ont été supérieures de 7,6/5,0 mmHg par rapport au valsartan/hydrochlorothiazide, de 6,2/3,3 mmHg par rapport à l'amlodipine/valsartan, et de 8,2/5,3 mmHg par rapport à l'amlodipine/hydrochlorothiazide. Le plein effet hypotenseur a été atteint 2 semaines après l'instauration de la dose maximale de l'association amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide. Le pourcentage de patients obtenant un contrôle tensionnel ($< 140/90$ mmHg) a été statistiquement supérieur avec l'association amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide (71 %) par rapport à chacune des trois bithérapies (45-54 %) ($p < 0,0001$).

Dans un sous-groupe de 283 patients visant à évaluer la mesure ambulatoire de la pression artérielle, des réductions cliniquement et statistiquement supérieures de la pression systolique et diastolique sur 24 heures ont été observées avec la trithérapie par rapport au valsartan/hydrochlorothiazide, au valsartan/amlodipine et à l'hydrochlorothiazide/amlodipine.

Amlodipine

Mécanisme d'action

L'amlodipine contenue dans Sartex® HCT 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.

Effets pharmacodynamiques

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 ont augmenté le taux de filtration glomérulaire et le 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 nœud 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.

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.

Efficacité et sécurité cliniques

Utilisation chez les patients hypertendus

Une étude de morbi-mortalité randomisée en double aveugle intitulée *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* a été menée pour comparer des traitements récents : amlodipine 2,5-10 mg/jour (inhibiteur calcique) ou lisinopril 10-40 mg/jour (IEC) en traitements de première intention, à un diurétique thiazidique, la chlorthalidone 12,5-25 mg/jour dans l'hypertension légère à modérée.

Au total, 33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une durée moyenne de 4,9 ans. Les patients présentaient au moins un autre facteur de risque de maladie cardiaque coronarienne, incluant : antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (plus de 6 mois avant l'inclusion) ou autre maladie cardiovasculaire athéroscléreuse confirmée (total 51,5 %), diabète de type 2 (36,1 %), HDL-cholestérol < 35 mg/dl ou < 0,906 mmol/L (11,6 %), hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiographie ou échocardiographie (20,9 %), tabagisme (21,9 %).

Le critère d'évaluation principal était un critère composite de maladie coronarienne fatale ou d'infarctus du myocarde non fatal. Il n'a pas été observé de différence significative sur le critère principal entre les traitements à base d'amlodipine et les traitements à base de chlorthalidone : rapport de risque (RR) 0,98, IC à 95 % (0,90-1,07), $p = 0,65$. Parmi les critères secondaires, l'incidence d'insuffisance cardiaque (élément d'un critère composite d'événements cardiovasculaires combinés) a été significativement plus élevée dans le groupe amlodipine que dans le groupe chlorthalidone (10,2 % contre 7,7 %, RR 1,38, IC à 95 % [1,25-1,52], $p < 0,001$). Cependant, il n'y a pas eu de différence significative dans la mortalité toute cause entre les traitements à base d'amlodipine et les traitements à base de chlorthalidone : RR 0,96, IC à 95 % [0,89-1,02], $p = 0,20$.

Valsartan

Mécanisme d'action

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 AT1 responsable des effets connus de l'angiotensine II.

Efficacité et sécurité cliniques

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.

Hydrochlorothiazide

Mécanisme d'action

Le site d'action des diurétiques thiazidiques est principalement le tube contourné distal du rein. Il a été démontré qu'un récepteur à haute affinité présent dans le cortex rénal est le site de liaison principal

pour l'action diurétique des thiazidiques et l'inhibition du transport du NaCl dans les tubes contournés distaux. On pense que le mode d'action des thiazidiques est l'inhibition du cotransporteur du Na^+Cl^- , peut-être par compétition pour le site Cl^- , ce qui affecte ainsi les mécanismes de réabsorption des électrolytes : directement en augmentant l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités approximativement égales, et indirectement, en réduisant le volume plasmatique, par cette action diurétique, avec par conséquent une augmentation de l'activité rénine plasmatique, de la sécrétion d'aldostérone et de la perte de potassium urinaire et une diminution du potassium sérique.

Cancer de la peau non mélanome

Selon les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'hydrochlorothiazide et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation enlevée d'hydrochlorothiazide (dose cumulative $\geq 50\,000$ mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (IC à 95 % : 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (IC à 95 % : 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a démontré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'hydrochlorothiazide : 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (IC à 95% : 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée ($\sim 25\,000$ mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée ($\sim 100\,000$ mg) (voir aussi rubrique 4.4).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec les médicaments contenant l'association amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans l'hypertension artérielle essentielle (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

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

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

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

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

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

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

le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Linéarité

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

Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

Après administration orale de Sartex® HCT chez des adultes sains non hypertendus, les concentrations plasmatiques maximales de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide sont atteintes en 6 à 8 heures, 3 heures et 2 heures, respectivement. La vitesse et le taux d'absorption de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide contenus dans Sartex® HCT sont les mêmes que lorsqu'ils sont administrés sous forme de comprimés séparés.

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.

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. Dix pour cent 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 %. 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 Litres, 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 se caractérise par une décroissance cinétique multiexponentielle ($t_{1/2\alpha} < 1$ h et $t_{1/2\beta}$ environ 9 h). 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.

Hydrochlorothiazide

Absorption

Après administration d'une dose orale, l'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement ($T_{\max}$ d'environ 2 heures). L'augmentation de l'ASC moyenne est linéaire et dose-proportionnelle dans l'intervalle thérapeutique.

L'effet de la nourriture sur l'absorption de l'hydrochlorothiazide, le cas échéant, a peu de signification clinique. La biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide après administration orale est de 70 %.

Distribution

Le volume de distribution apparent est de 4 à 8 L/kg. L'hydrochlorothiazide circulant est lié aux protéines sériques (40 à 70 %), principalement à l'albumine sérique. L'hydrochlorothiazide s'accumule également dans les érythrocytes à une concentration et représente environ 3 fois la concentration plasmatique.

Biotransformation

L'hydrochlorothiazide est éliminé principalement sous la forme de composé inchangé.

Élimination

L'hydrochlorothiazide est éliminé du plasma avec une demi-vie d'environ 6 à 15 heures dans la phase terminale d'élimination. La cinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas modifiée en cas d'administration répétée et l'accumulation est minime en cas de prise quotidienne. Plus de 95 % de la dose absorbée sont excrétés sous une forme inchangée dans les urines. La clairance rénale consiste en une filtration passive et une sécrétion active dans les tubules rénaux.

Groupes de populations spécifiques

Population de patients pédiatriques (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.

L'exposition systémique au valsartan est légèrement augmentée chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes, mais la signification clinique n'a pas été démontrée.

Des données limitées suggèrent que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est diminuée chez les sujets âgés sains ou hypertendus par rapport à des volontaires sains jeunes.

Étant donné les trois composants sont aussi bien tolérés chez les patients jeunes que chez les patients âgés, la posologie habituelle est recommandée (voir rubrique 4.2).

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.

Les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée peuvent donc recevoir la dose initiale habituelle (voir rubriques 4.2 et 4.4).

En cas d'insuffisance rénale, le pic plasmatique moyen et l'ASC de l'hydrochlorothiazide sont augmentés et le taux d'excrétion urinaire est réduit. Chez des patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée, une augmentation de 3 fois a été observée dans l'ASC de l'hydrochlorothiazide. Une augmentation de 8 fois a été observée dans l'ASC de l'hydrochlorothiazide chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Sartex® HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, une anurie ou sous dialyse (voir rubrique 4.3).

Altération de la fonction hépatique

Des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l'administration d'amlodipine chez les patients présentant une insuffisance 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). Du fait du composé valsartan, Sartex® HCT est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.3).

5.3 Données de sécurité préclinique

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide

Au cours de diverses études de sécurité préclinique de sécurité menées sur diverses espèces animales avec l'amlodipine, le valsartan, l'hydrochlorothiazide, le valsartan/hydrochlorothiazide, l'amlodipine/valsartan et l'amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide, aucune toxicité systémique ou sur un organe cible n'a été mise en évidence qui puisse affecter négativement le développement de l'amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide en vue d'une utilisation clinique chez l'homme.

Des études de sécurité préclinique d'une durée allant jusqu'à 13 semaines ont été menées chez le rat avec l'amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide. Chez le rat, l'association a entraîné une réduction attendue de la masse érythrocytaire (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite et réticulocytes), une augmentation de l'urée sérique, de la créatinine sérique, du potassium sérique, une hyperplasie juxtaglomérulaire (JG) dans le rein et des érosions focales dans l'estomac glandulaire. Toutes ces modifications ont été réversibles après une période de récupération de 4 semaines et elles ont été considérées comme des effets pharmacologiques excessifs.

L'association amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide n'a pas fait l'objet d'études de génotoxicité ou de carcinogénicité, car aucune interaction entre ces substances, qui sont sur le marché depuis longtemps, n'a été mise en évidence. Cependant, des études de génotoxicité et de carcinogénicité ont été réalisées individuellement pour l'amlodipine, le valsartan et l'hydrochlorothiazide et les résultats se sont révélés négatifs.

Amlodipine

Reprotoxicité

Les études de reprotoxicité 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 fécondité

Il n'a été observé aucun effet sur la fécondité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m²). Dans une autre étude menée 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 basée en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone et ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatozoïdes matures et de cellules de Sertoli.

Pouvoirs cancérogène et mutagène

Des rats et des souris traités par l'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0,5 ; 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, n'ont montré aucun signes de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris similaire et pour les rats deux fois* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m²) a été proche de la dose maximale tolérée pour la souris mais non pour le rat.

Des études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié au médicament que ce soit au niveau génique ou chromosomique.

* Sur la base d'un patient pesant 50 kg

Valsartan

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

Chez le rat, des doses toxiques maternelles (600 mg/kg/jour) dans les derniers jours de la gestation et de la lactation, ont entraîné une survie et un gain pondéral inférieurs ainsi qu'un retard de croissance (décollement de l'auricule, ouverture du conduit auditif) chez la progéniture (voir rubrique 4.6). Ces doses chez le rat (600 mg/kg/jour) représentent environ 18 fois la dose maximale recommandée chez l'humain sur la base de mg/m² (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Lors des études non cliniques de sécurité, l'administration chez le rat de fortes doses de valsartan (200 à 600 mg/kg de poids corporel) a entraîné une diminution des paramètres relatifs aux globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) et l'apparition de signes probants d'altération de l'hémodynamique rénale (urée sanguine légèrement augmentée, hyperplasie tubulaire rénale et basophilie chez les mâles). Ces doses chez le rat (200 à 600 mg/kg/jour) représentent environ 6 à 18 fois la dose maximale recommandée chez l'humain sur la base de mg/m² (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Des doses comparables chez le moustiquet ont entraîné des altérations similaires mais plus sévères, en particulier au niveau rénal, où les altérations ont évolué vers une néphropathie incluant une augmentation de l'urée sanguine et de la créatinine.

On a également observé une hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales dans les deux espèces. On a jugé que toutes ces altérations résultaient de l'activité pharmacologique du valsartan, qui produit une hypotension prolongée, particulièrement chez le moustiquet. L'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales ne semble pas être pertinente aux doses thérapeutiques de valsartan chez l'humain.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sartex® HCT-5 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline Crospovidone

Silice colloïdale anhydre Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose

Dioxyde de titane (E171)

Polyéthylène glycol (E1521)

Talc (E553b)

Sartex® HCT-5 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline Crospovidone

Silice colloïdale anhydre Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose

Dioxyde de titane (E171)

Polyéthylène glycol (E1521)

Oxyde de fer jaune (E172)

Talc (E553b)

Sartex® HCT-10 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline Crospovidone

Silice colloïdale anhydre Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose

Dioxyde de titane (E171)

Polyéthylène glycol (E1521)

Oxyde de fer jaune (E172), Oxyde de fer rouge (E172)

Talc (E553b)

Sartex® HCT-10 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline Crospovidone

Silice colloïdale anhydre Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose

Dioxyde de titane (E171)

Polyéthylène glycol (E1521)

Talc (E553b)

Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquettes *PVC/PCTFE/aluminium* : 2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquettes *PVC/PCTFE/aluminium*. :

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

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes *PVC/PCTFE/aluminium* conditionnées dans des boîtes en carton.

Conditionnements : 30 comprimés pelliculés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

EXPHA LTD.

Zeinenweg 4, 8405 Winterthur-Iberg,

Suisse

Tél. : : +41 81 533 1 533

Fa x: +41 79 429 66 08

E-mail : info@expha.ch

8. Fabricant

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc.

Marathonos Ave. 95, Pikermi Attiki,

19009, Grèce

9. Catégorie légale

Médicament sur prescription uniquement. Liste I.

10. Date de mise à jour du texte

Avril 2020