

*Ce médicament n'est plus autorisé*

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimés ovoïdes, biconvexes, de couleur blanche et à bords biseautés portant l'inscription « NVR » sur une face et « VCL » sur l'autre face.

## 4. DONNEES 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 par l'association de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide (HCTZ), 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 d'Imprida HCT est d'un comprimé par jour, à prendre de préférence le matin.

Avant de passer à Imprida HCT les patients doivent être contrôlés par des doses stables de monothérapies prises en même temps. La dose d'Imprida HCT doit être basée sur les doses des composants individuels de l'association au moment du passage à Imprida HCT.

La dose maximale recommandée d'Imprida HCT est 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Populations particulières

##### *Altération de la fonction rénale*

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Du fait du composant hydrochlorothiazide, l'utilisation d'Imprida HCT est contre-indiquée chez les patients présentant une anurie (voir rubrique 4.3) et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

##### *Altération de la fonction hépatique*

Du fait du composant valsartan, Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (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 par conséquent Imprida HCT n'est pas adapté à ce groupe de patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

### *Insuffisance cardiaque et coronaropathies*

Les données concernant l'utilisation d'Imprida HCT chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et des coronaropathies sont limitées, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et des coronaropathies, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

### *Sujets âgés (65 ans et plus)*

Des mesures de précaution, comprenant des contrôles plus fréquents de la pression artérielle, sont recommandées chez les patients âgés, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, car les données disponibles dans cette population sont limitées.

### *Population pédiatrique*

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Imprida HCT dans la population pédiatrique (patients en dessous de 18 ans) dans l'indication de l'hypertension artérielle essentielle.

### Mode d'administration

Imprida HCT peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés tels quels avec un peu d'eau, au même moment de la journée et de préférence le matin.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives, aux autres dérivés sulfonamides, aux dérivés de la dihydropyridine, ou à l'un des excipients.
- 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> 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 (DFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), anurie et patients sous dialyse.
- Hypokaliémie réfractaire, hyponatrémie, hypercalcémie et hyperuricémie symptomatique.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Patients présentant une déplétion sodée et/ou volémique

Dans une étude contrôlée menée chez des patients présentant une hypertension modérée à sévère sans complications, une hypotension excessive, y compris une hypotension orthostatique, a été observée chez 1,7 % des patients traités par Imprida HCT à la dose maximale (10 mg/320 mg/25 mg) par rapport à 1,8 % des patients traités par valsartan/hydrochlorothiazide (320 mg/25 mg), 0,4 % des patients traités par amlodipine/valsartan (10 mg/320 mg) et 0,2 % des patients traités par hydrochlorothiazide/amlodipine (25 mg/10 mg).

Chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou volémique, telle qu'observée chez les patients recevant de fortes doses de diurétiques, une hypotension symptomatique peut apparaître après l'initiation du traitement par Imprida HCT. Imprida HCT doit être utilisé uniquement après normalisation de toute déplétion sodée et/ou volémique préexistante.

En cas de survenue d'une hypotension excessive avec Imprida 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 d'Imprida HCT, les effets contraires de 320 mg de valsartan et de 25 mg d'hydrochlorothiazide sur la kaliémie se sont à peu près compensés mutuellement chez de nombreux patients. Chez d'autres patients, l'un ou l'autre effet peut être dominant. Les électrolytes sériques doivent être contrôlés régulièrement à des intervalles appropriés afin de détecter un éventuel déséquilibre électrolytique.

Les électrolytes sériques et notamment le potassium doivent être contrôlés régulièrement à des intervalles appropriés afin de détecter un éventuel déséquilibre électrolytique, en particulier chez les patients présentant d'autres facteurs de risque tels qu'une altération de la fonction rénale, un traitement avec d'autres médicaments ou des antécédents de déséquilibre électrolytique.

#### *Valsartan*

L'administration concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres agents pouvant augmenter les taux de potassium (héparine, etc.) est déconseillée. Un contrôle du potassium doit être mis en œuvre le cas échéant.

#### *Hydrochlorothiazide*

Le traitement par Imprida HCT ne doit débuter qu'après correction de l'hypokaliémie et de toute hypomagnésémie coexistante. Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hypokaliémie ou exacerber une hypokaliémie préexistante. Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec précaution chez les patients présentant une pathologie pouvant être à l'origine d'une perte importante de potassium, comme par exemple les néphropathies avec perte de sels ou les troubles de la fonction rénale d'origine pré-rénale (cardiogéniques). Si une hypokaliémie survient pendant le traitement par l'hydrochlorothiazide, Imprida HCT doit être interrompu jusqu'à correction et stabilisation de l'équilibre potassique.

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hyponatrémie et d'une alcalose hypochlorémique ou exacerber une hyponatrémie préexistante. Une hyponatrémie, accompagnée de symptômes neurologiques (nausées, désorientation progressive, apathie) a été observée. Le traitement par l'hydrochlorothiazide ne doit être instauré qu'après correction d'une hyponatrémie préexistante. En cas de survenue d'une hyponatrémie sévère ou rapide pendant le traitement par Imprida HCT, le traitement doit être interrompu jusqu'à la normalisation de la natrémie.

Tous les patients recevant des diurétiques thiazidiques doivent être surveillés régulièrement pour déséquilibre électrolytique, particulièrement en potassium, sodium et magnésium.

### Altération de la fonction rénale

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une azotémie chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique. En cas d'administration d'Imprida HCT chez des patients présentant une insuffisance rénale, il est recommandé de surveiller régulièrement les électrolytes sériques (notamment les taux de potassium), de créatinine et d'acide urique. Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, une anurie, ou chez les patients dialysés (voir rubrique 4.3).

Aucune adaptation posologique d'Imprida HCT n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée ( $DFG \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Sténose de l'artère rénale

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

### Transplantation rénale

Il n'existe à ce jour aucune expérience de la sécurité d'emploi d'Imprida HCT 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, tandis que l'amlodipine est presque entièrement métabolisée par le foie. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose maximale recommandée est 80 mg de valsartan, par conséquent, Imprida HCT n'est pas approprié pour ce groupe de patients (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

### Insuffisance cardiaque et coronaropathie

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

La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et des coronaropathies, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, puisque les données disponibles pour cette population de patients sont limitées.

### 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.

### Grossesse

Les Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (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) ; leur système rénine-angiotensine est altéré par cette maladie. Par conséquent, l'utilisation d'Imprida HCT est déconseillée dans cette population.

### Lupus érythémateux

Des cas d'exacerbation ou d'activation d'un lupus érythémateux disséminé ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques, incluant 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. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline ou des hypoglycémisants oraux chez les patients diabétiques.

Du fait du composant hydrochlorothiazide, Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hyperuricémie symptomatique. L'hydrochlorothiazide peut augmenter les taux sériques 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 prédisposés.

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion de calcium urinaire et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Imprida HCT doit être interrompu en cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie sévère peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant les explorations de la fonction parathyroïdienne.

### Photosensibilité

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). Il est recommandé d'arrêter le traitement en cas de survenue d'une réaction de photosensibilité lors du traitement par Imprida HCT. Si la réintroduction du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

### Glaucome aigu à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, a été associé à une réaction idiosyncrasique conduisant à une myopie transitoire aiguë et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et surviennent typiquement dans les quelques heures à une semaine après l'initiation du traitement. En l'absence de traitement, le glaucome à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente.

Le traitement initial consiste à interrompre l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Des antécédents allergiques aux sulfamides ou à la pénicilline sont des facteurs de risque dans le développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

### Générales

La prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à d'autres antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II. Les patients allergiques et asthmatiques sont plus susceptibles de présenter des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide.

### Sujets âgés (65 ans et plus) :

Des mesures de précaution, comprenant des contrôles plus fréquents de la pression artérielle, sont recommandées chez les patients âgés, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, car les données disponibles dans cette population sont limitées.

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

Il n'a pas été mené d'études d'interactions médicamenteuses avec Imprida HCT. Par conséquent, seules les informations relatives aux interactions médicamenteuses connues pour chaque substance active sont présentées dans cette rubrique.

Il est toutefois important de tenir compte du fait qu'Imprida HCT peut majorer l'effet hypotenseur des autres agents antihypertenseurs.

### Associations déconseillées

<b>Composant individuel d'Imprida HCT</b>	<b>Interactions connues avec les agents ci-dessous</b>	<b>Effet de l'interaction médicamenteuse</b>
Valsartan et HCTZ	Lithium	Des augmentations réversibles de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques ont été rapportées en cas d'administration concomitante d'IEC et de thiazides tels que l'hydrochlorothiazide. 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 (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 une association concomitante d'un médicament modifiant les taux de potassium avec le valsartan est considérée comme 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

<b>Composant d'Imprida HCT</b>	<b>Interactions connues avec les agents ci-dessous</b>	<b>Effet de l'interaction médicamenteuse</b>
Amlodipine	<i>Inhibiteurs du CYP3A4</i> (c'est-à-dire 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 des 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, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone], rifampicine, <i>Hypericum perforatum</i> [extrait de millepertuis])	Aucune donnée n'est disponible sur l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (ex. rifampicine, extrait de millepertuis [ <i>Hypericum perforatum</i> ]) peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique d'amlodipine. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution avec les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4.

	<i>Simvastatine</i>	L'administration concomitante de doses multiples de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine a entraîné une augmentation de l'exposition à la simvastatine de 77 % par rapport à la simvastatine seule. Il est recommandé de limiter la dose de simvastatine à 20 mg par jour chez les patients recevant de l'amlodipine.
	<i>Dantrolène (perfusion)</i>	Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardio-vasculaire 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 HCTZ	<i>Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (inhibiteurs de COX-2), acide acétylsalicylique (&gt; 3 g/jour) et AINS non sélectifs</i>	Les AINS peuvent atténuer l'effet antihypertenseur des d'antagonistes de l'angiotensine II et de l'hydrochlorothiazide en cas d'administration concomitante. De plus, l'utilisation concomitante d'Imprida HCT et d'AINS peut conduire à une 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 sont recommandées.
Valsartan	<i>Inhibiteurs du transporteur d'influx (rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (ritonavir)</i>	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.
HCTZ	<i>Alcool, barbituriques ou narcotiques</i>	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.
	<i>Amantadine</i>	Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent majorer le risque de réactions indésirables de l'amantadine.
	<i>Anticholinergiques et autres médicaments affectant la motilité gastrique</i>	Les agents anticholinergiques (ex. atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques, du fait apparemment de la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique. A l'inverse, il est anticipé que les substances prokinétiques telles que le cisapride peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.
	<i>Agents antidiabétiques (ex. insuline et antidiabétiques oraux) – Metformine</i>	Les diurétiques thiazidiques peuvent modifier la tolérance au glucose. Une adaptation posologique du médicament antidiabétique peut être nécessaire. La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par l'éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

<i>Bêta-bloquants et diazoxide</i>	Le risque d'hyperglycémie peut être majoré en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, avec des bêta-bloquants. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent potentialiser l'effet hyperglycémiant du diazoxide.
<i>Ciclosporine</i>	Le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutte peut être majoré en cas d'administration concomitante avec la ciclosporine.
<i>Agents cytotoxiques</i>	Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques (ex. cyclophosphamide, méthotrexate), et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.
<i>Digitaliques</i>	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.
<i>Produits de contraste iodés</i>	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.
<i>Résines échangeuses d'ions</i>	L'absorption des diurétiques thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide, est diminuée par la cholestyramine ou le colestipol. Cela pourrait entraîner des effets sub-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 minimiser cette interaction.
<i>Médicaments agissant sur la kaliémie</i>	L'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide peut être exacerbé par l'administration concomitante de diurétiques kaliurétiques, corticoïdes, laxatifs, hormone adrénocorticotrope (ACTH), amphotéricine, carbénoxolone, pénicilline G et dérivés de l'acide salicylique ou antiarythmiques. Une surveillance de la kaliémie est recommandée si ces médicaments doivent être prescrits avec l'association amlodipine /valsartan /hydrochlorothiazide.
<i>Médicaments affectant la natrémie</i>	L'hyponatrémie liée à la prise de diurétiques peut être aggravée par l'administration concomitante de médicaments tels que les antidépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, etc. Une prudence s'impose en cas d'administration prolongée de ce type de médicaments.
<i>Médicaments pouvant induire des torsades de pointes</i>	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.

<i>Médicaments anti-goutteux</i> (probénécide, sulfapyrazone 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 sulfapyrazole peut être nécessaire. L'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol peut être majorée en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide.
<i>Méthylidopa</i>	Des cas isolés d'anémie hémolytique ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthylidopa.
<i>Myorelaxants non dépolarisants</i> (par exemple tubocurarine)	Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, potentialisent l'action des dérivés du curare.
<i>Autres médicaments antihypertenseurs</i>	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]).
<i>Amines pressives</i> (par exemple noradrénaline, adrénaline)	L'hydrochlorothiazide peut diminuer la réponse aux amines pressives telles que la noradrénaline. La pertinence clinique de cet effet est incertaine et n'est pas suffisante pour empêcher leur utilisation.
<i>Vitamine D et sels de calcium</i>	L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, avec la vitamine D ou avec des sels de calcium peut majorer l'élévation de la calcémie. L'utilisation concomitante de diurétiques de type thiazidique peut entraîner une hypercalcémie chez les patients présentant une prédisposition à l'hypercalcémie (ex. hyperparathyroïdie, cancer ou pathologies induites par la vitamine D) en augmentant la réabsorption tubulaire de calcium.

#### Absence d'interaction

<b>Composant d'Imprida HCT</b>	<b>Interactions connues avec les agents ci-dessous</b>	<b>Effet de l'interaction médicamenteuse</b>
Valsartan	<i>Autres</i> (cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide)	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.  Certaines de ces substances pourraient interagir avec le composant hydrochlorothiazide d'Imprida HCT (se reporter aux interactions liées à l'HCTZ).
Amlodipine	<i>Autres</i>	Dans les études d'interactions cliniques, l'amlodipine n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine, la digoxine, la warfarine ou la ciclosporine.

## 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 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<sup>er</sup> trimestre de grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée pendant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> 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 à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### *Hydrochlorothiazide*

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, notamment pendant le premier trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le deuxième et le troisième trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion foeto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, déséquilibres électrolytiques et thrombopénie.

#### *Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide*

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation d'Imprida HCT chez la femme enceinte. Compte tenu des données existantes avec ses composants, l'utilisation d'Imprida HCT est déconseillée pendant le premier trimestre et est contre-indiquée pendant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### Allaitement

Aucune information n'est disponible sur l'utilisation de valsartan et/ou d'amlodipine au cours de l'allaitement. L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel humain en faible quantité. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses provoquant une diurèse importante peuvent inhiber la lactation. L'utilisation d'Imprida HCT pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Imprida HCT est utilisé pendant l'allaitement, les doses administrées doivent rester les plus faibles possible. Les traitements alternatifs avec des profils de sécurité mieux établis durant l'allaitement sont préférables, en particulier lors de l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

### Fécondité

Il n'y a pas d'études cliniques de fécondité avec Imprida 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/m<sup>2</sup> (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 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**

Le profil de sécurité d'emploi d'Imprida HCT présenté ci-dessous est basé sur les études cliniques conduites avec Imprida HCT et sur le profil de sécurité connu de chaque composant individuel amlodipine, valsartan et hydrochlorothiazide.

### Informations concernant Imprida HCT

La sécurité d'emploi d'Imprida HCT a été évaluée à la dose maximale de 10 mg/320 mg/25 mg dans une étude clinique contrôlée de courte durée (8 semaines) menée chez 2 271 patients, dont 582 ont reçu le valsartan en association avec l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide. Les réactions indésirables ont été généralement d'intensité légère et de nature transitoire et elles n'ont nécessité que peu fréquemment un arrêt du traitement. Dans cette étude clinique contrôlée contre comparateur actif, les raisons les plus fréquentes d'arrêt du traitement par Imprida HCT ont été des sensations vertigineuses et une hypotension (0,7 %).

Dans l'étude clinique contrôlée de 8 semaines, aucune réaction indésirable significative nouvelle ou inattendue n'a été observée avec la trithérapie par rapport aux effets connus de la monothérapie ou des composants de la bithérapie.

Dans l'étude clinique contrôlée de 8 semaines, les modifications des constantes biologiques observées avec l'association d'Imprida HCT ont été mineures et conformes au mécanisme d'action pharmacologique de chaque agent administré en monothérapie. La présence de valsartan dans la triple association a atténué l'effet hypokaliémant de l'hydrochlorothiazide.

Les réactions indésirables suivantes, présentées par classe de systèmes d'organes MedDRA et fréquence, concernent Imprida HCT (amlodipine/valsartan/HCTZ) ainsi que l'amlodipine, le valsartan et l'hydrochlorothiazide 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			
		Imprida HCT	Amlodipine	Valsartan	HCTZ
Affections hématologiques et du système lymphatique	Agranulocytose, aplasie médullaire	--	--	--	Très rare
	Diminution de l'hémoglobine et de 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	Anoréxie	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	--	--	--	Rare
	Insomnie/troubles du sommeil	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Rare
	Troubles de l'humeur	--	Peu fréquent	--	--

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	--	--
	Léthargie	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	--	--
Affections oculaires	Glaucome aigu à angle fermé	--	--	--	Fréquence indéterminée
	Troubles visuels	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 bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	--	Très rare	--	Rare
	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
	Halitose	Peu fréquent	--	--	--
	Modifications du transit intestinal	--	Peu fréquent	--	--
	Constipation	--	--	--	Rare
	Perte d'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	Elévation des enzymes hépatiques, incluant hyperbilirubinémie	--	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	--
	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*	--	--	--	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 nécrosante et nécrolyse épidermique toxique	--	--	--	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	Fréquence indéterminée	--
	Douleur aux extrémités	Peu fréquent	--	--	--
Affections du rein et des voies urinaires	Elévation de la créatininémie	Peu fréquent	--	Fréquence indéterminée	--
	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	--	--	Fréquence indéterminée	Rare
Affections des organes de reproduction et du sein	Impuissance	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Fréquent
	Gynécomastie	--	Peu fréquent	--	--
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Abasie, troubles de la démarche	Peu fréquent	--	--	--
	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	--	--
	Oedème	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
	Hypokaliémie	Peu fréquent	--	--	--
	Hyperkaliémie	--	--	Fréquence indéterminée	--
	Prise de poids	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Perte de poids	--	Peu fréquent	--	--

\* Voir rubrique 4.4 Photosensibilité

## 4.9 Surdosage

### Symptômes

Il n'y a pas de données concernant le surdosage avec Imprida HCT. 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, notamment un choc fatal ont été rapportés avec l'amlodipine.

### Traitement

#### *Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide*

En cas d'hypotension cliniquement significative due à un surdosage avec Imprida 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 courants 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antagonistes de l'angiotensine II, simples (valsartan), associations avec des dihydropyridines (amlodipine) et diurétiques thiazidiques (hydrochlorothiazide), code ATC : C09DX01 valsartan, amlodipine et hydrochlorothiazide.

Imprida 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, 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*

Imprida HCT a été étudié chez des patients hypertendus dans une étude en double aveugle contrôlée contre 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 10 mg/320 mg/25 mg d'amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide, 320 mg/25 mg de valsartan/hydrochlorothiazide, 10 mg/320 mg d'amlodipine/valsartan, ou 25 mg/10 mg d'hydrochlorothiazide/amlodipine. 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.

A la semaine 8, les réductions moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique ont été de 39,7/24,7 mmHg avec Imprida HCT, 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 Imprida HCT 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 deux semaines après le début de l'administration de la dose maximale d'Imprida HCT. Le pourcentage de patients obtenant un contrôle tensionnel (< 140/90 mmHg) a été statistiquement supérieur avec Imprida HCT (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 triple association par rapport au valsartan/hydrochlorothiazide, au valsartan/amlodipine, et à l'hydrochlorothiazide/amlodipine.

### *Amlodipine*

L'amlodipine contenue dans Imprida 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. 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 des augmentations du taux de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration ou de la protéinurie.

### *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<sub>1</sub> responsable des effets connus de l'angiotensine II.

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*

Le tube contourné distal du rein est le site d'action principal des diurétiques thiazidiques. 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<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, peut-être par compétition pour le site Cl<sup>-</sup>, ce qui affecte ainsi les mécanismes de réabsorption des électrolytes : directement en augmentant l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités sensiblement égales, et indirectement, en réduisant le volume plasmatique, par cette action diurétique, avec par conséquent une augmentation de l'activité rénine plasmatique (ARP), de la sécrétion d'aldostérone et de la perte de potassium urinaire et une diminution du potassium sérique.

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Imprida HCT 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.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Linéarité

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

### Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

Après administration orale d'Imprida HCT chez des adultes volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine, de valsartan et d'hydrochlorothiazide sont atteintes en 6 à 8 heures, 3 heures et 2 heures, respectivement. La vitesse et l'amplitude de l'absorption de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide contenus dans Imprida HCT sont comparables à celles de chaque produit administré séparément.

### 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.

*Elimination* : 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.

*Elimination* : 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 du repas sur l'absorption de l'hydrochlorothiazide, le cas échéant, a peu de répercussion clinique. Après administration orale, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 70 %.

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

*Biotransformation* : L'hydrochlorothiazide est éliminé principalement sous forme de composé inchangé.

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

#### 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.

L'exposition systémique au valsartan est légèrement augmentée chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes, sans toutefois que cela ait une signification clinique.

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

Puisque les trois composants sont aussi bien tolérés chez les patients jeunes et âgés, la posologie usuelle 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.

La dose initiale habituelle peut donc être administrée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (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 diminué. Chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une augmentation de 3 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée. Une augmentation de 8 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, une anurie, ou chez les patients dialysés (voir rubrique 4.3).

### *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). Du fait du composant valsartan, Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.3).

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### *Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide*

Dans une série d'études de sécurité préclinique menées chez plusieurs espèces animales avec l'amlodipine, le valsartan, l'hydrochlorothiazide, le valsartan/hydrochlorothiazide, l'amlodipine/valsartan et l'amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide (Imprida HCT), il n'a pas été mis en évidence de toxicité systémique ou sur un organe cible qui pourrait affecter négativement le développement d'Imprida HCT pour son 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. L'association a entraîné chez le rat une réduction attendue de la masse érythrocytaire (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite et réticulocytes), une augmentation de l'urée sérique, de la créatininémie, une augmentation de la kaliémie, 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.

Il n'a pas été mené d'études de génotoxicité ou de carcinogénèse de l'association amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide car il n'a pas été mis en évidence d'interaction entre ces substances, qui sont sur le marché depuis longtemps. Cependant, les résultats des études de génotoxicité et de carcinogénèse menées avec l'amlodipine, le valsartan et l'hydrochlorothiazide individuellement ont été 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/m<sup>2</sup>). 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 cancérigène 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/m<sup>2</sup>) 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, et de carcinogénèse 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/m<sup>2</sup> (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 (urémie 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/m<sup>2</sup> (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Des doses identiques chez le ouistiti 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 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 ouistiti. L'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales ne semble pas être pertinente aux doses thérapeutiques de valsartan chez l'humain.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline  
Crospovidone  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol 4000  
Talc

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

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

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées PVC/PVDC. Une plaquette thermoformée contient 7, 10 ou 14 comprimés pelliculés.

Présentations : 14, 28, 30, 56, 90, 98 ou 280 comprimés pelliculés.

Conditionnements multiples de 280 comprimés, comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.

Plaquettes thermoformées PVC/PVDC prédécoupées pour délivrance à l'unité à usage hospitalier :

Présentations : 56, 98 ou 280 comprimés pelliculés

Conditionnements multiples de 280 comprimés, comprenant 4 boîtes, contenant chacune 70 comprimés.

Toutes les présentations ou dosages peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

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

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

EU/1/09/570/001-012

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

15.10.2009

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimés ovoïdes, biconvexes, de couleur jaune clair et à bords biseautés portant l'inscription « NVR » sur une face et « VDL » sur l'autre face.

## 4. DONNEES 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 par l'association de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide (HCTZ), 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 d'Imprida HCT est d'un comprimé par jour, à prendre de préférence le matin.

Avant de passer à Imprida HCT les patients doivent être contrôlés par des doses stables de monothérapies prises en même temps. La dose d'Imprida HCT doit être basée sur les doses des composants individuels de l'association au moment du passage à Imprida HCT.

La dose maximale recommandée d'Imprida HCT est 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Populations particulières

##### *Altération de la fonction rénale*

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Du fait du composant hydrochlorothiazide, l'utilisation d'Imprida HCT est contre-indiquée chez les patients présentant une anurie (voir rubrique 4.3) et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

##### *Altération de la fonction hépatique*

Du fait du composant valsartan, Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (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 par conséquent Imprida HCT n'est pas adapté à ce groupe de patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

### *Insuffisance cardiaque et coronaropathies*

Les données concernant l'utilisation d'Imprida HCT chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et des coronaropathies sont limitées, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et des coronaropathies, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

### *Sujets âgés (65 ans et plus)*

Des mesures de précaution, comprenant des contrôles plus fréquents de la pression artérielle, sont recommandées chez les patients âgés, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, car les données disponibles dans cette population sont limitées.

### *Population pédiatrique*

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Imprida HCT dans la population pédiatrique (patients en dessous de 18 ans) dans l'indication de l'hypertension artérielle essentielle.

### Mode d'administration

Imprida HCT peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés tels quels avec un peu d'eau, au même moment de la journée et de préférence le matin.

## **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives, aux autres dérivés sulfonamides, aux dérivés de la dihydropyridine, ou à l'un des excipients.
- 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> 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 (DFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), anurie et patients sous dialyse.
- Hypokaliémie réfractaire, hyponatrémie, hypercalcémie et hyperuricémie symptomatique.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Patients présentant une déplétion sodée et/ou volémique

Dans une étude contrôlée menée chez des patients présentant une hypertension modérée à sévère sans complications, une hypotension excessive, y compris une hypotension orthostatique, a été observée chez 1,7 % des patients traités par Imprida HCT à la dose maximale (10 mg/320 mg/25 mg) par rapport à 1,8 % des patients traités par valsartan/hydrochlorothiazide (320 mg/25 mg), 0,4 % des patients traités par amlodipine/valsartan (10 mg/320 mg) et 0,2 % des patients traités par hydrochlorothiazide/amlodipine (25 mg/10 mg).

Chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou volémique, telle qu'observée chez les patients recevant de fortes doses de diurétiques, une hypotension symptomatique peut apparaître après l'initiation du traitement par Imprida HCT. Imprida HCT doit être utilisé uniquement après normalisation de toute déplétion sodée et/ou volémique préexistante.

En cas de survenue d'une hypotension excessive avec Imprida 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 d'Imprida HCT, les effets contraires de 320 mg de valsartan et de 25 mg d'hydrochlorothiazide sur la kaliémie se sont à peu près compensés mutuellement chez de nombreux patients. Chez d'autres patients, l'un ou l'autre effet peut être dominant. Les électrolytes sériques doivent être contrôlés régulièrement à des intervalles appropriés afin de détecter un éventuel déséquilibre électrolytique.

Les électrolytes sériques et notamment le potassium doivent être contrôlés régulièrement à des intervalles appropriés afin de détecter un éventuel déséquilibre électrolytique, en particulier chez les patients présentant d'autres facteurs de risque tels qu'une altération de la fonction rénale, un traitement avec d'autres médicaments ou des antécédents de déséquilibre électrolytique.

#### *Valsartan*

L'administration concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres agents pouvant augmenter les taux de potassium (héparine, etc.) est déconseillée. Un contrôle du potassium doit être mis en œuvre le cas échéant.

#### *Hydrochlorothiazide*

Le traitement par Imprida HCT ne doit débuter qu'après correction de l'hypokaliémie et de toute hypomagnésémie coexistante. Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hypokaliémie ou exacerber une hypokaliémie préexistante. Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec précaution chez les patients présentant une pathologie pouvant être à l'origine d'une perte importante de potassium, comme par exemple les néphropathies avec perte de sels ou les troubles de la fonction rénale d'origine pré-rénale (cardiogéniques). Si une hypokaliémie survient pendant le traitement par l'hydrochlorothiazide, Imprida HCT doit être interrompu jusqu'à correction et stabilisation de l'équilibre potassique.

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hyponatrémie et d'une alcalose hypochlorémique ou exacerber une hyponatrémie préexistante. Une hyponatrémie, accompagnée de symptômes neurologiques (nausées, désorientation progressive, apathie) a été observée. Le traitement par l'hydrochlorothiazide ne doit être instauré qu'après correction d'une hyponatrémie préexistante. En cas de survenue d'une hyponatrémie sévère ou rapide pendant le traitement par Imprida HCT, le traitement doit être interrompu jusqu'à la normalisation de la natrémie.

Tous les patients recevant des diurétiques thiazidiques doivent être surveillés régulièrement pour déséquilibre électrolytique, particulièrement en potassium, sodium et magnésium.

### Altération de la fonction rénale

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une azotémie chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique. En cas d'administration d'Imprida HCT chez des patients présentant une insuffisance rénale, il est recommandé de surveiller régulièrement les électrolytes sériques (notamment les taux de potassium), de créatinine et d'acide urique. Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, une anurie, ou chez les patients dialysés (voir rubrique 4.3).

Aucune adaptation posologique d'Imprida HCT n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée ( $DFG \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Sténose de l'artère rénale

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

### Transplantation rénale

Il n'existe à ce jour aucune expérience de la sécurité d'emploi d'Imprida HCT 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, tandis que l'amlodipine est presque entièrement métabolisée par le foie. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose maximale recommandée est 80 mg de valsartan, par conséquent, Imprida HCT n'est pas approprié pour ce groupe de patients (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

### Insuffisance cardiaque et coronaropathie

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

La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et des coronaropathies, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, puisque les données disponibles pour cette population de patients sont limitées.

### 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.

### Grossesse

Les Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (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) ; leur système rénine-angiotensine est altéré par cette maladie. Par conséquent, l'utilisation d'Imprida HCT est déconseillée dans cette population.

### Lupus érythémateux

Des cas d'exacerbation ou d'activation d'un lupus érythémateux disséminé ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques, incluant 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. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux chez les patients diabétiques.

Du fait du composant hydrochlorothiazide, Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hyperuricémie symptomatique. L'hydrochlorothiazide peut augmenter les taux sériques 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 prédisposés.

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion de calcium urinaire et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Imprida HCT doit être interrompu en cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie sévère peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant les explorations de la fonction parathyroïdienne.

### Photosensibilité

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). Il est recommandé d'arrêter le traitement en cas de survenue d'une réaction de photosensibilité lors du traitement par Imprida HCT. Si la réintroduction du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

### Glaucome aigu à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, a été associé à une réaction idiosyncrasique conduisant à une myopie transitoire aiguë et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et surviennent typiquement dans les quelques heures à une semaine après l'initiation du traitement. En l'absence de traitement, le glaucome à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente.

Le traitement initial consiste à interrompre l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Des antécédents allergiques aux sulfamides ou à la pénicilline sont des facteurs de risque dans le développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

### Générales

La prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à d'autres antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II. Les patients allergiques et asthmatiques sont plus susceptibles de présenter des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide.

### Sujets âgés (65 ans et plus) :

Des mesures de précaution, comprenant des contrôles plus fréquents de la pression artérielle, sont recommandées chez les patients âgés, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, car les données disponibles dans cette population sont limitées.

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

Il n'a pas été mené d'études d'interactions médicamenteuses avec Imprida HCT. Par conséquent, seules les informations relatives aux interactions médicamenteuses connues pour chaque substance active sont présentées dans cette rubrique.

Il est toutefois important de tenir compte du fait qu'Imprida HCT peut majorer l'effet hypotenseur des autres agents antihypertenseurs.

### Associations déconseillées

<b>Composant individuel d'Imprida HCT</b>	<b>Interactions connues avec les agents ci-dessous</b>	<b>Effet de l'interaction médicamenteuse</b>
Valsartan et HCTZ	Lithium	Des augmentations réversibles de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques ont été rapportées en cas d'administration concomitante d'IEC et de thiazides tels que l'hydrochlorothiazide. 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 (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 une association concomitante d'un médicament modifiant les taux de potassium avec le valsartan est considérée comme 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

<b>Composant d'Imprida HCT</b>	<b>Interactions connues avec les agents ci-dessous</b>	<b>Effet de l'interaction médicamenteuse</b>
Amlodipine	<i>Inhibiteurs du CYP3A4</i> (c'est-à-dire 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 des 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, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone], rifampicine, <i>Hypericum perforatum</i> [extrait de millepertuis])	Aucune donnée n'est disponible sur l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (ex. rifampicine, extrait de millepertuis [ <i>Hypericum perforatum</i> ]) peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique d'amlodipine. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution avec les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4.

	<i>Simvastatine</i>	L'administration concomitante de doses multiples de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine a entraîné une augmentation de l'exposition à la simvastatine de 77 % par rapport à la simvastatine seule. Il est recommandé de limiter la dose de simvastatine à 20 mg par jour chez les patients recevant de l'amlodipine.
	<i>Dantrolène (perfusion)</i>	Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardio-vasculaire 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 HCTZ	<i>Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (inhibiteurs de COX-2), acide acétylsalicylique (&gt; 3 g/jour) et AINS non sélectifs</i>	Les AINS peuvent atténuer l'effet antihypertenseur des d'antagonistes de l'angiotensine II et de l'hydrochlorothiazide en cas d'administration concomitante. De plus, l'utilisation concomitante d'Imprida HCT et d'AINS peut conduire à une 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 sont recommandées.
Valsartan	<i>Inhibiteurs du transporteur d'influx (rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (ritonavir)</i>	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.
HCTZ	<i>Alcool, barbituriques ou narcotiques</i>	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.
	<i>Amantadine</i>	Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent majorer le risque de réactions indésirables de l'amantadine.
	<i>Anticholinergiques et autres médicaments affectant la motilité gastrique</i>	Les agents anticholinergiques (ex. atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques, du fait apparemment de la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique. A l'inverse, il est anticipé que les substances prokinétiques telles que le cisapride peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.
	<i>Agents antidiabétiques (ex. insuline et antidiabétiques oraux) – Metformine</i>	Les diurétiques thiazidiques peuvent modifier la tolérance au glucose. Une adaptation posologique du médicament antidiabétique peut être nécessaire. La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par l'éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

<i>Bêta-bloquants et diazoxide</i>	Le risque d'hyperglycémie peut être majoré en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, avec des bêta-bloquants. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent potentialiser l'effet hyperglycémiant du diazoxide.
<i>Ciclosporine</i>	Le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutte peut être majoré en cas d'administration concomitante avec la ciclosporine.
<i>Agents cytotoxiques</i>	Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques (ex. cyclophosphamide, méthotrexate), et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.
<i>Digitaliques</i>	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.
<i>Produits de contraste iodés</i>	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.
<i>Résines échangeuses d'ions</i>	L'absorption des diurétiques thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide, est diminuée par la cholestyramine ou le colestipol. Cela pourrait entraîner des effets sub-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 minimiser cette interaction.
<i>Médicaments agissant sur la kaliémie</i>	L'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide peut être exacerbé par l'administration concomitante de diurétiques kaliurétiques, corticoïdes, laxatifs, hormone adrénocorticotrope (ACTH), amphotéricine, carbénoxolone, pénicilline G et dérivés de l'acide salicylique ou antiarythmiques. Une surveillance de la kaliémie est recommandée si ces médicaments doivent être prescrits avec l'association amlodipine /valsartan /hydrochlorothiazide.
<i>Médicaments affectant la natrémie</i>	L'hyponatrémie liée à la prise de diurétiques peut être aggravée par l'administration concomitante de médicaments tels que les antidépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, etc. Une prudence s'impose en cas d'administration prolongée de ce type de médicaments.
<i>Médicaments pouvant induire des torsades de pointes</i>	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.

<i>Médicaments anti-goutteux</i> (probénécide, sulfapyrazone 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 sulfapyrazole peut être nécessaire. L'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol peut être majorée en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide.
<i>Méthylidopa</i>	Des cas isolés d'anémie hémolytique ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthylidopa.
<i>Myorelaxants non dépolarisants</i> (par exemple tubocurarine)	Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, potentialisent l'action des dérivés du curare.
<i>Autres médicaments antihypertenseurs</i>	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]).
<i>Amines pressives</i> (par exemple noradrénaline, adrénaline)	L'hydrochlorothiazide peut diminuer la réponse aux amines pressives telles que la noradrénaline. La pertinence clinique de cet effet est incertaine et n'est pas suffisante pour empêcher leur utilisation.
<i>Vitamine D et sels de calcium</i>	L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, avec la vitamine D ou avec des sels de calcium peut majorer l'élévation de la calcémie. L'utilisation concomitante de diurétiques de type thiazidique peut entraîner une hypercalcémie chez les patients présentant une prédisposition à l'hypercalcémie (ex. hyperparathyroïdie, cancer ou pathologies induites par la vitamine D) en augmentant la réabsorption tubulaire de calcium.

#### Absence d'interaction

<b>Composant d'Imprida HCT</b>	<b>Interactions connues avec les agents ci-dessous</b>	<b>Effet de l'interaction médicamenteuse</b>
Valsartan	<i>Autres</i> (cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide)	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.  Certaines de ces substances pourraient interagir avec le composant hydrochlorothiazide d'Imprida HCT (se reporter aux interactions liées à l'HCTZ).
Amlodipine	<i>Autres</i>	Dans les études d'interactions cliniques, l'amlodipine n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine, la digoxine, la warfarine ou la ciclosporine.

## 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 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<sup>er</sup> trimestre de grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée pendant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> 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 à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### *Hydrochlorothiazide*

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, notamment pendant le premier trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le deuxième et le troisième trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion foeto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, déséquilibres électrolytiques et thrombopénie.

#### *Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide*

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation d'Imprida HCT chez la femme enceinte. Compte tenu des données existantes avec ses composants, l'utilisation d'Imprida HCT est déconseillée pendant le premier trimestre et est contre-indiquée pendant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### Allaitement

Aucune information n'est disponible sur l'utilisation de valsartan et/ou d'amlodipine au cours de l'allaitement. L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel humain en faible quantité. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses provoquant une diurèse importante peuvent inhiber la lactation. L'utilisation d'Imprida HCT pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Imprida HCT est utilisé pendant l'allaitement, les doses administrées doivent rester les plus faibles possible. Les traitements alternatifs avec des profils de sécurité mieux établis durant l'allaitement sont préférables, en particulier lors de l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

### Fécondité

Il n'y a pas d'études cliniques de fécondité avec Imprida 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/m<sup>2</sup> (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 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**

Le profil de sécurité d'emploi d'Imprida HCT présenté ci-dessous est basé sur les études cliniques conduites avec Imprida HCT et sur le profil de sécurité connu de chaque composant individuel amlodipine, valsartan et hydrochlorothiazide.

### Informations concernant Imprida HCT

La sécurité d'emploi d'Imprida HCT a été évaluée à la dose maximale de 10 mg/320 mg/25 mg dans une étude clinique contrôlée de courte durée (8 semaines) menée chez 2 271 patients, dont 582 ont reçu le valsartan en association avec l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide. Les réactions indésirables ont été généralement d'intensité légère et de nature transitoire et elles n'ont nécessité que peu fréquemment un arrêt du traitement. Dans cette étude clinique contrôlée contre comparateur actif, les raisons les plus fréquentes d'arrêt du traitement par Imprida HCT ont été des sensations vertigineuses et une hypotension (0,7 %).

Dans l'étude clinique contrôlée de 8 semaines, aucune réaction indésirable significative nouvelle ou inattendue n'a été observée avec la trithérapie par rapport aux effets connus de la monothérapie ou des composants de la bithérapie.

Dans l'étude clinique contrôlée de 8 semaines, les modifications des constantes biologiques observées avec l'association d'Imprida HCT ont été mineures et conformes au mécanisme d'action pharmacologique de chaque agent administré en monothérapie. La présence de valsartan dans la triple association a atténué l'effet hypokaliémant de l'hydrochlorothiazide.

Les réactions indésirables suivantes, présentées par classe de systèmes d'organes MedDRA et fréquence, concernent Imprida HCT (amlodipine/valsartan/HCTZ) ainsi que l'amlodipine, le valsartan et l'hydrochlorothiazide 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			
		Imprida HCT	Amlodipine	Valsartan	HCTZ
Affections hématologiques et du système lymphatique	Agranulocytose, aplasie médullaire	--	--	--	Très rare
	Diminution de l'hémoglobine et de 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	Anoréxie	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	--	--	--	Rare
	Insomnie/troubles du sommeil	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Rare
	Troubles de l'humeur	--	Peu fréquent	--	--

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	--	--
	Léthargie	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	--	--
Affections oculaires	Glaucome aigu à angle fermé	--	--	--	Fréquence indéterminée
	Troubles visuels	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 bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	--	Très rare	--	Rare
	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
	Halitose	Peu fréquent	--	--	--
	Modifications du transit intestinal	--	Peu fréquent	--	--
	Constipation	--	--	--	Rare
	Perte d'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	Elévation des enzymes hépatiques, incluant hyperbilirubinémie	--	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	--
	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*	--	--	--	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 nécrosante et nécrolyse épidermique toxique	--	--	--	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	Fréquence indéterminée	--
	Douleur aux extrémités	Peu fréquent	--	--	--
Affections du rein et des voies urinaires	Elévation de la créatininémie	Peu fréquent	--	Fréquence indéterminée	--
	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	--	--	Fréquence indéterminée	Rare
Affections des organes de reproduction et du sein	Impuissance	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Fréquent
	Gynécomastie	--	Peu fréquent	--	--
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Abasie, troubles de la démarche	Peu fréquent	--	--	--
	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	--	--
	Oedème	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
	Hypokaliémie	Peu fréquent	--	--	--
	Hyperkaliémie	--	--	Fréquence indéterminée	--
	Prise de poids	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Perte de poids	--	Peu fréquent	--	--

\* Voir rubrique 4.4 Photosensibilité

## 4.9 Surdosage

### Symptômes

Il n'y a pas de données concernant le surdosage avec Imprida HCT. 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, notamment un choc fatal ont été rapportés avec l'amlodipine.

### Traitement

#### *Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide*

En cas d'hypotension cliniquement significative due à un surdosage avec Imprida 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 courants 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antagonistes de l'angiotensine II, simples (valsartan), associations avec des dihydropyridines (amlodipine) et diurétiques thiazidiques (hydrochlorothiazide), code ATC : C09DX01 valsartan, amlodipine et hydrochlorothiazide.

Imprida 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, 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*

Imprida HCT a été étudié chez des patients hypertendus dans une étude en double aveugle contrôlée contre 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 10 mg/320 mg/25 mg d'amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide, 320 mg/25 mg de valsartan/hydrochlorothiazide, 10 mg/320 mg d'amlodipine/valsartan, ou 25 mg/10 mg d'hydrochlorothiazide/amlodipine. 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.

A la semaine 8, les réductions moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique ont été de 39,7/24,7 mmHg avec Imprida HCT, 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 Imprida HCT 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 deux semaines après le début de l'administration de la dose maximale d'Imprida HCT. Le pourcentage de patients obtenant un contrôle tensionnel (< 140/90 mmHg) a été statistiquement supérieur avec Imprida HCT (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 triple association par rapport au valsartan/hydrochlorothiazide, au valsartan/amlodipine, et à l'hydrochlorothiazide/amlodipine.

### *Amlodipine*

L'amlodipine contenue dans Imprida 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. 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 des augmentations du taux de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration ou de la protéinurie.

### *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<sub>1</sub> responsable des effets connus de l'angiotensine II.

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*

Le tube contourné distal du rein est le site d'action principal des diurétiques thiazidiques. 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<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, peut-être par compétition pour le site Cl<sup>-</sup>, ce qui affecte ainsi les mécanismes de réabsorption des électrolytes : directement en augmentant l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités sensiblement égales, et indirectement, en réduisant le volume plasmatique, par cette action diurétique, avec par conséquent une augmentation de l'activité rénine plasmatique (ARP), de la sécrétion d'aldostérone et de la perte de potassium urinaire et une diminution du potassium sérique.

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Imprida HCT 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.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Linéarité

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

### Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

Après administration orale d'Imprida HCT chez des adultes volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine, de valsartan et d'hydrochlorothiazide sont atteintes en 6 à 8 heures, 3 heures et 2 heures, respectivement. La vitesse et l'amplitude de l'absorption de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide contenus dans Imprida HCT sont comparables à celles de chaque produit administré séparément.

### 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.

*Elimination* : 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.

*Elimination* : 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 du repas sur l'absorption de l'hydrochlorothiazide, le cas échéant, a peu de répercussion clinique. Après administration orale, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 70 %.

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

*Biotransformation* : L'hydrochlorothiazide est éliminé principalement sous forme de composé inchangé.

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

#### 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.

L'exposition systémique au valsartan est légèrement augmentée chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes, sans toutefois que cela ait une signification clinique.

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

Puisque les trois composants sont aussi bien tolérés chez les patients jeunes et âgés, la posologie usuelle 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.

La dose initiale habituelle peut donc être administrée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (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 diminué. Chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une augmentation de 3 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée. Une augmentation de 8 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, une anurie, ou chez les patients dialysés (voir rubrique 4.3).

### *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). Du fait du composant valsartan, Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.3).

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### *Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide*

Dans une série d'études de sécurité préclinique menées chez plusieurs espèces animales avec l'amlodipine, le valsartan, l'hydrochlorothiazide, le valsartan/hydrochlorothiazide, l'amlodipine/valsartan et l'amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide (Imprida HCT), il n'a pas été mis en évidence de toxicité systémique ou sur un organe cible qui pourrait affecter négativement le développement d'Imprida HCT pour son 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. L'association a entraîné chez le rat une réduction attendue de la masse érythrocytaire (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite et réticulocytes), une augmentation de l'urée sérique, de la créatininémie, une augmentation de la kaliémie, 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.

Il n'a pas été mené d'études de génotoxicité ou de carcinogénèse de l'association amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide car il n'a pas été mis en évidence d'interaction entre ces substances, qui sont sur le marché depuis longtemps. Cependant, les résultats des études de génotoxicité et de carcinogénèse menées avec l'amlodipine, le valsartan et l'hydrochlorothiazide individuellement ont été 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/m<sup>2</sup>). 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 cancérigène 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/m<sup>2</sup>) 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, et de carcinogénèse 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/m<sup>2</sup> (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, hématoците) et l'apparition de signes probants d'altération de l'hémodynamique rénale (urémie 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/m<sup>2</sup> (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Des doses identiques chez le ouistiti 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 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 ouistiti. L'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales ne semble pas être pertinente aux doses thérapeutiques de valsartan chez l'humain.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline  
Crospovidone  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Hypromellose  
Macrogol 4000  
Talc  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

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

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées PVC/PVDC. Une plaquette thermoformée contient 7, 10 ou 14 comprimés pelliculés.

Présentations : 14, 28, 30, 56, 90, 98 ou 280 comprimés pelliculés.

Conditionnements multiples de 280 comprimés, comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.

Plaquettes thermoformées PVC/PVDC prédécoupées pour délivrance à l'unité à usage hospitalier :

Présentations : 56, 98 ou 280 comprimés pelliculés

Conditionnements multiples de 280 comprimés, comprenant 4 boîtes, contenant chacune 70 comprimés.

Toutes les présentations ou dosages peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

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

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

EU/1/09/570/013-024

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

15.10.2009

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 5 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 (comprimé)

Comprimés ovoïdes, biconvexes, de couleur jaune et à bords biseautés portant l'inscription « NVR » sur une face et « VEL » sur l'autre face.

## 4. DONNEES 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 par l'association de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide (HCTZ), 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 d'Imprida HCT est d'un comprimé par jour, à prendre de préférence le matin.

Avant de passer à Imprida HCT les patients doivent être contrôlés par des doses stables de monothérapies prises en même temps. La dose d'Imprida HCT doit être basée sur les doses des composants individuels de l'association au moment du passage à Imprida HCT.

La dose maximale recommandée d'Imprida HCT est 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Populations particulières

##### *Altération de la fonction rénale*

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Du fait du composant hydrochlorothiazide, l'utilisation d'Imprida HCT est contre-indiquée chez les patients présentant une anurie (voir rubrique 4.3) et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

##### *Altération de la fonction hépatique*

Du fait du composant valsartan, Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (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 par conséquent Imprida HCT n'est pas adapté à ce groupe de patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

### *Insuffisance cardiaque et coronaropathies*

Les données concernant l'utilisation d'Imprida HCT chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et des coronaropathies sont limitées, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et des coronaropathies, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

### *Sujets âgés (65 ans et plus)*

Des mesures de précaution, comprenant des contrôles plus fréquents de la pression artérielle, sont recommandées chez les patients âgés, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, car les données disponibles dans cette population sont limitées.

### *Population pédiatrique*

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Imprida HCT dans la population pédiatrique (patients en dessous de 18 ans) dans l'indication de l'hypertension artérielle essentielle.

### Mode d'administration

Imprida HCT peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés tels quels avec un peu d'eau, au même moment de la journée et de préférence le matin.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives, aux autres dérivés sulfonamides, aux dérivés de la dihydropyridine, ou à l'un des excipients.
- 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> 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 (DFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), anurie et patients sous dialyse.
- Hypokaliémie réfractaire, hyponatrémie, hypercalcémie et hyperuricémie symptomatique.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Patients présentant une déplétion sodée et/ou volémique

Dans une étude contrôlée menée chez des patients présentant une hypertension modérée à sévère sans complications, une hypotension excessive, y compris une hypotension orthostatique, a été observée chez 1,7 % des patients traités par Imprida HCT à la dose maximale (10 mg/320 mg/25 mg) par rapport à 1,8 % des patients traités par valsartan/hydrochlorothiazide (320 mg/25 mg), 0,4 % des patients traités par amlodipine/valsartan (10 mg/320 mg) et 0,2 % des patients traités par hydrochlorothiazide/amlodipine (25 mg/10 mg).

Chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou volémique, telle qu'observée chez les patients recevant de fortes doses de diurétiques, une hypotension symptomatique peut apparaître après l'initiation du traitement par Imprida HCT. Imprida HCT doit être utilisé uniquement après normalisation de toute déplétion sodée et/ou volémique préexistante.

En cas de survenue d'une hypotension excessive avec Imprida 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 d'Imprida HCT, les effets contraires de 320 mg de valsartan et de 25 mg d'hydrochlorothiazide sur la kaliémie se sont à peu près compensés mutuellement chez de nombreux patients. Chez d'autres patients, l'un ou l'autre effet peut être dominant. Les électrolytes sériques doivent être contrôlés régulièrement à des intervalles appropriés afin de détecter un éventuel déséquilibre électrolytique.

Les électrolytes sériques et notamment le potassium doivent être contrôlés régulièrement à des intervalles appropriés afin de détecter un éventuel déséquilibre électrolytique, en particulier chez les patients présentant d'autres facteurs de risque tels qu'une altération de la fonction rénale, un traitement avec d'autres médicaments ou des antécédents de déséquilibre électrolytique.

#### *Valsartan*

L'administration concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres agents pouvant augmenter les taux de potassium (héparine, etc.) est déconseillée. Un contrôle du potassium doit être mis en œuvre le cas échéant.

#### *Hydrochlorothiazide*

Le traitement par Imprida HCT ne doit débuter qu'après correction de l'hypokaliémie et de toute hypomagnésémie coexistante. Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hypokaliémie ou exacerber une hypokaliémie préexistante. Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec précaution chez les patients présentant une pathologie pouvant être à l'origine d'une perte importante de potassium, comme par exemple les néphropathies avec perte de sels ou les troubles de la fonction rénale d'origine pré-rénale (cardiogéniques). Si une hypokaliémie survient pendant le traitement par l'hydrochlorothiazide, Imprida HCT doit être interrompu jusqu'à correction et stabilisation de l'équilibre potassique.

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hyponatrémie et d'une alcalose hypochlorémique ou exacerber une hyponatrémie préexistante. Une hyponatrémie, accompagnée de symptômes neurologiques (nausées, désorientation progressive, apathie) a été observée. Le traitement par l'hydrochlorothiazide ne doit être instauré qu'après correction d'une hyponatrémie préexistante. En cas de survenue d'une hyponatrémie sévère ou rapide pendant le traitement par Imprida HCT, le traitement doit être interrompu jusqu'à la normalisation de la natrémie.

Tous les patients recevant des diurétiques thiazidiques doivent être surveillés régulièrement pour déséquilibre électrolytique, particulièrement en potassium, sodium et magnésium.

### Altération de la fonction rénale

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une azotémie chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique. En cas d'administration d'Imprida HCT chez des patients présentant une insuffisance rénale, il est recommandé de surveiller régulièrement les électrolytes sériques (notamment les taux de potassium), de créatinine et d'acide urique. Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, une anurie, ou chez les patients dialysés (voir rubrique 4.3).

Aucune adaptation posologique d'Imprida HCT n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée ( $DFG \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Sténose de l'artère rénale

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

### Transplantation rénale

Il n'existe à ce jour aucune expérience de la sécurité d'emploi d'Imprida HCT 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, tandis que l'amlodipine est presque entièrement métabolisée par le foie. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose maximale recommandée est 80 mg de valsartan, par conséquent, Imprida HCT n'est pas approprié pour ce groupe de patients (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

### Insuffisance cardiaque et coronaropathie

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

La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et des coronaropathies, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, puisque les données disponibles pour cette population de patients sont limitées.

### 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.

### Grossesse

Les Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (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) ; leur système rénine-angiotensine est altéré par cette maladie. Par conséquent, l'utilisation d'Imprida HCT est déconseillée dans cette population.

### Lupus érythémateux

Des cas d'exacerbation ou d'activation d'un lupus érythémateux disséminé ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques, incluant 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. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux chez les patients diabétiques.

Du fait du composant hydrochlorothiazide, Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hyperuricémie symptomatique. L'hydrochlorothiazide peut augmenter les taux sériques 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 prédisposés.

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion de calcium urinaire et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Imprida HCT doit être interrompu en cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie sévère peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant les explorations de la fonction parathyroïdienne.

### Photosensibilité

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). Il est recommandé d'arrêter le traitement en cas de survenue d'une réaction de photosensibilité lors du traitement par Imprida HCT. Si la réintroduction du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

### Glaucome aigu à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, a été associé à une réaction idiosyncrasique conduisant à une myopie transitoire aiguë et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et surviennent typiquement dans les quelques heures à une semaine après l'initiation du traitement. En l'absence de traitement, le glaucome à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente.

Le traitement initial consiste à interrompre l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Des antécédents allergiques aux sulfamides ou à la pénicilline sont des facteurs de risque dans le développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

### Générales

La prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à d'autres antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II. Les patients allergiques et asthmatiques sont plus susceptibles de présenter des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide.

### Sujets âgés (65 ans et plus) :

Des mesures de précaution, comprenant des contrôles plus fréquents de la pression artérielle, sont recommandées chez les patients âgés, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, car les données disponibles dans cette population sont limitées.

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

Il n'a pas été mené d'études d'interactions médicamenteuses avec Imprida HCT. Par conséquent, seules les informations relatives aux interactions médicamenteuses connues pour chaque substance active sont présentées dans cette rubrique.

Il est toutefois important de tenir compte du fait qu'Imprida HCT peut majorer l'effet hypotenseur des autres agents antihypertenseurs.

### Associations déconseillées

<b>Composant individuel d'Imprida HCT</b>	<b>Interactions connues avec les agents ci-dessous</b>	<b>Effet de l'interaction médicamenteuse</b>
Valsartan et HCTZ	Lithium	Des augmentations réversibles de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques ont été rapportées en cas d'administration concomitante d'IEC et de thiazides tels que l'hydrochlorothiazide. 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 (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 une association concomitante d'un médicament modifiant les taux de potassium avec le valsartan est considérée comme 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

<b>Composant individuel d'Imprida HCT</b>	<b>Interactions connues avec les agents ci-dessous</b>	<b>Effet de l'interaction médicamenteuse</b>
Amlodipine	<i>Inhibiteurs du CYP3A4</i> (c'est-à-dire 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 des 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, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone], rifampicine, <i>Hypericum perforatum</i> [extrait de millepertuis])	Aucune donnée n'est disponible sur l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (ex. rifampicine, extrait de millepertuis [ <i>Hypericum perforatum</i> ]) peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique d'amlodipine. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution avec les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4.

	<i>Simvastatine</i>	L'administration concomitante de doses multiples de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine a entraîné une augmentation de l'exposition à la simvastatine de 77 % par rapport à la simvastatine seule. Il est recommandé de limiter la dose de simvastatine à 20 mg par jour chez les patients recevant de l'amlodipine.
	<i>Dantrolène (perfusion)</i>	Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardio-vasculaire 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 HCTZ	<i>Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (inhibiteurs de COX-2), acide acétylsalicylique (&gt; 3 g/jour) et AINS non sélectifs</i>	Les AINS peuvent atténuer l'effet antihypertenseur des d'antagonistes de l'angiotensine II et de l'hydrochlorothiazide en cas d'administration concomitante. De plus, l'utilisation concomitante d'Imprida HCT et d'AINS peut conduire à une 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 sont recommandées.
Valsartan	<i>Inhibiteurs du transporteur d'influx (rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (ritonavir)</i>	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.
HCTZ	<i>Alcool, barbituriques ou narcotiques</i>	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.
	<i>Amantadine</i>	Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent majorer le risque de réactions indésirables de l'amantadine.
	<i>Anticholinergiques et autres médicaments affectant la motilité gastrique</i>	Les agents anticholinergiques (ex. atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques, du fait apparemment de la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique. A l'inverse, il est anticipé que les substances prokinétiques telles que le cisapride peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.
	<i>Agents antidiabétiques (ex. insuline et antidiabétiques oraux)</i> – <i>Metformine</i>	Les diurétiques thiazidiques peuvent modifier la tolérance au glucose. Une adaptation posologique du médicament antidiabétique peut être nécessaire. La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par l'éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

<i>Bêta-bloquants et diazoxide</i>	Le risque d'hyperglycémie peut être majoré en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, avec des bêta-bloquants. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent potentialiser l'effet hyperglycémiant du diazoxide.
<i>Ciclosporine</i>	Le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutte peut être majoré en cas d'administration concomitante avec la ciclosporine.
<i>Agents cytotoxiques</i>	Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques (ex. cyclophosphamide, méthotrexate), et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.
<i>Digitaliques</i>	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.
<i>Produits de contraste iodés</i>	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.
<i>Résines échangeuses d'ions</i>	L'absorption des diurétiques thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide, est diminuée par la cholestyramine ou le colestipol. Cela pourrait entraîner des effets sub-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 minimiser cette interaction.
<i>Médicaments agissant sur la kaliémie</i>	L'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide peut être exacerbé par l'administration concomitante de diurétiques kaliurétiques, corticoïdes, laxatifs, hormone adrénocorticotrope (ACTH), amphotéricine, carbénoxolone, pénicilline G et dérivés de l'acide salicylique ou antiarythmiques. Une surveillance de la kaliémie est recommandée si ces médicaments doivent être prescrits avec l'association amlodipine /valsartan /hydrochlorothiazide.
<i>Médicaments affectant la natrémie</i>	L'hyponatrémie liée à la prise de diurétiques peut être aggravée par l'administration concomitante de médicaments tels que les antidépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, etc. Une prudence s'impose en cas d'administration prolongée de ce type de médicaments.
<i>Médicaments pouvant induire des torsades de pointes</i>	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.

<i>Médicaments anti-goutteux</i> (probénécide, sulfapyrazone 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 sulfapyrazole peut être nécessaire. L'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol peut être majorée en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide.
<i>Méthylodopa</i>	Des cas isolés d'anémie hémolytique ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthylodopa.
<i>Myorelaxants non dépolarisants</i> (par exemple tubocurarine)	Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, potentialisent l'action des dérivés du curare.
<i>Autres médicaments antihypertenseurs</i>	Les thiazidiques potentialisent l'effet antihypertenseur d'autres médicaments antihypertenseurs (ex. guanéthidine, méthylodopa, bêta-bloquants, vasodilatateurs, bloqueurs de canaux calciques, IEC, ARA II et Inhibiteurs Directs de la Rénine [IDR]).
<i>Amines pressives</i> (par exemple noradrénaline, adrénaline)	L'hydrochlorothiazide peut diminuer la réponse aux amines pressives telles que la noradrénaline. La pertinence clinique de cet effet est incertaine et n'est pas suffisante pour empêcher leur utilisation.
<i>Vitamine D et sels de calcium</i>	L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, avec la vitamine D ou avec des sels de calcium peut majorer l'élévation de la calcémie. L'utilisation concomitante de diurétiques de type thiazidique peut entraîner une hypercalcémie chez les patients présentant une prédisposition à l'hypercalcémie (ex. hyperparathyroïdie, cancer ou pathologies induites par la vitamine D) en augmentant la réabsorption tubulaire de calcium.

#### Absence d'interaction

<b>Composant d'Imprida HCT</b>	<b>Interactions connues avec les agents ci-dessous</b>	<b>Effet de l'interaction médicamenteuse</b>
Valsartan	<i>Autres</i> (cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide)	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.  Certaines de ces substances pourraient interagir avec le composant hydrochlorothiazide d'Imprida HCT (se reporter aux interactions liées à l'HCTZ).
Amlodipine	<i>Autres</i>	Dans les études d'interactions cliniques, l'amlodipine n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine, la digoxine, la warfarine ou la ciclosporine.

## 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 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<sup>er</sup> trimestre de grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée pendant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> 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 à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### *Hydrochlorothiazide*

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, notamment pendant le premier trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le deuxième et le troisième trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion foeto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, déséquilibres électrolytiques et thrombopénie.

#### *Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide*

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation d'Imprida HCT chez la femme enceinte. Compte tenu des données existantes avec ses composants, l'utilisation d'Imprida HCT est déconseillée pendant le premier trimestre et est contre-indiquée pendant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### Allaitement

Aucune information n'est disponible sur l'utilisation de valsartan et/ou d'amlodipine au cours de l'allaitement. L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel humain en faible quantité. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses provoquant une diurèse importante peuvent inhiber la lactation. L'utilisation d'Imprida HCT pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Imprida HCT est utilisé pendant l'allaitement, les doses administrées doivent rester les plus faibles possible. Les traitements alternatifs avec des profils de sécurité mieux établis durant l'allaitement sont préférables, en particulier lors de l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

### Fécondité

Il n'y a pas d'études cliniques de fécondité avec Imprida 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/m<sup>2</sup> (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 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**

Le profil de sécurité d'emploi d'Imprida HCT présenté ci-dessous est basé sur les études cliniques conduites avec Imprida HCT et sur le profil de sécurité connu de chaque composant individuel amlodipine, valsartan et hydrochlorothiazide.

### Informations concernant Imprida HCT

La sécurité d'emploi d'Imprida HCT a été évaluée à la dose maximale de 10 mg/320 mg/25 mg dans une étude clinique contrôlée de courte durée (8 semaines) menée chez 2 271 patients, dont 582 ont reçu le valsartan en association avec l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide. Les réactions indésirables ont été généralement d'intensité légère et de nature transitoire et elles n'ont nécessité que peu fréquemment un arrêt du traitement. Dans cette étude clinique contrôlée contre comparateur actif, les raisons les plus fréquentes d'arrêt du traitement par Imprida HCT ont été des sensations vertigineuses et une hypotension (0,7 %).

Dans l'étude clinique contrôlée de 8 semaines, aucune réaction indésirable significative nouvelle ou inattendue n'a été observée avec la trithérapie par rapport aux effets connus de la monothérapie ou des composants de la bithérapie.

Dans l'étude clinique contrôlée de 8 semaines, les modifications des constantes biologiques observées avec l'association d'Imprida HCT ont été mineures et conformes au mécanisme d'action pharmacologique de chaque agent administré en monothérapie. La présence de valsartan dans la triple association a atténué l'effet hypokaliémant de l'hydrochlorothiazide.

Les réactions indésirables suivantes, présentées par classe de systèmes d'organes MedDRA et fréquence, concernent Imprida HCT (amlodipine/valsartan/HCTZ) ainsi que l'amlodipine, le valsartan et l'hydrochlorothiazide 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			
		Imprida HCT	Amlodipine	Valsartan	HCTZ
Affections hématologiques et du système lymphatique	Agranulocytose, aplasie médullaire	--	--	--	Très rare
	Diminution de l'hémoglobine et de 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	Anoréxie	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	--	--	--	Rare
	Insomnie/troubles du sommeil	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Rare
	Troubles de l'humeur	--	Peu fréquent	--	--

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	--	--
	Léthargie	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	--	--
Affections oculaires	Glaucome aigu à angle fermé	--	--	--	Fréquence indéterminée
	Troubles visuels	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 bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	--	Très rare	--	Rare
	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
	Halitose	Peu fréquent	--	--	--
	Modifications du transit intestinal	--	Peu fréquent	--	--
	Constipation	--	--	--	Rare
	Perte d'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	Elévation des enzymes hépatiques, incluant hyperbilirubinémie	--	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	--
	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*	--	--	--	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 nécrosante et nécrolyse épidermique toxique	--	--	--	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	Fréquence indéterminée	--
	Douleur aux extrémités	Peu fréquent	--	--	--
Affections du rein et des voies urinaires	Elévation de la créatininémie	Peu fréquent	--	Fréquence indéterminée	--
	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	--	--	Fréquence indéterminée	Rare
Affections des organes de reproduction et du sein	Impuissance	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Fréquent
	Gynécomastie	--	Peu fréquent	--	--
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Abasie, troubles de la démarche	Peu fréquent	--	--	--
	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	--	--
	Oedème	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
	Hypokaliémie	Peu fréquent	--	--	--
	Hyperkaliémie	--	--	Fréquence indéterminée	--
	Prise de poids	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Perte de poids	--	Peu fréquent	--	--

\* Voir rubrique 4.4 Photosensibilité

## 4.9 Surdosage

### Symptômes

Il n'y a pas de données concernant le surdosage avec Imprida HCT. 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, notamment un choc fatal ont été rapportés avec l'amlodipine.

### Traitement

#### *Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide*

En cas d'hypotension cliniquement significative due à un surdosage avec Imprida 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 courants 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antagonistes de l'angiotensine II, simples (valsartan), associations avec des dihydropyridines (amlodipine) et diurétiques thiazidiques (hydrochlorothiazide), code ATC : C09DX01 valsartan, amlodipine et hydrochlorothiazide.

Imprida 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, 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*

Imprida HCT a été étudié chez des patients hypertendus dans une étude en double aveugle contrôlée contre 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 10 mg/320 mg/25 mg d'amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide, 320 mg/25 mg de valsartan/hydrochlorothiazide, 10 mg/320 mg d'amlodipine/valsartan, ou 25 mg/10 mg d'hydrochlorothiazide/amlodipine. 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.

A la semaine 8, les réductions moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique ont été de 39,7/24,7 mmHg avec Imprida HCT, 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 Imprida HCT 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 deux semaines après le début de l'administration de la dose maximale d'Imprida HCT. Le pourcentage de patients obtenant un contrôle tensionnel (< 140/90 mmHg) a été statistiquement supérieur avec Imprida HCT (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 triple association par rapport au valsartan/hydrochlorothiazide, au valsartan/amlodipine, et à l'hydrochlorothiazide/amlodipine.

### *Amlodipine*

L'amlodipine contenue dans Imprida 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. 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 des augmentations du taux de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration ou de la protéinurie.

### *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<sub>1</sub> responsable des effets connus de l'angiotensine II.

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*

Le tube contourné distal du rein est le site d'action principal des diurétiques thiazidiques. 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<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, peut-être par compétition pour le site Cl<sup>-</sup>, ce qui affecte ainsi les mécanismes de réabsorption des électrolytes : directement en augmentant l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités sensiblement égales, et indirectement, en réduisant le volume plasmatique, par cette action diurétique, avec par conséquent une augmentation de l'activité rénine plasmatique (ARP), de la sécrétion d'aldostérone et de la perte de potassium urinaire et une diminution du potassium sérique.

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Imprida HCT 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.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Linéarité

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

### Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

Après administration orale d'Imprida HCT chez des adultes volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine, de valsartan et d'hydrochlorothiazide sont atteintes en 6 à 8 heures, 3 heures et 2 heures, respectivement. La vitesse et l'amplitude de l'absorption de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide contenus dans Imprida HCT sont comparables à celles de chaque produit administré séparément.

### 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.

*Elimination* : 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.

*Elimination* : 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 du repas sur l'absorption de l'hydrochlorothiazide, le cas échéant, a peu de répercussion clinique. Après administration orale, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 70 %.

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

*Biotransformation* : L'hydrochlorothiazide est éliminé principalement sous forme de composé inchangé.

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

#### 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.

L'exposition systémique au valsartan est légèrement augmentée chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes, sans toutefois que cela ait une signification clinique.

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

Puisque les trois composants sont aussi bien tolérés chez les patients jeunes et âgés, la posologie usuelle 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.

La dose initiale habituelle peut donc être administrée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (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 diminué. Chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une augmentation de 3 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée. Une augmentation de 8 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, une anurie, ou chez les patients dialysés (voir rubrique 4.3).

#### *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). Du fait du composant valsartan, Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.3).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### *Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide*

Dans une série d'études de sécurité préclinique menées chez plusieurs espèces animales avec l'amlodipine, le valsartan, l'hydrochlorothiazide, le valsartan/hydrochlorothiazide, l'amlodipine/valsartan et l'amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide (Imprida HCT), il n'a pas été mis en évidence de toxicité systémique ou sur un organe cible qui pourrait affecter négativement le développement d'Imprida HCT pour son 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. L'association a entraîné chez le rat une réduction attendue de la masse érythrocytaire (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite et réticulocytes), une augmentation de l'urée sérique, de la créatininémie, une augmentation de la kaliémie, 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.

Il n'a pas été mené d'études de génotoxicité ou de carcinogénèse de l'association amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide car il n'a pas été mis en évidence d'interaction entre ces substances, qui sont sur le marché depuis longtemps. Cependant, les résultats des études de génotoxicité et de carcinogénèse menées avec l'amlodipine, le valsartan et l'hydrochlorothiazide individuellement ont été 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/m<sup>2</sup>). 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 cancérigène 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/m<sup>2</sup>) 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, et de carcinogénèse 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/m<sup>2</sup> (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, hématoците) et l'apparition de signes probants d'altération de l'hémodynamique rénale (urémie 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/m<sup>2</sup> (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Des doses identiques chez le ouistiti 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 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 ouistiti. L'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales ne semble pas être pertinente aux doses thérapeutiques de valsartan chez l'humain.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline  
Crospovidone  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Hypromellose  
Macrogol 4000  
Talc  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

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

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées PVC/PVDC. Une plaquette thermoformée contient 7, 10 ou 14 comprimés pelliculés.

Présentations : 14, 28, 30, 56, 90, 98 ou 280 comprimés pelliculés.

Conditionnements multiples de 280 comprimés, comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.

Plaquettes thermoformées PVC/PVDC prédécoupées pour délivrance à l'unité à usage hospitalier :

Présentations : 56, 98 ou 280 comprimés pelliculés

Conditionnements multiples de 280 comprimés, comprenant 4 boîtes, contenant chacune 70 comprimés.

Toutes les présentations ou dosages peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

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

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

EU/1/09/570/025-036

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

15.10.2009

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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 (comprimé)

Comprimés ovoïdes, biconvexes, de couleur jaune-brun et à bords biseautés portant l'inscription « NVR » sur une face et « VHL » sur l'autre face.

## 4. DONNEES 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 par l'association de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide (HCTZ), 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 d'Imprida HCT est d'un comprimé par jour, à prendre de préférence le matin.

Avant de passer à Imprida HCT les patients doivent être contrôlés par des doses stables de monothérapies prises en même temps. La dose d'Imprida HCT doit être basée sur les doses des composants individuels de l'association au moment du passage à Imprida HCT.

La dose maximale recommandée d'Imprida HCT est 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Populations particulières

##### *Altération de la fonction rénale*

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Du fait du composant hydrochlorothiazide, l'utilisation d'Imprida HCT est contre-indiquée chez les patients présentant une anurie (voir rubrique 4.3) et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

##### *Altération de la fonction hépatique*

Du fait du composant valsartan, Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (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 par conséquent Imprida HCT n'est pas adapté à ce groupe de patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

### *Insuffisance cardiaque et coronaropathies*

Les données concernant l'utilisation d'Imprida HCT chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et des coronaropathies sont limitées, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et des coronaropathies, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

### *Sujets âgés (65 ans et plus)*

Des mesures de précaution, comprenant des contrôles plus fréquents de la pression artérielle, sont recommandées chez les patients âgés, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, car les données disponibles dans cette population sont limitées.

### *Population pédiatrique*

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Imprida HCT dans la population pédiatrique (patients en dessous de 18 ans) dans l'indication de l'hypertension artérielle essentielle.

### Mode d'administration

Imprida HCT peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés tels quels avec un peu d'eau, au même moment de la journée et de préférence le matin.

## **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives, aux autres dérivés sulfonamides, aux dérivés de la dihydropyridine, ou à l'un des excipients.
- 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> 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 (DFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), anurie et patients sous dialyse.
- Hypokaliémie réfractaire, hyponatrémie, hypercalcémie et hyperuricémie symptomatique.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Patients présentant une déplétion sodée et/ou volémique

Dans une étude contrôlée menée chez des patients présentant une hypertension modérée à sévère sans complications, une hypotension excessive, y compris une hypotension orthostatique, a été observée chez 1,7 % des patients traités par Imprida HCT à la dose maximale (10 mg/320 mg/25 mg) par rapport à 1,8 % des patients traités par valsartan/hydrochlorothiazide (320 mg/25 mg), 0,4 % des patients traités par amlodipine/valsartan (10 mg/320 mg) et 0,2 % des patients traités par hydrochlorothiazide/amlodipine (25 mg/10 mg).

Chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou volémique, telle qu'observée chez les patients recevant de fortes doses de diurétiques, une hypotension symptomatique peut apparaître après l'initiation du traitement par Imprida HCT. Imprida HCT doit être utilisé uniquement après normalisation de toute déplétion sodée et/ou volémique préexistante.

En cas de survenue d'une hypotension excessive avec Imprida 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 d'Imprida HCT, les effets contraires de 320 mg de valsartan et de 25 mg d'hydrochlorothiazide sur la kaliémie se sont à peu près compensés mutuellement chez de nombreux patients. Chez d'autres patients, l'un ou l'autre effet peut être dominant. Les électrolytes sériques doivent être contrôlés régulièrement à des intervalles appropriés afin de détecter un éventuel déséquilibre électrolytique.

Les électrolytes sériques et notamment le potassium doivent être contrôlés régulièrement à des intervalles appropriés afin de détecter un éventuel déséquilibre électrolytique, en particulier chez les patients présentant d'autres facteurs de risque tels qu'une altération de la fonction rénale, un traitement avec d'autres médicaments ou des antécédents de déséquilibre électrolytique.

#### *Valsartan*

L'administration concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres agents pouvant augmenter les taux de potassium (héparine, etc.) est déconseillée. Un contrôle du potassium doit être mis en œuvre le cas échéant.

#### *Hydrochlorothiazide*

Le traitement par Imprida HCT ne doit débuter qu'après correction de l'hypokaliémie et de toute hypomagnésémie coexistante. Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hypokaliémie ou exacerber une hypokaliémie préexistante. Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec précaution chez les patients présentant une pathologie pouvant être à l'origine d'une perte importante de potassium, comme par exemple les néphropathies avec perte de sels ou les troubles de la fonction rénale d'origine pré-rénale (cardiogéniques). Si une hypokaliémie survient pendant le traitement par l'hydrochlorothiazide, Imprida HCT doit être interrompu jusqu'à correction et stabilisation de l'équilibre potassique.

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hyponatrémie et d'une alcalose hypochlorémique ou exacerber une hyponatrémie préexistante. Une hyponatrémie, accompagnée de symptômes neurologiques (nausées, désorientation progressive, apathie) a été observée. Le traitement par l'hydrochlorothiazide ne doit être instauré qu'après correction d'une hyponatrémie préexistante. En cas de survenue d'une hyponatrémie sévère ou rapide pendant le traitement par Imprida HCT, le traitement doit être interrompu jusqu'à la normalisation de la natrémie.

Tous les patients recevant des diurétiques thiazidiques doivent être surveillés régulièrement pour déséquilibre électrolytique, particulièrement en potassium, sodium et magnésium.

### Altération de la fonction rénale

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une azotémie chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique. En cas d'administration d'Imprida HCT chez des patients présentant une insuffisance rénale, il est recommandé de surveiller régulièrement les électrolytes sériques (notamment les taux de potassium), de créatinine et d'acide urique. Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, une anurie, ou chez les patients dialysés (voir rubrique 4.3).

Aucune adaptation posologique d'Imprida HCT n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée ( $DFG \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Sténose de l'artère rénale

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

### Transplantation rénale

Il n'existe à ce jour aucune expérience de la sécurité d'emploi d'Imprida HCT 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, tandis que l'amlodipine est presque entièrement métabolisée par le foie. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose maximale recommandée est 80 mg de valsartan, par conséquent, Imprida HCT n'est pas approprié pour ce groupe de patients (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

### Insuffisance cardiaque et coronaropathie

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

La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et des coronaropathies, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, puisque les données disponibles pour cette population de patients sont limitées.

### 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.

### Grossesse

Les Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (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) ; leur système rénine-angiotensine est altéré par cette maladie. Par conséquent, l'utilisation d'Imprida HCT est déconseillée dans cette population.

### Lupus érythémateux

Des cas d'exacerbation ou d'activation d'un lupus érythémateux disséminé ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques, incluant 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. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline ou des hypoglycémisants oraux chez les patients diabétiques.

Du fait du composant hydrochlorothiazide, Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hyperuricémie symptomatique. L'hydrochlorothiazide peut augmenter les taux sériques 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 prédisposés.

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion de calcium urinaire et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Imprida HCT doit être interrompu en cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie sévère peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant les explorations de la fonction parathyroïdienne.

### Photosensibilité

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). Il est recommandé d'arrêter le traitement en cas de survenue d'une réaction de photosensibilité lors du traitement par Imprida HCT. Si la réintroduction du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

### Glaucome aigu à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, a été associé à une réaction idiosyncrasique conduisant à une myopie transitoire aiguë et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et surviennent typiquement dans les quelques heures à une semaine après l'initiation du traitement. En l'absence de traitement, le glaucome à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente.

Le traitement initial consiste à interrompre l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Des antécédents allergiques aux sulfamides ou à la pénicilline sont des facteurs de risque dans le développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

### Générales

La prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à d'autres antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II. Les patients allergiques et asthmatiques sont plus susceptibles de présenter des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide.

### Sujets âgés (65 ans et plus) :

Des mesures de précaution, comprenant des contrôles plus fréquents de la pression artérielle, sont recommandées chez les patients âgés, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, car les données disponibles dans cette population sont limitées.

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

Il n'a pas été mené d'études d'interactions médicamenteuses avec Imprida HCT. Par conséquent, seules les informations relatives aux interactions médicamenteuses connues pour chaque substance active sont présentées dans cette rubrique.

Il est toutefois important de tenir compte du fait qu'Imprida HCT peut majorer l'effet hypotenseur des autres agents antihypertenseurs.

### Associations déconseillées

<b>Composant individuel d'Imprida HCT</b>	<b>Interactions connues avec les agents ci-dessous</b>	<b>Effet de l'interaction médicamenteuse</b>
Valsartan et HCTZ	Lithium	Des augmentations réversibles de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques ont été rapportées en cas d'administration concomitante d'IEC et de thiazides tels que l'hydrochlorothiazide. 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 (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 une association concomitante d'un médicament modifiant les taux de potassium avec le valsartan est considérée comme 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

<b>Composant individuel d'Imprida HCT</b>	<b>Interactions connues avec les agents ci-dessous</b>	<b>Effet de l'interaction médicamenteuse</b>
Amlodipine	<i>Inhibiteurs du CYP3A4</i> (c'est-à-dire 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 des 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, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone], rifampicine, <i>Hypericum perforatum</i> [extrait de millepertuis])	Aucune donnée n'est disponible sur l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (ex. rifampicine, extrait de millepertuis [ <i>Hypericum perforatum</i> ]) peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique d'amlodipine. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution avec les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4.

	<i>Simvastatine</i>	L'administration concomitante de doses multiples de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine a entraîné une augmentation de l'exposition à la simvastatine de 77 % par rapport à la simvastatine seule. Il est recommandé de limiter la dose de simvastatine à 20 mg par jour chez les patients recevant de l'amlodipine.
	<i>Dantrolène (perfusion)</i>	Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardio-vasculaire 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 HCTZ	<i>Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (inhibiteurs de COX-2), acide acétylsalicylique (&gt; 3 g/jour) et AINS non sélectifs</i>	Les AINS peuvent atténuer l'effet antihypertenseur des d'antagonistes de l'angiotensine II et de l'hydrochlorothiazide en cas d'administration concomitante. De plus, l'utilisation concomitante d'Imprida HCT et d'AINS peut conduire à une 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 sont recommandées.
Valsartan	<i>Inhibiteurs du transporteur d'influx (rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (ritonavir)</i>	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.
HCTZ	<i>Alcool, barbituriques ou narcotiques</i>	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.
	<i>Amantadine</i>	Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent majorer le risque de réactions indésirables de l'amantadine.
	<i>Anticholinergiques et autres médicaments affectant la motilité gastrique</i>	Les agents anticholinergiques (ex. atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques, du fait apparemment de la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique. A l'inverse, il est anticipé que les substances prokinétiques telles que le cisapride peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.
	<i>Agents antidiabétiques (ex. insuline et antidiabétiques oraux) – Metformine</i>	Les diurétiques thiazidiques peuvent modifier la tolérance au glucose. Une adaptation posologique du médicament antidiabétique peut être nécessaire. La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par l'éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

<i>Bêta-bloquants et diazoxide</i>	Le risque d'hyperglycémie peut être majoré en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, avec des bêta-bloquants. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent potentialiser l'effet hyperglycémiant du diazoxide.
<i>Ciclosporine</i>	Le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutte peut être majoré en cas d'administration concomitante avec la ciclosporine.
<i>Agents cytotoxiques</i>	Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques (ex. cyclophosphamide, méthotrexate), et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.
<i>Digitaliques</i>	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.
<i>Produits de contraste iodés</i>	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.
<i>Résines échangeuses d'ions</i>	L'absorption des diurétiques thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide, est diminuée par la cholestyramine ou le colestipol. Cela pourrait entraîner des effets sub-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 minimiser cette interaction.
<i>Médicaments agissant sur la kaliémie</i>	L'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide peut être exacerbé par l'administration concomitante de diurétiques kaliurétiques, corticoïdes, laxatifs, hormone adrénocorticotrope (ACTH), amphotéricine, carbénoxolone, pénicilline G et dérivés de l'acide salicylique ou antiarythmiques. Une surveillance de la kaliémie est recommandée si ces médicaments doivent être prescrits avec l'association amlodipine /valsartan /hydrochlorothiazide.
<i>Médicaments affectant la natrémie</i>	L'hyponatrémie liée à la prise de diurétiques peut être aggravée par l'administration concomitante de médicaments tels que les antidépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, etc. Une prudence s'impose en cas d'administration prolongée de ce type de médicaments.
<i>Médicaments pouvant induire des torsades de pointes</i>	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.

<i>Médicaments anti-goutteux</i> (probénécide, sulfapyrazone 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 sulfapyrazole peut être nécessaire. L'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol peut être majorée en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide.
<i>Méthylidopa</i>	Des cas isolés d'anémie hémolytique ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthylidopa.
<i>Myorelaxants non dépolarisants</i> (par exemple tubocurarine)	Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, potentialisent l'action des dérivés du curare.
<i>Autres médicaments antihypertenseurs</i>	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]).
<i>Amines pressives</i> (par exemple noradrénaline, adrénaline)	L'hydrochlorothiazide peut diminuer la réponse aux amines pressives telles que la noradrénaline. La pertinence clinique de cet effet est incertaine et n'est pas suffisante pour empêcher leur utilisation.
<i>Vitamine D et sels de calcium</i>	L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, avec la vitamine D ou avec des sels de calcium peut majorer l'élévation de la calcémie. L'utilisation concomitante de diurétiques de type thiazidique peut entraîner une hypercalcémie chez les patients présentant une prédisposition à l'hypercalcémie (ex. hyperparathyroïdie, cancer ou pathologies induites par la vitamine D) en augmentant la réabsorption tubulaire de calcium.

#### Absence d'interaction

<b>Composant d'Imprida HCT</b>	<b>Interactions connues avec les agents ci-dessous</b>	<b>Effet de l'interaction médicamenteuse</b>
Valsartan	<i>Autres</i> (cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide)	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.  Certaines de ces substances pourraient interagir avec le composant hydrochlorothiazide d'Imprida HCT (se reporter aux interactions liées à l'HCTZ).
Amlodipine	<i>Autres</i>	Dans les études d'interactions cliniques, l'amlodipine n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine, la digoxine, la warfarine ou la ciclosporine.

## 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 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<sup>er</sup> trimestre de grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée pendant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> 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 à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### *Hydrochlorothiazide*

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, notamment pendant le premier trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le deuxième et le troisième trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion foeto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, déséquilibres électrolytiques et thrombopénie.

#### *Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide*

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation d'Imprida HCT chez la femme enceinte. Compte tenu des données existantes avec ses composants, l'utilisation d'Imprida HCT est déconseillée pendant le premier trimestre et est contre-indiquée pendant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### Allaitement

Aucune information n'est disponible sur l'utilisation de valsartan et/ou d'amlodipine au cours de l'allaitement. L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel humain en faible quantité. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses provoquant une diurèse importante peuvent inhiber la lactation. L'utilisation d'Imprida HCT pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Imprida HCT est utilisé pendant l'allaitement, les doses administrées doivent rester les plus faibles possible. Les traitements alternatifs avec des profils de sécurité mieux établis durant l'allaitement sont préférables, en particulier lors de l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

### Fécondité

Il n'y a pas d'études cliniques de fécondité avec Imprida 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/m<sup>2</sup> (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 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**

Le profil de sécurité d'emploi d'Imprida HCT présenté ci-dessous est basé sur les études cliniques conduites avec Imprida HCT et sur le profil de sécurité connu de chaque composant individuel amlodipine, valsartan et hydrochlorothiazide.

### Informations concernant Imprida HCT

La sécurité d'emploi d'Imprida HCT a été évaluée à la dose maximale de 10 mg/320 mg/25 mg dans une étude clinique contrôlée de courte durée (8 semaines) menée chez 2 271 patients, dont 582 ont reçu le valsartan en association avec l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide. Les réactions indésirables ont été généralement d'intensité légère et de nature transitoire et elles n'ont nécessité que peu fréquemment un arrêt du traitement. Dans cette étude clinique contrôlée contre comparateur actif, les raisons les plus fréquentes d'arrêt du traitement par Imprida HCT ont été des sensations vertigineuses et une hypotension (0,7 %).

Dans l'étude clinique contrôlée de 8 semaines, aucune réaction indésirable significative nouvelle ou inattendue n'a été observée avec la trithérapie par rapport aux effets connus de la monothérapie ou des composants de la bithérapie.

Dans l'étude clinique contrôlée de 8 semaines, les modifications des constantes biologiques observées avec l'association d'Imprida HCT ont été mineures et conformes au mécanisme d'action pharmacologique de chaque agent administré en monothérapie. La présence de valsartan dans la triple association a atténué l'effet hypokaliémant de l'hydrochlorothiazide.

Les réactions indésirables suivantes, présentées par classe de systèmes d'organes MedDRA et fréquence, concernent Imprida HCT (amlodipine/valsartan/HCTZ) ainsi que l'amlodipine, le valsartan et l'hydrochlorothiazide 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			
		Imprida HCT	Amlodipine	Valsartan	HCTZ
Affections hématologiques et du système lymphatique	Agranulocytose, aplasie médullaire	--	--	--	Très rare
	Diminution de l'hémoglobine et de 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	Anoréxie	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	--	--	--	Rare
	Insomnie/troubles du sommeil	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Rare
	Troubles de l'humeur	--	Peu fréquent	--	--

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	--	--
	Léthargie	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	--	--
Affections oculaires	Glaucome aigu à angle fermé	--	--	--	Fréquence indéterminée
	Troubles visuels	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 bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	--	Très rare	--	Rare
	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
	Halitose	Peu fréquent	--	--	--
	Modifications du transit intestinal	--	Peu fréquent	--	--
	Constipation	--	--	--	Rare
	Perte d'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	Elévation des enzymes hépatiques, incluant hyperbilirubinémie	--	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	--
	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*	--	--	--	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	--	--
	Urticairé et autres formes d'éruption	--	Très rare	--	Fréquent
Vascularite nécrosante et nécrolyse épidermique toxique	--	--	--	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	Fréquence indéterminée	--
	Douleur aux extrémités	Peu fréquent	--	--	--
Affections du rein et des voies urinaires	Elévation de la créatininémie	Peu fréquent	--	Fréquence indéterminée	--
	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	--	--	Fréquence indéterminée	Rare
Affections des organes de reproduction et du sein	Impuissance	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Fréquent
	Gynécomastie	--	Peu fréquent	--	--
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Abasie, troubles de la démarche	Peu fréquent	--	--	--
	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	--	--
	Oedème	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
	Hypokaliémie	Peu fréquent	--	--	--
	Hyperkaliémie	--	--	Fréquence indéterminée	--
	Prise de poids	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Perte de poids	--	Peu fréquent	--	--

\* Voir rubrique 4.4 Photosensibilité

## 4.9 Surdosage

### Symptômes

Il n'y a pas de données concernant le surdosage avec Imprida HCT. 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, notamment un choc fatal ont été rapportés avec l'amlodipine.

### Traitement

#### *Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide*

En cas d'hypotension cliniquement significative due à un surdosage avec Imprida 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 courants 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antagonistes de l'angiotensine II, simples (valsartan), associations avec des dihydropyridines (amlodipine) et diurétiques thiazidiques (hydrochlorothiazide), code ATC : C09DX01 valsartan, amlodipine et hydrochlorothiazide.

Imprida 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, 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*

Imprida HCT a été étudié chez des patients hypertendus dans une étude en double aveugle contrôlée contre 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 10 mg/320 mg/25 mg d'amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide, 320 mg/25 mg de valsartan/hydrochlorothiazide, 10 mg/320 mg d'amlodipine/valsartan, ou 25 mg/10 mg d'hydrochlorothiazide/amlodipine. 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.

A la semaine 8, les réductions moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique ont été de 39,7/24,7 mmHg avec Imprida HCT, 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 Imprida HCT 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 deux semaines après le début de l'administration de la dose maximale d'Imprida HCT. Le pourcentage de patients obtenant un contrôle tensionnel (< 140/90 mmHg) a été statistiquement supérieur avec Imprida HCT (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 triple association par rapport au valsartan/hydrochlorothiazide, au valsartan/amlodipine, et à l'hydrochlorothiazide/amlodipine.

### *Amlodipine*

L'amlodipine contenue dans Imprida 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. 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 des augmentations du taux de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration ou de la protéinurie.

### *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<sub>1</sub> responsable des effets connus de l'angiotensine II.

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*

Le tube contourné distal du rein est le site d'action principal des diurétiques thiazidiques. 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<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, peut-être par compétition pour le site Cl<sup>-</sup>, ce qui affecte ainsi les mécanismes de réabsorption des électrolytes : directement en augmentant l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités sensiblement égales, et indirectement, en réduisant le volume plasmatique, par cette action diurétique, avec par conséquent une augmentation de l'activité rénine plasmatique (ARP), de la sécrétion d'aldostérone et de la perte de potassium urinaire et une diminution du potassium sérique.

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Imprida HCT 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.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Linéarité

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

### Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

Après administration orale d'Imprida HCT chez des adultes volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine, de valsartan et d'hydrochlorothiazide sont atteintes en 6 à 8 heures, 3 heures et 2 heures, respectivement. La vitesse et l'amplitude de l'absorption de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide contenus dans Imprida HCT sont comparables à celles de chaque produit administré séparément.

### 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.

*Elimination* : 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.

*Elimination* : 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 du repas sur l'absorption de l'hydrochlorothiazide, le cas échéant, a peu de répercussion clinique. Après administration orale, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 70 %.

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

*Biotransformation* : L'hydrochlorothiazide est éliminé principalement sous forme de composé inchangé.

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

#### 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.

L'exposition systémique au valsartan est légèrement augmentée chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes, sans toutefois que cela ait une signification clinique.

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

Puisque les trois composants sont aussi bien tolérés chez les patients jeunes et âgés, la posologie usuelle 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.

La dose initiale habituelle peut donc être administrée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (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 diminué. Chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une augmentation de 3 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée. Une augmentation de 8 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, une anurie, ou chez les patients dialysés (voir rubrique 4.3).

#### *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). Du fait du composant valsartan, Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.3).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### *Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide*

Dans une série d'études de sécurité préclinique menées chez plusieurs espèces animales avec l'amlodipine, le valsartan, l'hydrochlorothiazide, le valsartan/hydrochlorothiazide, l'amlodipine/valsartan et l'amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide (Imprida HCT), il n'a pas été mis en évidence de toxicité systémique ou sur un organe cible qui pourrait affecter négativement le développement d'Imprida HCT pour son 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. L'association a entraîné chez le rat une réduction attendue de la masse érythrocytaire (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite et réticulocytes), une augmentation de l'urée sérique, de la créatininémie, une augmentation de la kaliémie, 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.

Il n'a pas été mené d'études de génotoxicité ou de carcinogénèse de l'association amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide car il n'a pas été mis en évidence d'interaction entre ces substances, qui sont sur le marché depuis longtemps. Cependant, les résultats des études de génotoxicité et de carcinogénèse menées avec l'amlodipine, le valsartan et l'hydrochlorothiazide individuellement ont été 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/m<sup>2</sup>). 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 cancérigène 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/m<sup>2</sup>) 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, et de carcinogénèse 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/m<sup>2</sup> (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 (urémie 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/m<sup>2</sup> (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Des doses identiques chez le ouistiti 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 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 ouistiti. L'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales ne semble pas être pertinente aux doses thérapeutiques de valsartan chez l'humain.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline  
Crospovidone  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Hypromellose  
Macrogol 4000  
Talc  
Oxyde de fer jaune (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

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

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées PVC/PVDC. Une plaquette thermoformée contient 7, 10 ou 14 comprimés pelliculés.

Présentations : 14, 28, 30, 56, 90, 98 ou 280 comprimés pelliculés.

Conditionnements multiples de 280 comprimés, comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.

Plaquettes thermoformées PVC/PVDC prédécoupées pour délivrance à l'unité à usage hospitalier :

Présentations : 56, 98 ou 280 comprimés pelliculés

Conditionnements multiples de 280 comprimés, comprenant 4 boîtes, contenant chacune 70 comprimés.

Toutes les présentations ou dosages peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

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

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

EU/1/09/570/037-048

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

15.10.2009

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 320 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimés ovoïdes, biconvexes, de couleur jaune-brun et à bords biseautés portant l'inscription « NVR » sur une face et « VFL » sur l'autre face.

## 4. DONNEES 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 par l'association de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide (HCTZ), 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 d'Imprida HCT est d'un comprimé par jour, à prendre de préférence le matin.

Avant de passer à Imprida HCT les patients doivent être contrôlés par des doses stables de monothérapies prises en même temps. La dose d'Imprida HCT doit être basée sur les doses des composants individuels de l'association au moment du passage à Imprida HCT.

La dose maximale recommandée d'Imprida HCT est 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Populations particulières

##### *Altération de la fonction rénale*

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Du fait du composant hydrochlorothiazide, l'utilisation d'Imprida HCT est contre-indiquée chez les patients présentant une anurie (voir rubrique 4.3) et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

##### *Altération de la fonction hépatique*

Du fait du composant valsartan, Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (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 par conséquent Imprida HCT n'est pas adapté à ce groupe de patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

### *Insuffisance cardiaque et coronaropathies*

Les données concernant l'utilisation d'Imprida HCT chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et des coronaropathies sont limitées, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et des coronaropathies, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

### *Sujets âgés (65 ans et plus)*

Des mesures de précaution, comprenant des contrôles plus fréquents de la pression artérielle, sont recommandées chez les patients âgés, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, car les données disponibles dans cette population sont limitées.

### *Population pédiatrique*

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Imprida HCT dans la population pédiatrique (patients en dessous de 18 ans) dans l'indication de l'hypertension artérielle essentielle.

### Mode d'administration

Imprida HCT peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés tels quels avec un peu d'eau, au même moment de la journée et de préférence le matin.

## **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives, aux autres dérivés sulfonamides, aux dérivés de la dihydropyridine, ou à l'un des excipients.
- 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> 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 (DFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), anurie et patients sous dialyse.
- Hypokaliémie réfractaire, hyponatrémie, hypercalcémie et hyperuricémie symptomatique.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Patients présentant une déplétion sodée et/ou volémique

Dans une étude contrôlée menée chez des patients présentant une hypertension modérée à sévère sans complications, une hypotension excessive, y compris une hypotension orthostatique, a été observée chez 1,7 % des patients traités par Imprida HCT à la dose maximale (10 mg/320 mg/25 mg) par rapport à 1,8 % des patients traités par valsartan/hydrochlorothiazide (320 mg/25 mg), 0,4 % des patients traités par amlodipine/valsartan (10 mg/320 mg) et 0,2 % des patients traités par hydrochlorothiazide/amlodipine (25 mg/10 mg).

Chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou volémique, telle qu'observée chez les patients recevant de fortes doses de diurétiques, une hypotension symptomatique peut apparaître après l'initiation du traitement par Imprida HCT. Imprida HCT doit être utilisé uniquement après normalisation de toute déplétion sodée et/ou volémique préexistante.

En cas de survenue d'une hypotension excessive avec Imprida 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 d'Imprida HCT, les effets contraires de 320 mg de valsartan et de 25 mg d'hydrochlorothiazide sur la kaliémie se sont à peu près compensés mutuellement chez de nombreux patients. Chez d'autres patients, l'un ou l'autre effet peut être dominant. Les électrolytes sériques doivent être contrôlés régulièrement à des intervalles appropriés afin de détecter un éventuel déséquilibre électrolytique.

Les électrolytes sériques et notamment le potassium doivent être contrôlés régulièrement à des intervalles appropriés afin de détecter un éventuel déséquilibre électrolytique, en particulier chez les patients présentant d'autres facteurs de risque tels qu'une altération de la fonction rénale, un traitement avec d'autres médicaments ou des antécédents de déséquilibre électrolytique.

#### *Valsartan*

L'administration concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres agents pouvant augmenter les taux de potassium (héparine, etc.) est déconseillée. Un contrôle du potassium doit être mis en œuvre le cas échéant.

#### *Hydrochlorothiazide*

Le traitement par Imprida HCT ne doit débuter qu'après correction de l'hypokaliémie et de toute hypomagnésémie coexistante. Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hypokaliémie ou exacerber une hypokaliémie préexistante. Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec précaution chez les patients présentant une pathologie pouvant être à l'origine d'une perte importante de potassium, comme par exemple les néphropathies avec perte de sels ou les troubles de la fonction rénale d'origine pré-rénale (cardiogéniques). Si une hypokaliémie survient pendant le traitement par l'hydrochlorothiazide, Imprida HCT doit être interrompu jusqu'à correction et stabilisation de l'équilibre potassique.

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hyponatrémie et d'une alcalose hypochlorémique ou exacerber une hyponatrémie préexistante. Une hyponatrémie, accompagnée de symptômes neurologiques (nausées, désorientation progressive, apathie) a été observée. Le traitement par l'hydrochlorothiazide ne doit être instauré qu'après correction d'une hyponatrémie préexistante. En cas de survenue d'une hyponatrémie sévère ou rapide pendant le traitement par Imprida HCT, le traitement doit être interrompu jusqu'à la normalisation de la natrémie.

Tous les patients recevant des diurétiques thiazidiques doivent être surveillés régulièrement pour déséquilibre électrolytique, particulièrement en potassium, sodium et magnésium.

### Altération de la fonction rénale

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une azotémie chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique. En cas d'administration d'Imprida HCT chez des patients présentant une insuffisance rénale, il est recommandé de surveiller régulièrement les électrolytes sériques (notamment les taux de potassium), de créatinine et d'acide urique. Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, une anurie, ou chez les patients dialysés (voir rubrique 4.3).

Aucune adaptation posologique d'Imprida HCT n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée ( $DFG \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Sténose de l'artère rénale

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

### Transplantation rénale

Il n'existe à ce jour aucune expérience de la sécurité d'emploi d'Imprida HCT 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, tandis que l'amlodipine est presque entièrement métabolisée par le foie. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose maximale recommandée est 80 mg de valsartan, par conséquent, Imprida HCT n'est pas approprié pour ce groupe de patients (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

### Insuffisance cardiaque et coronaropathie

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

La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et des coronaropathies, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, puisque les données disponibles pour cette population de patients sont limitées.

### 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.

### Grossesse

Les Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (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) ; leur système rénine-angiotensine est altéré par cette maladie. Par conséquent, l'utilisation d'Imprida HCT est déconseillée dans cette population.

### Lupus érythémateux

Des cas d'exacerbation ou d'activation d'un lupus érythémateux disséminé ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques, incluant 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. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline ou des hypoglycémisants oraux chez les patients diabétiques.

Du fait du composant hydrochlorothiazide, Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hyperuricémie symptomatique. L'hydrochlorothiazide peut augmenter les taux sériques 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 prédisposés.

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion de calcium urinaire et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Imprida HCT doit être interrompu en cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie sévère peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant les explorations de la fonction parathyroïdienne.

### Photosensibilité

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). Il est recommandé d'arrêter le traitement en cas de survenue d'une réaction de photosensibilité lors du traitement par Imprida HCT. Si la réintroduction du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

### Glaucome aigu à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, a été associé à une réaction idiosyncrasique conduisant à une myopie transitoire aiguë et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et surviennent typiquement dans les quelques heures à une semaine après l'initiation du traitement. En l'absence de traitement, le glaucome à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente.

Le traitement initial consiste à interrompre l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Des antécédents allergiques aux sulfamides ou à la pénicilline sont des facteurs de risque dans le développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

### Générales

La prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à d'autres antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II. Les patients allergiques et asthmatiques sont plus susceptibles de présenter des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide.

### Sujets âgés (65 ans et plus) :

Des mesures de précaution, comprenant des contrôles plus fréquents de la pression artérielle, sont recommandées chez les patients âgés, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, car les données disponibles dans cette population sont limitées.

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

Il n'a pas été mené d'études d'interactions médicamenteuses avec Imprida HCT. Par conséquent, seules les informations relatives aux interactions médicamenteuses connues pour chaque substance active sont présentées dans cette rubrique.

Il est toutefois important de tenir compte du fait qu'Imprida HCT peut majorer l'effet hypotenseur des autres agents antihypertenseurs.

### Associations déconseillées

<b>Composant individuel d'Imprida HCT</b>	<b>Interactions connues avec les agents ci-dessous</b>	<b>Effet de l'interaction médicamenteuse</b>
Valsartan et HCTZ	Lithium	Des augmentations réversibles de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques ont été rapportées en cas d'administration concomitante d'IEC et de thiazides tels que l'hydrochlorothiazide. 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 (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 une association concomitante d'un médicament modifiant les taux de potassium avec le valsartan est considérée comme 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

<b>Composant individuel d'Imprida HCT</b>	<b>Interactions connues avec les agents ci-dessous</b>	<b>Effet de l'interaction médicamenteuse</b>
Amlodipine	<i>Inhibiteurs du CYP3A4</i> (c'est-à-dire 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 des 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, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone], rifampicine, <i>Hypericum perforatum</i> [extrait de millepertuis])	Aucune donnée n'est disponible sur l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (ex. rifampicine, extrait de millepertuis [ <i>Hypericum perforatum</i> ]) peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique d'amlodipine. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution avec les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4.

	<i>Simvastatine</i>	L'administration concomitante de doses multiples de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine a entraîné une augmentation de l'exposition à la simvastatine de 77 % par rapport à la simvastatine seule. Il est recommandé de limiter la dose de simvastatine à 20 mg par jour chez les patients recevant de l'amlodipine.
	<i>Dantrolène (perfusion)</i>	Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardio-vasculaire 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 HCTZ	<i>Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (inhibiteurs de COX-2), acide acétylsalicylique (&gt; 3 g/jour) et AINS non sélectifs</i>	Les AINS peuvent atténuer l'effet antihypertenseur des d'antagonistes de l'angiotensine II et de l'hydrochlorothiazide en cas d'administration concomitante. De plus, l'utilisation concomitante d'Imprida HCT et d'AINS peut conduire à une 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 sont recommandées.
Valsartan	<i>Inhibiteurs du transporteur d'influx (rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (ritonavir)</i>	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.
HCTZ	<i>Alcool, barbituriques ou narcotiques</i>	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.
	<i>Amantadine</i>	Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent majorer le risque de réactions indésirables de l'amantadine.
	<i>Anticholinergiques et autres médicaments affectant la motilité gastrique</i>	Les agents anticholinergiques (ex. atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques, du fait apparemment de la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique. A l'inverse, il est anticipé que les substances prokinétiques telles que le cisapride peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.
	<i>Agents antidiabétiques (ex. insuline et antidiabétiques oraux)</i> – <i>Metformine</i>	Les diurétiques thiazidiques peuvent modifier la tolérance au glucose. Une adaptation posologique du médicament antidiabétique peut être nécessaire. La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par l'éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

<i>Bêta-bloquants et diazoxide</i>	Le risque d'hyperglycémie peut être majoré en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, avec des bêta-bloquants. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent potentialiser l'effet hyperglycémiant du diazoxide.
<i>Ciclosporine</i>	Le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutte peut être majoré en cas d'administration concomitante avec la ciclosporine.
<i>Agents cytotoxiques</i>	Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques (ex. cyclophosphamide, méthotrexate), et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.
<i>Digitaliques</i>	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.
<i>Produits de contraste iodés</i>	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.
<i>Résines échangeuses d'ions</i>	L'absorption des diurétiques thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide, est diminuée par la cholestyramine ou le colestipol. Cela pourrait entraîner des effets sub-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 minimiser cette interaction.
<i>Médicaments agissant sur la kaliémie</i>	L'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide peut être exacerbé par l'administration concomitante de diurétiques kaliurétiques, corticoïdes, laxatifs, hormone adrénocorticotrope (ACTH), amphotéricine, carbénoxolone, pénicilline G et dérivés de l'acide salicylique ou antiarythmiques. Une surveillance de la kaliémie est recommandée si ces médicaments doivent être prescrits avec l'association amlodipine /valsartan /hydrochlorothiazide.
<i>Médicaments affectant la natrémie</i>	L'hyponatrémie liée à la prise de diurétiques peut être aggravée par l'administration concomitante de médicaments tels que les antidépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, etc. Une prudence s'impose en cas d'administration prolongée de ce type de médicaments.
<i>Médicaments pouvant induire des torsades de pointes</i>	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.

<i>Médicaments anti-goutteux</i> (probénécide, sulfapyrazone 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 sulfapyrazole peut être nécessaire. L'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol peut être majorée en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide.
<i>Méthylidopa</i>	Des cas isolés d'anémie hémolytique ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthylidopa.
<i>Myorelaxants non dépolarisants</i> (par exemple tubocurarine)	Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, potentialisent l'action des dérivés du curare.
<i>Autres médicaments antihypertenseurs</i>	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]).
<i>Amines pressives</i> (par exemple noradrénaline, adrénaline)	L'hydrochlorothiazide peut diminuer la réponse aux amines pressives telles que la noradrénaline. La pertinence clinique de cet effet est incertaine et n'est pas suffisante pour empêcher leur utilisation.
<i>Vitamine D et sels de calcium</i>	L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, avec la vitamine D ou avec des sels de calcium peut majorer l'élévation de la calcémie. L'utilisation concomitante de diurétiques de type thiazidique peut entraîner une hypercalcémie chez les patients présentant une prédisposition à l'hypercalcémie (ex. hyperparathyroïdie, cancer ou pathologies induites par la vitamine D) en augmentant la réabsorption tubulaire de calcium.

#### Absence d'interaction

<b>Composant d'Imprida HCT</b>	<b>Interactions connues avec les agents ci-dessous</b>	<b>Effet de l'interaction médicamenteuse</b>
Valsartan	<i>Autres</i> (cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide)	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.  Certaines de ces substances pourraient interagir avec le composant hydrochlorothiazide d'Imprida HCT (se reporter aux interactions liées à l'HCTZ).
Amlodipine	<i>Autres</i>	Dans les études d'interactions cliniques, l'amlodipine n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine, la digoxine, la warfarine ou la ciclosporine.

## 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 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<sup>er</sup> trimestre de grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée pendant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> 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 à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### *Hydrochlorothiazide*

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, notamment pendant le premier trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le deuxième et le troisième trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion foeto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, déséquilibres électrolytiques et thrombopénie.

#### *Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide*

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation d'Imprida HCT chez la femme enceinte. Compte tenu des données existantes avec ses composants, l'utilisation d'Imprida HCT est déconseillée pendant le premier trimestre et est contre-indiquée pendant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### Allaitement

Aucune information n'est disponible sur l'utilisation de valsartan et/ou d'amlodipine au cours de l'allaitement. L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel humain en faible quantité. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses provoquant une diurèse importante peuvent inhiber la lactation. L'utilisation d'Imprida HCT pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Imprida HCT est utilisé pendant l'allaitement, les doses administrées doivent rester les plus faibles possible. Les traitements alternatifs avec des profils de sécurité mieux établis durant l'allaitement sont préférables, en particulier lors de l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

### Fécondité

Il n'y a pas d'études cliniques de fécondité avec Imprida 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/m<sup>2</sup> (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 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**

Le profil de sécurité d'emploi d'Imprida HCT présenté ci-dessous est basé sur les études cliniques conduites avec Imprida HCT et sur le profil de sécurité connu de chaque composant individuel amlodipine, valsartan et hydrochlorothiazide.

### Informations concernant Imprida HCT

La sécurité d'emploi d'Imprida HCT a été évaluée à la dose maximale de 10 mg/320 mg/25 mg dans une étude clinique contrôlée de courte durée (8 semaines) menée chez 2 271 patients, dont 582 ont reçu le valsartan en association avec l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide. Les réactions indésirables ont été généralement d'intensité légère et de nature transitoire et elles n'ont nécessité que peu fréquemment un arrêt du traitement. Dans cette étude clinique contrôlée contre comparateur actif, les raisons les plus fréquentes d'arrêt du traitement par Imprida HCT ont été des sensations vertigineuses et une hypotension (0,7 %).

Dans l'étude clinique contrôlée de 8 semaines, aucune réaction indésirable significative nouvelle ou inattendue n'a été observée avec la trithérapie par rapport aux effets connus de la monothérapie ou des composants de la bithérapie.

Dans l'étude clinique contrôlée de 8 semaines, les modifications des constantes biologiques observées avec l'association d'Imprida HCT ont été mineures et conformes au mécanisme d'action pharmacologique de chaque agent administré en monothérapie. La présence de valsartan dans la triple association a atténué l'effet hypokaliémant de l'hydrochlorothiazide.

Les réactions indésirables suivantes, présentées par classe de systèmes d'organes MedDRA et fréquence, concernent Imprida HCT (amlodipine/valsartan/HCTZ) ainsi que l'amlodipine, le valsartan et l'hydrochlorothiazide 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			
		Imprida HCT	Amlodipine	Valsartan	HCTZ
Affections hématologiques et du système lymphatique	Agranulocytose, aplasie médullaire	--	--	--	Très rare
	Diminution de l'hémoglobine et de 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	Anoréxie	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	--	--	--	Rare
	Insomnie/troubles du sommeil	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Rare
	Troubles de l'humeur	--	Peu fréquent	--	--

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	--	--
	Léthargie	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	--	--
Affections oculaires	Glaucome aigu à angle fermé	--	--	--	Fréquence indéterminée
	Troubles visuels	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 bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	--	Très rare	--	Rare
	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
	Halitose	Peu fréquent	--	--	--
	Modifications du transit intestinal	--	Peu fréquent	--	--
	Constipation	--	--	--	Rare
	Perte d'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	Elévation des enzymes hépatiques, incluant hyperbilirubinémie	--	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	--
	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*	--	--	--	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	--	--
	Urticairé et autres formes d'éruption	--	Très rare	--	Fréquent
Vascularite nécrosante et nécrolyse épidermique toxique	--	--	--	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	Fréquence indéterminée	--
	Douleur aux extrémités	Peu fréquent	--	--	--
Affections du rein et des voies urinaires	Elévation de la créatininémie	Peu fréquent	--	Fréquence indéterminée	--
	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	--	--	Fréquence indéterminée	Rare
Affections des organes de reproduction et du sein	Impuissance	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Fréquent
	Gynécomastie	--	Peu fréquent	--	--
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Abasie, troubles de la démarche	Peu fréquent	--	--	--
	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	--	--
	Oedème	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
	Hypokaliémie	Peu fréquent	--	--	--
	Hyperkaliémie	--	--	Fréquence indéterminée	--
	Prise de poids	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Perte de poids	--	Peu fréquent	--	--

\* Voir rubrique 4.4 Photosensibilité

## 4.9 Surdosage

### Symptômes

Il n'y a pas de données concernant le surdosage avec Imprida HCT. 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, notamment un choc fatal ont été rapportés avec l'amlodipine.

### Traitement

#### *Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide*

En cas d'hypotension cliniquement significative due à un surdosage avec Imprida 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 courants 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antagonistes de l'angiotensine II, simples (valsartan), associations avec des dihydropyridines (amlodipine) et diurétiques thiazidiques (hydrochlorothiazide), code ATC : C09DX01 valsartan, amlodipine et hydrochlorothiazide.

Imprida 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, 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*

Imprida HCT a été étudié chez des patients hypertendus dans une étude en double aveugle contrôlée contre 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 10 mg/320 mg/25 mg d'amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide, 320 mg/25 mg de valsartan/hydrochlorothiazide, 10 mg/320 mg d'amlodipine/valsartan, ou 25 mg/10 mg d'hydrochlorothiazide/amlodipine. 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.

A la semaine 8, les réductions moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique ont été de 39,7/24,7 mmHg avec Imprida HCT, 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 Imprida HCT 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 deux semaines après le début de l'administration de la dose maximale d'Imprida HCT. Le pourcentage de patients obtenant un contrôle tensionnel (< 140/90 mmHg) a été statistiquement supérieur avec Imprida HCT (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 triple association par rapport au valsartan/hydrochlorothiazide, au valsartan/amlodipine, et à l'hydrochlorothiazide/amlodipine.

### *Amlodipine*

L'amlodipine contenue dans Imprida 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. 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 des augmentations du taux de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration ou de la protéinurie.

### *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<sub>1</sub> responsable des effets connus de l'angiotensine II.

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*

Le tube contourné distal du rein est le site d'action principal des diurétiques thiazidiques. 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<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, peut-être par compétition pour le site Cl<sup>-</sup>, ce qui affecte ainsi les mécanismes de réabsorption des électrolytes : directement en augmentant l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités sensiblement égales, et indirectement, en réduisant le volume plasmatique, par cette action diurétique, avec par conséquent une augmentation de l'activité rénine plasmatique (ARP), de la sécrétion d'aldostérone et de la perte de potassium urinaire et une diminution du potassium sérique.

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Imprida HCT 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.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Linéarité

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

### Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

Après administration orale d'Imprida HCT chez des adultes volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine, de valsartan et d'hydrochlorothiazide sont atteintes en 6 à 8 heures, 3 heures et 2 heures, respectivement. La vitesse et l'amplitude de l'absorption de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide contenus dans Imprida HCT sont comparables à celles de chaque produit administré séparément.

### 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.

*Elimination* : 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.

*Elimination* : 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 du repas sur l'absorption de l'hydrochlorothiazide, le cas échéant, a peu de répercussion clinique. Après administration orale, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 70 %.

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

*Biotransformation* : L'hydrochlorothiazide est éliminé principalement sous forme de composé inchangé.

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

#### 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.

L'exposition systémique au valsartan est légèrement augmentée chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes, sans toutefois que cela ait une signification clinique.

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

Puisque les trois composants sont aussi bien tolérés chez les patients jeunes et âgés, la posologie usuelle 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.

La dose initiale habituelle peut donc être administrée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (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 diminué. Chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une augmentation de 3 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée. Une augmentation de 8 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, une anurie, ou chez les patients dialysés (voir rubrique 4.3).

#### *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). Du fait du composant valsartan, Imprida HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.3).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### *Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide*

Dans une série d'études de sécurité préclinique menées chez plusieurs espèces animales avec l'amlodipine, le valsartan, l'hydrochlorothiazide, le valsartan/hydrochlorothiazide, l'amlodipine/valsartan et l'amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide (Imprida HCT), il n'a pas été mis en évidence de toxicité systémique ou sur un organe cible qui pourrait affecter négativement le développement d'Imprida HCT pour son 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. L'association a entraîné chez le rat une réduction attendue de la masse érythrocytaire (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite et réticulocytes), une augmentation de l'urée sérique, de la créatininémie, une augmentation de la kaliémie, 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.

Il n'a pas été mené d'études de génotoxicité ou de carcinogénèse de l'association amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide car il n'a pas été mis en évidence d'interaction entre ces substances, qui sont sur le marché depuis longtemps. Cependant, les résultats des études de génotoxicité et de carcinogénèse menées avec l'amlodipine, le valsartan et l'hydrochlorothiazide individuellement ont été 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/m<sup>2</sup>). 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 cancérigène 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/m<sup>2</sup>) 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, et de carcinogénèse 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/m<sup>2</sup> (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 (urémie 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/m<sup>2</sup> (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Des doses identiques chez le ouistiti 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 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 ouistiti. L'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales ne semble pas être pertinente aux doses thérapeutiques de valsartan chez l'humain.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline  
Crospovidone  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Hypromellose  
Macrogol 4000  
Talc  
Oxyde de fer jaune (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

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

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées PVC/PVDC. Une plaquette thermoformée contient 7, 10 ou 14 comprimés pelliculés.

Présentations : 14, 28, 30, 56, 90, 98 ou 280 comprimés pelliculés.

Conditionnements multiples de 280 comprimés, comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.

Plaquettes thermoformées PVC/PVDC prédécoupées pour délivrance à l'unité à usage hospitalier :

Présentations : 56, 98 ou 280 comprimés pelliculés

Conditionnements multiples de 280 comprimés, comprenant 4 boîtes, contenant chacune 70 comprimés.

Toutes les présentations ou dosages peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

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

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

EU/1/09/570/049-060

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

15.10.2009

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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

**ANNEXE II**

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION  
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE  
SUR LE MARCHÉ**

Ce médicament n'est plus autorisé

**A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nuremberg  
Allemagne

**B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale.

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

- **AUTRES CONDITIONS**

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le Module 1.8.1 d'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Ce médicament n'est plus autorisé

*Ce médicament n'est plus autorisé*

**ANNEXE III**

**ETIQUETAGE ET NOTICE**

**A. ETIQUETAGE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**ETUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
56 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)  
90 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés  
98 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)  
280 comprimés pelliculés  
280 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/09/570/001	14 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/002	28 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/003	30 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/004	56 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/005	90 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/006	98 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/007	280 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/008	56 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)
EU/1/09/570/009	98 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)
EU/1/09/570/010	280 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CARTON INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.  
70 comprimés pelliculés  
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 4 boîtes, contenant chacune 70 comprimés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/09/570/012	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 20 boîtes de 14 comprimés)
EU/1/09/570/011	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 4 boîtes de 70 comprimés) (unitaire)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CARTON EXTERIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

280 comprimés pelliculés  
Conditionnement multiple comprenant 20 boîtes contenant chacune 14 comprimés.  
Conditionnement multiple comprenant 4 boîtes contenant chacune 70 comprimés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/09/570/012	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 20 boîtes de 14 comprimés)
EU/1/09/570/011	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 4 boîtes de 70 comprimés) (unitaire)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**ETUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
56 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)  
90 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés  
98 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)  
280 comprimés pelliculés  
280 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/09/570/013	14 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/014	28 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/015	30 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/016	56 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/017	90 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/018	98 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/019	280 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/020	56 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)
EU/1/09/570/021	98 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)
EU/1/09/570/022	280 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CARTON INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.  
70 comprimés pelliculés  
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 4 boîtes, contenant chacune 70 comprimés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/09/570/024	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 20 boîtes de 14 comprimés)
EU/1/09/570/023	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 4 boîtes de 70 comprimés) (unitaire)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CARTON EXTERIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

280 comprimés pelliculés  
Conditionnement multiple comprenant 20 boîtes contenant chacune 14 comprimés.  
Conditionnement multiple comprenant 4 boîtes contenant chacune 70 comprimés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/09/570/024	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 20 boîtes de 14 comprimés)
EU/1/09/570/023	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 4 boîtes de 70 comprimés) (unitaire)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**ETUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés  
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
56 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)  
90 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés  
98 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)  
280 comprimés pelliculés  
280 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/09/570/025	14 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/026	28 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/027	30 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/028	56 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/029	90 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/030	98 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/031	280 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/032	56 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)
EU/1/09/570/033	98 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)
EU/1/09/570/034	280 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CARTON INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés  
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.  
70 comprimés pelliculés  
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 4 boîtes, contenant chacune 70 comprimés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/09/570/036	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 20 boîtes de 14 comprimés)
EU/1/09/570/035	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 4 boîtes de 70 comprimés) (unitaire)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CARTON EXTERIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés  
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

280 comprimés pelliculés  
Conditionnement multiple comprenant 20 boîtes contenant chacune 14 comprimés.  
Conditionnement multiple comprenant 4 boîtes contenant chacune 70 comprimés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/09/570/036	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 20 boîtes de 14 comprimés)
EU/1/09/570/035	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 4 boîtes de 70 comprimés) (unitaire)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés  
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**ETUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés  
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
56 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)  
90 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés  
98 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)  
280 comprimés pelliculés  
280 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/09/570/037	14 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/038	28 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/039	30 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/040	56 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/041	90 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/042	98 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/043	280 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/044	56 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)
EU/1/09/570/045	98 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)
EU/1/09/570/046	280 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CARTON INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés  
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.  
70 comprimés pelliculés  
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 4 boîtes, contenant chacune 70 comprimés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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

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

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/09/570/048	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 20 boîtes de 14 comprimés)
EU/1/09/570/047	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 4 boîtes de 70 comprimés) (unitaire)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CARTON EXTERIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés  
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

280 comprimés pelliculés  
Conditionnement multiple comprenant 20 boîtes contenant chacune 14 comprimés.  
Conditionnement multiple comprenant 4 boîtes contenant chacune 70 comprimés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/09/570/048	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 20 boîtes de 14 comprimés)
EU/1/09/570/047	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 4 boîtes de 70 comprimés) (unitaire)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés  
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**ETUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimés pelliculés  
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 320 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
56 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)  
90 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés  
98 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)  
280 comprimés pelliculés  
280 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/09/570/049	14 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/050	28 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/051	30 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/052	56 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/053	90 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/054	98 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/055	280 comprimés pelliculés
EU/1/09/570/056	56 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)
EU/1/09/570/057	98 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)
EU/1/09/570/058	280 x 1 comprimé pelliculé (unitaire)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CARTON INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimés pelliculés  
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 320 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.  
70 comprimés pelliculés  
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 4 boîtes, contenant chacune 70 comprimés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/09/570/060	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 20 boîtes de 14 comprimés)
EU/1/09/570/059	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 4 boîtes de 70 comprimés) (unitaire)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CARTON EXTERIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimés pelliculés  
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 320 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

280 comprimés pelliculés  
Conditionnement multiple comprenant 20 boîtes contenant chacune 14 comprimés.  
Conditionnement multiple comprenant 4 boîtes contenant chacune 70 comprimés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/09/570/060	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 20 boîtes de 14 comprimés)
EU/1/09/570/059	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 4 boîtes de 70 comprimés) (unitaire)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimés pelliculés  
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Ce médicament n'est plus autorisé

**B. NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### **Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés** amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

#### **Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

#### **Dans cette notice:**

1. Qu'est-ce que Imprida HCT et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Imprida HCT
3. Comment prendre Imprida HCT
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Imprida HCT
6. Informations supplémentaires

#### **1. QU'EST-CE QUE IMPRIDA HCT ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ**

Les comprimés d'Imprida HCT contiennent trois substances appelées amlodipine, valsartan et hydrochlorothiazide. Toutes ces substances contribuent au contrôle de la tension artérielle lorsque celle-ci est trop élevée.

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

Du fait de ces trois mécanismes, les vaisseaux sanguins se relâchent et la tension artérielle diminue.

Imprida HCT est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle chez les patients adultes qui prennent déjà l'amlodipine, le valsartan et l'hydrochlorothiazide et qui peuvent bénéficier de la prise d'un seul comprimé contenant les trois substances.

## 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE IMPRIDA HCT

### Ne prenez jamais Imprida HCT

- si vous êtes enceinte de plus de 3 mois. (Il est également préférable d'éviter de prendre Imprida HCT en début de grossesse – voir rubrique Grossesse).
- si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'amlodipine, au valsartan, à l'hydrochlorothiazide, aux dérivés sulfamidés (des médicaments utilisés pour traiter les infections pulmonaires ou urinaires) ou à l'un des autres composants contenus dans Imprida HCT (voir rubrique 6, « Que contient Imprida HCT »).  
Si vous pensez que vous pouvez être allergique, ne prenez pas Imprida HCT et parlez-en à votre médecin.
- si vous avez une maladie du foie, une destruction des petits canaux biliaires dans le foie (cirrhose biliaire) entraînant une accumulation de bile dans le foie (cholestase).
- si vous avez de **graves** problèmes rénaux ou si vous êtes sous dialyse.
- si vous êtes incapable d'uriner (anurie).
- si votre taux sanguin de potassium ou de sodium est trop bas malgré un traitement.
- si votre taux sanguin de calcium est trop élevé malgré un traitement.
- si vous souffrez de crises de goutte (cristaux d'acide urique dans les articulations).

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

### Faites attention avec Imprida HCT

- si votre taux sanguin de potassium ou magnésium est bas (avec ou sans symptômes tels que faiblesse musculaire, spasmes musculaires, rythme cardiaque anormal).
- si votre taux sanguin de sodium est bas (avec ou sans symptômes tels que fatigue, confusion, contractions musculaires, convulsions).
- si votre taux sanguin de calcium est élevé (avec ou sans symptômes tels que nausées, vomissements, constipation, maux d'estomac, mictions fréquentes, soif, faiblesse et contractions musculaires).
- si vous prenez des médicaments ou substances qui augmentent la quantité de potassium dans votre sang. Ceux-ci comprennent de l'héparine, des suppléments potassiques ou des substituts de sel contenant du potassium, des médicaments épargneurs de potassium. Il peut être nécessaire de vérifier régulièrement la quantité de potassium dans votre sang.
- si vous avez des problèmes rénaux, si vous avez eu une greffe de rein ou si vous étiez informé que vous avez un rétrécissement de vos artères rénales.
- si vous avez des problèmes hépatiques.
- si vous avez ou si vous avez eu une insuffisance cardiaque ou une maladie coronarienne, en particulier si vous prenez la dose maximale d'Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- si votre médecin vous a informé que vous avez un rétrécissement des valves du cœur (appelé « sténose aortique ou mitrale ») ou que l'épaisseur de votre muscle cardiaque est augmentée de manière anormale (ce que l'on appelle une « cardiomyopathie hypertrophique obstructive »).
- si vous souffrez d'hyperaldostéronisme. Il s'agit d'une maladie dans laquelle les glandes surrénales fabriquent une quantité trop importante d'hormone aldostérone. L'utilisation d'Imprida HCT est déconseillée si vous êtes dans cette situation.
- si vous souffrez d'une maladie appelée lupus érythémateux disséminé (appelée également « lupus » ou « LED »).

- si vous êtes diabétique (taux de sucre élevé dans le sang).
- si votre taux sanguin de cholestérol ou de triglycérides est élevé.
- si vous présentez des réactions cutanées telles qu'une éruption après une exposition au soleil.
- si vous avez développé une réaction allergique à d'autres médicaments antihypertenseurs ou à des diurétiques (des médicaments utilisés pour augmenter la quantité d'urine produite), en particulier si vous souffrez d'asthme et d'allergies.
- si vous êtes malade (vomissements ou diarrhée).
- en cas de sensations vertigineuses et/ou d'évanouissements pendant le traitement par Imprida HCT, prévenez votre médecin le plus rapidement possible.
- si vous ressentez une baisse de la vision ou une douleur dans l'oeil. Ce pourrait être les symptômes d'une augmentation de la pression dans votre oeil pouvant survenir dans les heures voir dans la semaine qui suivent la prise d'Imprida HCT. Ceci peut entraîner des troubles de la vision permanents, en l'absence de traitement.

**Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus, parlez-en à votre médecin.**

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Imprida HCT est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant en cas d'utilisation à partir de ce stade de la grossesse (voir rubrique « Grossesse et allaitement »).

L'utilisation d'Imprida HCT n'est pas recommandée chez l'enfant et chez l'adolescent de moins de 18 ans.

#### **Imprida HCT chez les patients âgés (à partir de 65 ans)**

Imprida HCT peut être utilisé par les personnes âgées de 65 ans et plus à la même dose que celle utilisée pour les autres adultes et de façon identique à la prise actuelle des 3 substances appelées amlodipine, valsartan et hydrochlorothiazide. Les patients âgés, notamment ceux prenant la dose maximale d'Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), doivent faire contrôler leur pression artérielle régulièrement.

#### **Utilisation d'autres médicaments**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Votre médecin pourra devoir modifier la dose ou prendre d'autres précautions. Il se peut, dans certains cas, que vous deviez arrêter l'un de ces médicaments. Ceci est d'autant plus important si vous utilisez l'un des médicaments énumérés ci-dessous :

#### Ne prenez pas Imprida HCT avec :

- le lithium (un médicament utilisé pour traiter certains types de dépression) ;
- les médicaments ou substances qui augmentent la quantité de potassium dans votre sang. Ceux-ci comprennent des suppléments potassiques ou des substituts de sel contenant du potassium, des médicaments épargneurs de potassium et de l'héparine.

#### Faites attention en cas d'association avec :

- l'alcool, les somnifères et les anesthésiques (des médicaments administrés aux patients avant une intervention chirurgicale et d'autres procédures) ;
- l'amantadine (un médicament utilisé dans la maladie de Parkinson, utilisé également pour traiter ou prévenir certaines maladies causées par des virus) ;
- les anticholinergiques (des médicaments utilisés pour traiter différents types de troubles tels que les crampes intestinales, les spasmes de la vessie, l'asthme, le mal des transports, les spasmes musculaires, la maladie de Parkinson ainsi que pour faciliter l'anesthésie) ;
- les médicaments anti-épileptiques et thymo-régulateurs utilisés pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires (ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone) ;
- la cholestyramine, le colestipol ou d'autres résines (des substances utilisées principalement dans le traitement des taux élevés de lipides dans le sang) ;
- simvastatine (médicament utilisé pour contrôler des taux élevés de cholestérol) ;

- la ciclosporine (un médicament utilisé en cas de greffe d'organe pour prévenir le rejet d'organe ou utilisé dans d'autres circonstances, par exemple la polyarthrite rhumatoïde ou la dermatite atopique) ;
- les médicaments cytotoxiques (utilisés dans le traitement des cancers), tels que le méthotrexate ou le cyclophosphamide ;
- la digoxine ou d'autres glycosides digitaliques (médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques) ;
- vérapamil, diltiazem (médicaments à visée cardiologique) ;
- les produits de contraste iodés (agents utilisés dans le cadre d'un examen d'imagerie) ;
- les médicaments utilisés dans le traitement du diabète (antidiabétiques oraux tels que la metformine ou les insulines) ;
- les médicaments utilisés dans le traitement de la goutte, tels que l'allopurinol ;
- les médicaments pouvant augmenter le taux de sucre dans le sang (bêta-bloquants, diazoxide) ;
- les médicaments pouvant induire des « torsades de pointes » (rythme cardiaque irrégulier) tels que les antiarythmiques (médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques) et certains antipsychotiques ;
- les médicaments pouvant réduire le taux de sodium dans le sang, tels que les antidépresseurs, les antipsychotiques et les antiépileptiques ;
- les médicaments pouvant réduire le taux de potassium dans le sang, tels que les diurétiques (médicaments faisant uriner), les corticoïdes, les laxatifs, l'amphotéricine ou la pénicilline G ;
- les médicaments utilisés pour augmenter la tension artérielle tels que l'adrénaline ou la noradrénaline ;
- les médicaments utilisés dans le HIV/SIDA (ex. ritonavir, indinavir, nelfinavir) ;
- médicaments utilisés pour traiter des mycoses (ex. kétoconazole, itraconazole) ;
- les médicaments utilisés dans le traitement des ulcérations et de l'inflammation de l'œsophage (carbénoxolone) ;
- les médicaments utilisés pour soulager la douleur ou l'inflammation, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la Cox-2) ;
- les décontractants musculaires (médicaments permettant le relâchement des muscles utilisés au cours des opérations) ;
- la trinitrine/nitroglycérine et autres nitrates ou autres substances appelées « vasodilatateurs » ;
- les autres médicaments utilisés pour traiter l'hypertension, dont la méthildopa ;
- la rifampicine (utilisée par exemple pour traiter la tuberculose) ;
- le millepertuis ;
- dantrolène (perfusion pour traiter des anomalies graves de température corporelle) ;
- la vitamine D et les sels de calcium.

Avant de consommer de l'alcool, parlez-en à votre médecin. L'alcool peut provoquer une diminution plus importante de votre tension artérielle et/ou augmenter la possibilité de sensations vertigineuses ou d'évanouissement.

### **Aliments et boissons**

Vous pouvez prendre Imprida HCT au cours ou en dehors des repas. Le pamplemousse et le jus de pamplemousse ne doivent pas être consommés par les personnes recevant Imprida HCT. Ceci est dû au fait que le pamplemousse et le jus de pamplemousse peuvent conduire à une augmentation des taux sanguins de la substance active amlodipine, pouvant induire une augmentation imprévue de l'effet hypotenseur d'Imprida HCT.

## **Grossesse et allaitement**

### Grossesse

Vous devez **informer votre médecin** si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Imprida HCT avant d'être enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte. Il vous recommandera de prendre un autre médicament à la place d'Imprida HCT. Imprida HCT est déconseillé en début de grossesse, et il ne doit pas être pris lorsque vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant s'il est utilisé après le troisième mois de grossesse.

### Allaitement

**Informez votre médecin** si vous allaitez ou êtes sur le point de commencer à allaiter. Imprida HCT est déconseillé chez les femmes qui allaitent et votre médecin pourrait choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter, surtout si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

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

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Comme avec beaucoup d'autres médicaments utilisés pour traiter une pression artérielle élevée, ce médicament peut provoquer des étourdissements. Si vous présentez ce symptôme, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas d'outils ou de machines.

## **3. COMMENT PRENDRE IMPRIDA HCT**

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin. Cela vous aidera à obtenir les meilleurs résultats possibles et à diminuer le risque d'effets indésirables.

La dose habituelle d'Imprida HCT est d'**un comprimé** par jour.

- Il est recommandé de prendre le comprimé à la même heure chaque jour, de préférence le matin.
- Avaler les comprimés tels quels avec un verre d'eau.
- Vous pouvez prendre Imprida HCT au cours ou en dehors des repas. Ne prenez pas Imprida HCT avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse.

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

### **Si vous avez pris plus d'Imprida HCT que vous n'auriez dû**

Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés d'Imprida HCT, parlez-en immédiatement à votre médecin. Des soins médicaux pourront être nécessaires.

### **Si vous oubliez de prendre Imprida HCT**

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en souvenez et prenez ensuite la dose suivante au moment habituel. Si le moment de votre prochaine prise est proche, prenez simplement le comprimé suivant au moment habituel. **Ne prenez pas** de dose double (deux comprimés en une seule fois) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Imprida HCT**

L'arrêt de votre traitement par Imprida HCT peut entraîner une aggravation de votre maladie. N'arrêtez pas votre traitement sauf avis contraire de votre médecin.

### **Prenez régulièrement ce médicament, même si vous vous sentez bien**

Souvent, les personnes qui souffrent d'hypertension ne remarquent aucun signe de l'affection. Beaucoup de personnes se sentent normales. Il est très important de prendre ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a prescrit pour obtenir les meilleurs résultats et réduire le risque d'effets secondaires. Respectez vos rendez-vous avec votre médecin même si vous vous sentez bien.

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

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

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

Ces effets indésirables peuvent survenir selon certaines fréquences, qui sont définies ci-après :

très fréquent : survient chez plus de 1 utilisateur sur 10

fréquent : survient chez 1 à 10 utilisateurs sur 100

peu fréquent : survient chez 1 à 10 utilisateurs sur 1 000

rare : survient chez 1 à 10 utilisateurs sur 10 000

très rare : survient chez moins de 1 utilisateur sur 10 000

fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

### **Certains effets indésirables peuvent être graves et nécessitent une prise en charge médicale immédiate :**

Vous devez immédiatement consulter votre médecin si vous présentez un des symptômes suivants :

#### *Fréquent*

- sensations vertigineuses
- pression artérielle basse (sensation d'évanouissement, étourdissements, perte de conscience soudaine)

#### *Peu fréquent*

- diminution importante du débit urinaire (diminution de la fonction rénale)

#### *Rare*

- saignement spontané
- battements cardiaques irréguliers
- troubles hépatiques

#### *Très rare*

- réactions allergiques avec des symptômes tels qu'éruption cutanée, démangeaisons
- angioedème : gonflement du visage ou des lèvres ou de la langue, difficultés à respirer
- écrasement/douleur à la poitrine à type d'écrasement serré qui s'aggrave ou perdure
- faiblesse, bleus, fièvre et infections fréquentes
- raideur

### **Autres effets indésirables possibles d'Imprida HCT :**

#### *Fréquent*

- gêne gastrique après un repas
- fatigue
- gonflement
- taux faible de potassium dans le sang
- maux de tête
- besoins fréquents d'uriner

### *Peu fréquent*

- fréquence cardiaque rapide
- vertiges rotatoires
- troubles de la vision
- gêne gastrique
- douleurs thoraciques
- élévation des taux d'azote uréique, de créatinine et d'acide urique dans le sang
- taux élevé de calcium, de graisses ou de sodium dans le sang
- diminution du taux de potassium dans le sang
- mauvaise haleine
- diarrhées
- bouche sèche
- nausées
- vomissements
- douleurs abdominales
- prise de poids
- perte d'appétit
- anomalies du goût
- douleurs dans le dos
- gonflements articulaires
- crampes/faiblesse/douleur musculaires
- douleurs dans les membres
- incapacité à se tenir debout ou à marcher normalement
- faiblesse
- anomalies de la coordination
- sensations vertigineuses en passant en position debout ou après un effort
- manque d'énergie
- troubles du sommeil
- sensations de picotements ou d'engourdissement
- neuropathie
- somnolence
- perte de conscience temporaire subite
- baisse de la tension artérielle en se levant
- impuissance
- toux
- essoufflement
- irritation de la gorge
- transpiration excessive
- démangeaisons
- gonflements, rougeur et douleur le long d'une veine
- rougissement de la peau
- tremblements

### *Fréquence indéterminée*

- modification des tests sanguins pour la fonction rénale, augmentation du taux de potassium dans votre sang, faible taux de globules rouges

**Effets indésirables rapportés avec l'amlodipine ou le valsartan ou l'hydrochlorothiazide administrés seuls, mais qui n'ont pas été observés avec Imprida HCT ou bien observés à une fréquence plus élevée :**

Amlodipine

*Fréquent*

- palpitations
- douleurs abdominales
- nausées
- somnolence
- bouffées de chaleur

*Peu fréquent*

- tintements dans les oreilles
- modifications du transit intestinal
- douleurs
- perte de poids
- douleurs articulaires
- tremblements
- changements d'humeur
- troubles de l'émission d'urine
- besoin d'uriner pendant la nuit
- gonflement des seins chez les hommes
- nez qui coule
- perte de cheveux
- éruptions cutanées
- plaques violettes sur la peau
- éruption cutanée
- décoloration de la peau

*Très rare*

- taux faible de globules blancs et de plaquettes dans le sang
- rythme cardiaque irrégulier
- crise cardiaque
- inflammation de la muqueuse de l'estomac ou du pancréas, hypertrophie des gencives, anomalies des tests hépatiques
- affection du foie qui peut être accompagnée d'un jaunissement de la peau et des yeux, ou d'urines foncées
- réaction allergique incluant un gonflement étendu cutané et des difficultés à respirer
- taux élevé de sucre dans le sang
- augmentation de la raideur musculaire
- réaction cutanée avec rougeur et desquamation de la peau, formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche
- éruption cutanée accompagnée de démangeaisons
- inflammation des vaisseaux sanguins

*Fréquence indéterminée*

- raideur des membres et tremblements des mains

## Valsartan

### *Fréquence indéterminée*

- taux de globules rouges anormal
- taux faible de certains types de globules blancs et de plaquettes
- augmentation du taux de potassium dans le sang
- augmentation du taux de créatinine dans le sang
- anomalies des tests hépatiques
- réaction allergique incluant un gonflement étendu cutané et des difficultés à respirer
- douleurs musculaires
- diminution importante du débit urinaire
- démangeaisons
- éruption cutanée
- inflammation des vaisseaux sanguins

## Hydrochlorothiazide

### *Très fréquent*

- taux faible de potassium dans le sang
- augmentation du taux de lipides dans le sang

### *Fréquent*

- taux élevé d'acide urique dans le sang
- taux faible de magnésium dans le sang
- taux faible de sodium dans le sang
- sensations vertigineuses, évanouissements lors du passage de la position assise à debout
- diminution de l'appétit
- nausées et vomissements
- éruption accompagnée de démangeaisons et autres formes d'éruptions
- incapacité à obtenir ou à maintenir une érection

### *Rare*

- taux faible de plaquettes sanguines (parfois accompagné de saignements ou de bleus sous la peau)
- sucre dans les urines
- taux élevé de sucre dans le sang
- aggravation du diabète
- humeur triste (dépression)
- rythme cardiaque irrégulier
- gêne abdominale
- constipation
- affection du foie qui peut être accompagnée d'un jaunissement de la peau et des yeux, ou d'urines foncées (anémie hémolytique)
- augmentation de la sensibilité de la peau au soleil
- plaques violettes sur la peau
- affections des reins

### *Très rare*

- fièvre, maux de gorge ou aphtes buccaux, infections plus fréquentes (manque ou taux faible de globules blancs dans le sang)
- pâleur, fatigue, essoufflement, urines foncées (anémie hémolytique, dégradation anormale des globules rouges dans les vaisseaux sanguins ou dans une autre partie du corps)
- confusion, fatigue, contractions et spasmes musculaires, respiration rapide (alcalose hypochlorémique)
- douleur intense dans le haut de l'abdomen (inflammation du pancréas)
- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficultés à respirer ou à avaler, sensations vertigineuses (réactions d'hypersensibilité)

- difficulté à respirer avec fièvre, toux, respiration sifflante, essoufflement (détresse respiratoire, œdème pulmonaire, pneumonie)
- éruption sur le visage, douleurs articulaires, troubles musculaires, fièvre (lupus érythémateux)
- inflammation des vaisseaux sanguins accompagnée de symptômes tels que éruption, taches violacées à rouges sur la peau, fièvre (vascularite)
- affection cutanée sévère entraînant une éruption, une rougeur de la peau, la formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, une desquamation de la peau, de la fièvre (nécrolyse épidermique toxique)

#### *Fréquence indéterminée*

- faiblesse, hématomes et infections fréquentes (anémie aplasique)
- baisse de la vision ou douleurs dans les yeux dues à une pression oculaire élevée (signes possibles de glaucome aigu à angle fermé)
- essoufflement
- diminution importante du débit urinaire (signes possibles de troubles rénaux ou d'insuffisance rénale)
- maladie sévère de la peau provoquant une éruption cutanée, une rougeur cutanée, la formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, une desquamation de la peau, de la fièvre (érythème polymorphe)
- spasmes musculaires
- fièvre (pyrexie)

**Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.**

## **5. COMMENT CONSERVER IMPRIDA HCT**

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

Ne pas utiliser Imprida HCT après la date de péremption mentionnée sur la boîte et la plaquette thermoformée après « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

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

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

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

## **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

### **Que contient Imprida HCT**

- Les substances actives d'Imprida HCT sont l'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), le valsartan et l'hydrochlorothiazide.
- Imprida 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. Les autres composants sont la cellulose microcristalline ; la crospovidone ; la silice colloïdale anhydre ; le stéarate de magnésium ; l'hypromellose ; le macrogol 4000 ; le talc ; le dioxyde de titane (E171).

### **Qu'est-ce que Imprida HCT et contenu de l'emballage extérieur**

- Les comprimés pelliculés d'Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg sont ovales et de couleur blanche, portant l'inscription « NVR » sur une face et « VCL » sur l'autre face.

Imprida HCT est disponible en boîtes contenant 14, 28, 30, 56, 90, 98 ou 280 comprimés pelliculés, en conditionnements multiples de 280 comprimés (comportant 4 boîtes, contenant chacune 70 comprimés, ou 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés), et en conditionnement hospitalier contenant 56, 98 ou 280 comprimés en plaquettes thermoformées unitaires. Toutes les présentations peuvent ne pas être disponibles dans votre pays.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

### **Fabricant**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Allemagne

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

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **България**

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

### **Magyarország**

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

### **Česká republika**

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

### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2298 3217

### **Danmark**

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

### **Nederland**

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

### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

### **Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Lacer, S.A.  
Tel: +34 93 446 53 00

**France**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est**

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

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### **Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés** amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

#### **Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

#### **Dans cette notice:**

1. Qu'est-ce que Imprida HCT et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Imprida HCT
3. Comment prendre Imprida HCT
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Imprida HCT
6. Informations supplémentaires

#### **1. QU'EST-CE QUE IMPRIDA HCT ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ**

Les comprimés d'Imprida HCT contiennent trois substances appelées amlodipine, valsartan et hydrochlorothiazide. Toutes ces substances contribuent au contrôle de la tension artérielle lorsque celle-ci est trop élevée.

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

Du fait de ces trois mécanismes, les vaisseaux sanguins se relâchent et la tension artérielle diminue.

Imprida HCT est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle chez les patients adultes qui prennent déjà l'amlodipine, le valsartan et l'hydrochlorothiazide et qui peuvent bénéficier de la prise d'un seul comprimé contenant les trois substances.

## 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE IMPRIDA HCT

### Ne prenez jamais Imprida HCT

- si vous êtes enceinte de plus de 3 mois. (Il est également préférable d'éviter de prendre Imprida HCT en début de grossesse – voir rubrique Grossesse).
- si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'amlodipine, au valsartan, à l'hydrochlorothiazide, aux dérivés sulfamidés (des médicaments utilisés pour traiter les infections pulmonaires ou urinaires) ou à l'un des autres composants contenus dans Imprida HCT (voir rubrique 6, « Que contient Imprida HCT »).  
Si vous pensez que vous pouvez être allergique, ne prenez pas Imprida HCT et parlez-en à votre médecin.
- si vous avez une maladie du foie, une destruction des petits canaux biliaires dans le foie (cirrhose biliaire) entraînant une accumulation de bile dans le foie (cholestase).
- si vous avez de **graves** problèmes rénaux ou si vous êtes sous dialyse.
- si vous êtes incapable d'uriner (anurie).
- si votre taux sanguin de potassium ou de sodium est trop bas malgré un traitement.
- si votre taux sanguin de calcium est trop élevé malgré un traitement.
- si vous souffrez de crises de goutte (cristaux d'acide urique dans les articulations).

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

### Faites attention avec Imprida HCT

- si votre taux sanguin de potassium ou magnésium est bas (avec ou sans symptômes tels que faiblesse musculaire, spasmes musculaires, rythme cardiaque anormal).
- si votre taux sanguin de sodium est bas (avec ou sans symptômes tels que fatigue, confusion, contractions musculaires, convulsions).
- si votre taux sanguin de calcium est élevé (avec ou sans symptômes tels que nausées, vomissements, constipation, maux d'estomac, mictions fréquentes, soif, faiblesse et contractions musculaires).
- si vous prenez des médicaments ou substances qui augmentent la quantité de potassium dans votre sang. Ceux-ci comprennent de l'héparine, des suppléments potassiques ou des substituts de sel contenant du potassium, des médicaments épargneurs de potassium. Il peut être nécessaire de vérifier régulièrement la quantité de potassium dans votre sang.
- si vous avez des problèmes rénaux, si vous avez eu une greffe de rein ou si vous étiez informé que vous avez un rétrécissement de vos artères rénales.
- si vous avez des problèmes hépatiques.
- si vous avez ou si vous avez eu une insuffisance cardiaque ou une maladie coronarienne, en particulier si vous prenez la dose maximale d'Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- si votre médecin vous a informé que vous avez un rétrécissement des valves du cœur (appelé « sténose aortique ou mitrale ») ou que l'épaisseur de votre muscle cardiaque est augmentée de manière anormale (ce que l'on appelle une « cardiomyopathie hypertrophique obstructive »).
- si vous souffrez d'hyperaldostéronisme. Il s'agit d'une maladie dans laquelle les glandes surrénales fabriquent une quantité trop importante d'hormone aldostérone. L'utilisation d'Imprida HCT est déconseillée si vous êtes dans cette situation.
- si vous souffrez d'une maladie appelée lupus érythémateux disséminé (appelée également « lupus » ou « LED »).

- si vous êtes diabétique (taux de sucre élevé dans le sang).
- si votre taux sanguin de cholestérol ou de triglycérides est élevé.
- si vous présentez des réactions cutanées telles qu'une éruption après une exposition au soleil.
- si vous avez développé une réaction allergique à d'autres médicaments antihypertenseurs ou à des diurétiques (des médicaments utilisés pour augmenter la quantité d'urine produite), en particulier si vous souffrez d'asthme et d'allergies.
- si vous êtes malade (vomissements ou diarrhée).
- en cas de sensations vertigineuses et/ou d'évanouissements pendant le traitement par Imprida HCT, prévenez votre médecin le plus rapidement possible.
- si vous ressentez une baisse de la vision ou une douleur dans l'oeil. Ce pourrait être les symptômes d'une augmentation de la pression dans votre oeil pouvant survenir dans les heures voir dans la semaine qui suivent la prise d'Imprida HCT. Ceci peut entraîner des troubles de la vision permanents, en l'absence de traitement.

**Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus, parlez-en à votre médecin.**

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Imprida HCT est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant en cas d'utilisation à partir de ce stade de la grossesse (voir rubrique « Grossesse et allaitement »).

L'utilisation d'Imprida HCT n'est pas recommandée chez l'enfant et chez l'adolescent de moins de 18 ans.

#### **Imprida HCT chez les patients âgés (à partir de 65 ans)**

Imprida HCT peut être utilisé par les personnes âgées de 65 ans et plus à la même dose que celle utilisée pour les autres adultes et de façon identique à la prise actuelle des 3 substances appelées amlodipine, valsartan et hydrochlorothiazide. Les patients âgés, notamment ceux prenant la dose maximale d'Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), doivent faire contrôler leur pression artérielle régulièrement.

#### **Utilisation d'autres médicaments**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Votre médecin pourra devoir modifier la dose ou prendre d'autres précautions. Il se peut, dans certains cas, que vous deviez arrêter l'un de ces médicaments. Ceci est d'autant plus important si vous utilisez l'un des médicaments énumérés ci-dessous :

#### Ne prenez pas Imprida HCT avec :

- le lithium (un médicament utilisé pour traiter certains types de dépression) ;
- les médicaments ou substances qui augmentent la quantité de potassium dans votre sang. Ceux-ci comprennent des suppléments potassiques ou des substituts de sel contenant du potassium, des médicaments épargneurs de potassium et de l'héparine.

#### Faites attention en cas d'association avec :

- l'alcool, les somnifères et les anesthésiques (des médicaments administrés aux patients avant une intervention chirurgicale et d'autres procédures) ;
- l'amantadine (un médicament utilisé dans la maladie de Parkinson, utilisé également pour traiter ou prévenir certaines maladies causées par des virus) ;
- les anticholinergiques (des médicaments utilisés pour traiter différents types de troubles tels que les crampes intestinales, les spasmes de la vessie, l'asthme, le mal des transports, les spasmes musculaires, la maladie de Parkinson ainsi que pour faciliter l'anesthésie) ;
- les médicaments anti-épileptiques et thymo-régulateurs utilisés pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires (ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone) ;
- la cholestyramine, le colestipol ou d'autres résines (des substances utilisées principalement dans le traitement des taux élevés de lipides dans le sang) ;
- simvastatine (médicament utilisé pour contrôler des taux élevés de cholestérol) ;

- la ciclosporine (un médicament utilisé en cas de greffe d'organe pour prévenir le rejet d'organe ou utilisé dans d'autres circonstances, par exemple la polyarthrite rhumatoïde ou la dermatite atopique) ;
- les médicaments cytotoxiques (utilisés dans le traitement des cancers), tels que le méthotrexate ou le cyclophosphamide ;
- la digoxine ou d'autres glycosides digitaliques (médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques) ;
- vérapamil, diltiazem (médicaments à visée cardiologique) ;
- les produits de contraste iodés (agents utilisés dans le cadre d'un examen d'imagerie) ;
- les médicaments utilisés dans le traitement du diabète (antidiabétiques oraux tels que la metformine ou les insulines) ;
- les médicaments utilisés dans le traitement de la goutte, tels que l'allopurinol ;
- les médicaments pouvant augmenter le taux de sucre dans le sang (bêta-bloquants, diazoxide) ;
- les médicaments pouvant induire des « torsades de pointes » (rythme cardiaque irrégulier) tels que les antiarythmiques (médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques) et certains antipsychotiques ;
- les médicaments pouvant réduire le taux de sodium dans le sang, tels que les antidépresseurs, les antipsychotiques et les antiépileptiques ;
- les médicaments pouvant réduire le taux de potassium dans le sang, tels que les diurétiques (médicaments faisant uriner), les corticoïdes, les laxatifs, l'amphotéricine ou la pénicilline G ;
- les médicaments utilisés pour augmenter la tension artérielle tels que l'adrénaline ou la noradrénaline ;
- les médicaments utilisés dans le HIV/SIDA (ex. ritonavir, indinavir, nelfinavir) ;
- médicaments utilisés pour traiter des mycoses (ex. kétoconazole, itraconazole) ;
- les médicaments utilisés dans le traitement des ulcérations et de l'inflammation de l'œsophage (carbénoxolone) ;
- les médicaments utilisés pour soulager la douleur ou l'inflammation, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la Cox-2) ;
- les décontractants musculaires (médicaments permettant le relâchement des muscles utilisés au cours des opérations) ;
- la trinitrine/nitroglycérine et autres nitrates ou autres substances appelées « vasodilatateurs » ;
- les autres médicaments utilisés pour traiter l'hypertension, dont la méthylodopa ;
- la rifampicine (utilisée par exemple pour traiter la tuberculose) ;
- le millepertuis ;
- dantrolène (perfusion pour traiter des anomalies graves de température corporelle) ;
- la vitamine D et les sels de calcium.

Avant de consommer de l'alcool, parlez-en à votre médecin. L'alcool peut provoquer une diminution plus importante de votre tension artérielle et/ou augmenter la possibilité de sensations vertigineuses ou d'évanouissement.

### **Aliments et boissons**

Vous pouvez prendre Imprida HCT au cours ou en dehors des repas. Le pamplemousse et le jus de pamplemousse ne doivent pas être consommés par les personnes recevant Imprida HCT. Ceci est dû au fait que le pamplemousse et le jus de pamplemousse peuvent conduire à une augmentation des taux sanguins de la substance active amlodipine, pouvant induire une augmentation imprévue de l'effet hypotenseur d'Imprida HCT.

## **Grossesse et allaitement**

### Grossesse

Vous devez **informer votre médecin** si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Imprida HCT avant d'être enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte. Il vous recommandera de prendre un autre médicament à la place d'Imprida HCT. Imprida HCT est déconseillé en début de grossesse, et il ne doit pas être pris lorsque vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant s'il est utilisé après le troisième mois de grossesse.

### Allaitement

**Informez votre médecin** si vous allaitez ou êtes sur le point de commencer à allaiter. Imprida HCT est déconseillé chez les femmes qui allaitent et votre médecin pourrait choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter, surtout si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

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

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Comme avec beaucoup d'autres médicaments utilisés pour traiter une pression artérielle élevée, ce médicament peut provoquer des étourdissements. Si vous présentez ce symptôme, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas d'outils ou de machines.

## **3. COMMENT PRENDRE IMPRIDA HCT**

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin. Cela vous aidera à obtenir les meilleurs résultats possibles et à diminuer le risque d'effets indésirables.

La dose habituelle d'Imprida HCT est d'**un comprimé** par jour.

- Il est recommandé de prendre le comprimé à la même heure chaque jour, de préférence le matin.
- Avaler les comprimés tels quels avec un verre d'eau.
- Vous pouvez prendre Imprida HCT au cours ou en dehors des repas. Ne prenez pas Imprida HCT avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse.

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

### **Si vous avez pris plus d'Imprida HCT que vous n'auriez dû**

Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés d'Imprida HCT, parlez-en immédiatement à votre médecin. Des soins médicaux pourront être nécessaires.

### **Si vous oubliez de prendre Imprida HCT**

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en souvenez et prenez ensuite la dose suivante au moment habituel. Si le moment de votre prochaine prise est proche, prenez simplement le comprimé suivant au moment habituel. **Ne prenez pas** de dose double (deux comprimés en une seule fois) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Imprida HCT**

L'arrêt de votre traitement par Imprida HCT peut entraîner une aggravation de votre maladie. N'arrêtez pas votre traitement sauf avis contraire de votre médecin.

### **Prenez régulièrement ce médicament, même si vous vous sentez bien**

Souvent, les personnes qui souffrent d'hypertension ne remarquent aucun signe de l'affection. Beaucoup de personnes se sentent normales. Il est très important de prendre ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a prescrit pour obtenir les meilleurs résultats et réduire le risque d'effets secondaires. Respectez vos rendez-vous avec votre médecin même si vous vous sentez bien.

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

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

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

Ces effets indésirables peuvent survenir selon certaines fréquences, qui sont définies ci-après :

très fréquent : survient chez plus de 1 utilisateur sur 10

fréquent : survient chez 1 à 10 utilisateurs sur 100

peu fréquent : survient chez 1 à 10 utilisateurs sur 1 000

rare : survient chez 1 à 10 utilisateurs sur 10 000

très rare : survient chez moins de 1 utilisateur sur 10 000

fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

### **Certains effets indésirables peuvent être graves et nécessitent une prise en charge médicale immédiate :**

Vous devez immédiatement consulter votre médecin si vous présentez un des symptômes suivants :

#### *Fréquent*

- sensations vertigineuses
- pression artérielle basse (sensation d'évanouissement, étourdissements, perte de conscience soudaine)

#### *Peu fréquent*

- diminution importante du débit urinaire (diminution de la fonction rénale)

#### *Rare*

- saignement spontané
- battements cardiaques irréguliers
- troubles hépatiques

#### *Très rare*

- réactions allergiques avec des symptômes tels qu'éruption cutanée, démangeaisons
- angioedème : gonflement du visage ou des lèvres ou de la langue, difficultés à respirer
- écrasement/douleur à la poitrine à type d'écrasement serré qui s'aggrave ou perdure
- faiblesse, bleus, fièvre et infections fréquentes
- raideur

### **Autres effets indésirables possibles d'Imprida HCT :**

#### *Fréquent*

- gêne gastrique après un repas
- fatigue
- gonflement
- taux faible de potassium dans le sang
- maux de tête
- besoins fréquents d'uriner

### *Peu fréquent*

- fréquence cardiaque rapide
- vertiges rotatoires
- troubles de la vision
- gêne gastrique
- douleurs thoraciques
- élévation des taux d'azote uréique, de créatinine et d'acide urique dans le sang
- taux élevé de calcium, de graisses ou de sodium dans le sang
- diminution du taux de potassium dans le sang
- mauvaise haleine
- diarrhées
- bouche sèche
- nausées
- vomissements
- douleurs abdominales
- prise de poids
- perte d'appétit
- anomalies du goût
- douleurs dans le dos
- gonflements articulaires
- crampes/faiblesse/douleur musculaires
- douleurs dans les membres
- incapacité à se tenir debout ou à marcher normalement
- faiblesse
- anomalies de la coordination
- sensations vertigineuses en passant en position debout ou après un effort
- manque d'énergie
- troubles du sommeil
- sensations de picotements ou d'engourdissement
- neuropathie
- somnolence
- perte de conscience temporaire subite
- baisse de la tension artérielle en se levant
- impuissance
- toux
- essoufflement
- irritation de la gorge
- transpiration excessive
- démangeaisons
- gonflements, rougeur et douleur le long d'une veine
- rougissement de la peau
- tremblements

### *Fréquence indéterminée*

- modification des tests sanguins pour la fonction rénale, augmentation du taux de potassium dans votre sang, faible taux de de globules rouges

**Effets indésirables rapportés avec l'amlodipine ou le valsartan ou l'hydrochlorothiazide administrés seuls, mais qui n'ont pas été observés avec Imprida HCT ou bien observés à une fréquence plus élevée :**

Amlodipine

*Fréquent*

- palpitations
- douleurs abdominales
- nausées
- somnolence
- bouffées de chaleur

*Peu fréquent*

- tintements dans les oreilles
- modifications du transit intestinal
- douleurs
- perte de poids
- douleurs articulaires
- tremblements
- changements d'humeur
- troubles de l'émission d'urine
- besoin d'uriner pendant la nuit
- gonflement des seins chez les hommes
- nez qui coule
- perte de cheveux
- éruptions cutanées
- plaques violettes sur la peau
- éruption cutanée
- décoloration de la peau

*Très rare*

- taux faible de globules blancs et de plaquettes dans le sang
- rythme cardiaque irrégulier
- crise cardiaque
- inflammation de la muqueuse de l'estomac ou du pancréas, hypertrophie des gencives, anomalies des tests hépatiques
- affection du foie qui peut être accompagnée d'un jaunissement de la peau et des yeux, ou d'urines foncées
- réaction allergique incluant un gonflement étendu cutané et des difficultés à respirer
- taux élevé de sucre dans le sang
- augmentation de la raideur musculaire
- réaction cutanée avec rougeur et desquamation de la peau, formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche
- éruption cutanée accompagnée de démangeaisons
- inflammation des vaisseaux sanguins

*Fréquence indéterminée*

- raideur des membres et tremblements des mains

## Valsartan

### *Fréquence indéterminée*

- taux de globules rouges anormal
- taux faible de certains types de globules blancs et de plaquettes
- augmentation du taux de potassium dans le sang
- augmentation du taux de créatinine dans le sang
- anomalies des tests hépatiques
- réaction allergique incluant un gonflement étendu cutané et des difficultés à respirer
- douleurs musculaires
- diminution importante du débit urinaire
- démangeaisons
- éruption cutanée
- inflammation des vaisseaux sanguins

## Hydrochlorothiazide

### *Très fréquent*

- taux faible de potassium dans le sang
- augmentation du taux de lipides dans le sang

### *Fréquent*

- taux élevé d'acide urique dans le sang
- taux faible de magnésium dans le sang
- taux faible de sodium dans le sang
- sensations vertigineuses, évanouissements lors du passage de la position assise à debout
- diminution de l'appétit
- nausées et vomissements
- éruption accompagnée de démangeaisons et autres formes d'éruptions
- incapacité à obtenir ou à maintenir une érection

### *Rare*

- taux faible de plaquettes sanguines (parfois accompagné de saignements ou de bleus sous la peau)
- sucre dans les urines
- taux élevé de sucre dans le sang
- aggravation du diabète
- humeur triste (dépression)
- rythme cardiaque irrégulier
- gêne abdominale
- constipation
- affection du foie qui peut être accompagnée d'un jaunissement de la peau et des yeux, ou d'urines foncées (anémie hémolytique)
- augmentation de la sensibilité de la peau au soleil
- plaques violettes sur la peau
- affections des reins

### *Très rare*

- fièvre, maux de gorge ou aphtes buccaux, infections plus fréquentes (manque ou taux faible de globules blancs dans le sang)
- pâleur, fatigue, essoufflement, urines foncées (anémie hémolytique, dégradation anormale des globules rouges dans les vaisseaux sanguins ou dans une autre partie du corps)
- confusion, fatigue, contractions et spasmes musculaires, respiration rapide (alcalose hypochlorémique)
- douleur intense dans le haut de l'abdomen (inflammation du pancréas)
- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficultés à respirer ou à avaler, sensations vertigineuses (réactions d'hypersensibilité)

- difficulté à respirer avec fièvre, toux, respiration sifflante, essoufflement (détresse respiratoire, œdème pulmonaire, pneumonie)
- éruption sur le visage, douleurs articulaires, troubles musculaires, fièvre (lupus érythémateux)
- inflammation des vaisseaux sanguins accompagnée de symptômes tels que éruption, taches violacées à rouges sur la peau, fièvre (vascularite)
- affection cutanée sévère entraînant une éruption, une rougeur de la peau, la formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, une desquamation de la peau, de la fièvre (nécrolyse épidermique toxique)

#### *Fréquence indéterminée*

- faiblesse, hématomes et infections fréquentes (anémie aplasique)
- baisse de la vision ou douleurs dans les yeux dues à une pression oculaire élevée (signes possibles de glaucome aigu à angle fermé)
- essoufflement
- diminution importante du débit urinaire (signes possibles de troubles rénaux ou d'insuffisance rénale)
- maladie sévère de la peau provoquant une éruption cutanée, une rougeur cutanée, la formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, une desquamation de la peau, de la fièvre (érythème polymorphe)
- spasmes musculaires
- fièvre (pyrexie)

**Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.**

## **5. COMMENT CONSERVER IMPRIDA HCT**

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

Ne pas utiliser Imprida HCT après la date de péremption mentionnée sur la boîte et la plaquette thermoformée après « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

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

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

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

## **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

### **Que contient Imprida HCT**

- Les substances actives d'Imprida HCT sont l'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), le valsartan et l'hydrochlorothiazide.
- Imprida 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. Les autres composants sont la cellulose microcristalline ; la crospovidone ; la silice colloïdale anhydre ; le stéarate de magnésium ; l'hypromellose ; le macrogol 4000 ; le talc ; le dioxyde de titane (E171) ; l'oxyde de fer jaune (E172) ; l'oxyde de fer rouge (E172).

### **Qu'est-ce que Imprida HCT et contenu de l'emballage extérieur**

- Les comprimés pelliculés d'Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg sont ovales et de couleur jaune clair, portant l'inscription « NVR » sur une face et « VDL » sur l'autre face.

Imprida HCT est disponible en boîtes contenant 14, 28, 30, 56, 90, 98 ou 280 comprimés pelliculés, en conditionnements multiples de 280 comprimés (comportant 4 boîtes, contenant chacune 70 comprimés, ou 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés), et en conditionnement hospitalier contenant 56, 98 ou 280 comprimés en plaquettes thermoformées unitaires. Toutes les présentations peuvent ne pas être disponibles dans votre pays.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

### **Fabricant**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Allemagne

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

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **България**

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

### **Magyarország**

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

### **Česká republika**

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

### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2298 3217

### **Danmark**

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

### **Nederland**

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

### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

### **Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Lacer, S.A.  
Tel: +34 93 446 53 00

**France**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est**

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

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

#### **Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

#### **Dans cette notice:**

1. Qu'est-ce que Imprida HCT et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Imprida HCT
3. Comment prendre Imprida HCT
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Imprida HCT
6. Informations supplémentaires

#### **1. QU'EST-CE QUE IMPRIDA HCT ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ**

Les comprimés d'Imprida HCT contiennent trois substances appelées amlodipine, valsartan et hydrochlorothiazide. Toutes ces substances contribuent au contrôle de la tension artérielle lorsque celle-ci est trop élevée.

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

Du fait de ces trois mécanismes, les vaisseaux sanguins se relâchent et la tension artérielle diminue.

Imprida HCT est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle chez les patients adultes qui prennent déjà l'amlodipine, le valsartan et l'hydrochlorothiazide et qui peuvent bénéficier de la prise d'un seul comprimé contenant les trois substances.

## 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE IMPRIDA HCT

### Ne prenez jamais Imprida HCT

- si vous êtes enceinte de plus de 3 mois. (Il est également préférable d'éviter de prendre Imprida HCT en début de grossesse – voir rubrique Grossesse).
- si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'amlodipine, au valsartan, à l'hydrochlorothiazide, aux dérivés sulfamidés (des médicaments utilisés pour traiter les infections pulmonaires ou urinaires) ou à l'un des autres composants contenus dans Imprida HCT (voir rubrique 6, « Que contient Imprida HCT »).  
Si vous pensez que vous pouvez être allergique, ne prenez pas Imprida HCT et parlez-en à votre médecin.
- si vous avez une maladie du foie, une destruction des petits canaux biliaires dans le foie (cirrhose biliaire) entraînant une accumulation de bile dans le foie (cholestase).
- si vous avez de **graves** problèmes rénaux ou si vous êtes sous dialyse.
- si vous êtes incapable d'uriner (anurie).
- si votre taux sanguin de potassium ou de sodium est trop bas malgré un traitement.
- si votre taux sanguin de calcium est trop élevé malgré un traitement.
- si vous souffrez de crises de goutte (cristaux d'acide urique dans les articulations).

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

### Faites attention avec Imprida HCT

- si votre taux sanguin de potassium ou magnésium est bas (avec ou sans symptômes tels que faiblesse musculaire, spasmes musculaires, rythme cardiaque anormal).
- si votre taux sanguin de sodium est bas (avec ou sans symptômes tels que fatigue, confusion, contractions musculaires, convulsions).
- si votre taux sanguin de calcium est élevé (avec ou sans symptômes tels que nausées, vomissements, constipation, maux d'estomac, mictions fréquentes, soif, faiblesse et contractions musculaires).
- si vous prenez des médicaments ou substances qui augmentent la quantité de potassium dans votre sang. Ceux-ci comprennent de l'héparine, des suppléments potassiques ou des substituts de sel contenant du potassium, des médicaments épargneurs de potassium. Il peut être nécessaire de vérifier régulièrement la quantité de potassium dans votre sang.
- si vous avez des problèmes rénaux, si vous avez eu une greffe de rein ou si vous étiez informé que vous avez un rétrécissement de vos artères rénales.
- si vous avez des problèmes hépatiques.
- si vous avez ou si vous avez eu une insuffisance cardiaque ou une maladie coronarienne, en particulier si vous prenez la dose maximale d'Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- si votre médecin vous a informé que vous avez un rétrécissement des valves du cœur (appelé « sténose aortique ou mitrale ») ou que l'épaisseur de votre muscle cardiaque est augmentée de manière anormale (ce que l'on appelle une « cardiomyopathie hypertrophique obstructive »).
- si vous souffrez d'hyperaldostéronisme. Il s'agit d'une maladie dans laquelle les glandes surrénales fabriquent une quantité trop importante d'hormone aldostérone. L'utilisation d'Imprida HCT est déconseillée si vous êtes dans cette situation.
- si vous souffrez d'une maladie appelée lupus érythémateux disséminé (appelée également « lupus » ou « LED »).

- si vous êtes diabétique (taux de sucre élevé dans le sang).
- si votre taux sanguin de cholestérol ou de triglycérides est élevé.
- si vous présentez des réactions cutanées telles qu'une éruption après une exposition au soleil.
- si vous avez développé une réaction allergique à d'autres médicaments antihypertenseurs ou à des diurétiques (des médicaments utilisés pour augmenter la quantité d'urine produite), en particulier si vous souffrez d'asthme et d'allergies.
- si vous êtes malade (vomissements ou diarrhée).
- en cas de sensations vertigineuses et/ou d'évanouissements pendant le traitement par Imprida HCT, prévenez votre médecin le plus rapidement possible.
- si vous ressentez une baisse de la vision ou une douleur dans l'oeil. Ce pourrait être les symptômes d'une augmentation de la pression dans votre oeil pouvant survenir dans les heures voir dans la semaine qui suivent la prise d'Imprida HCT. Ceci peut entraîner des troubles de la vision permanents, en l'absence de traitement.

**Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus, parlez-en à votre médecin.**

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Imprida HCT est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant en cas d'utilisation à partir de ce stade de la grossesse (voir rubrique « Grossesse et allaitement »).

L'utilisation d'Imprida HCT n'est pas recommandée chez l'enfant et chez l'adolescent de moins de 18 ans.

#### **Imprida HCT chez les patients âgés (à partir de 65 ans)**

Imprida HCT peut être utilisé par les personnes âgées de 65 ans et plus à la même dose que celle utilisée pour les autres adultes et de façon identique à la prise actuelle des 3 substances appelées amlodipine, valsartan et hydrochlorothiazide. Les patients âgés, notamment ceux prenant la dose maximale d'Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), doivent faire contrôler leur pression artérielle régulièrement.

#### **Utilisation d'autres médicaments**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Votre médecin pourra devoir modifier la dose ou prendre d'autres précautions. Il se peut, dans certains cas, que vous deviez arrêter l'un de ces médicaments. Ceci est d'autant plus important si vous utilisez l'un des médicaments énumérés ci-dessous :

#### Ne prenez pas Imprida HCT avec :

- le lithium (un médicament utilisé pour traiter certains types de dépression) ;
- les médicaments ou substances qui augmentent la quantité de potassium dans votre sang. Ceux-ci comprennent des suppléments potassiques ou des substituts de sel contenant du potassium, des médicaments épargneurs de potassium et de l'héparine.

#### Faites attention en cas d'association avec :

- l'alcool, les somnifères et les anesthésiques (des médicaments administrés aux patients avant une intervention chirurgicale et d'autres procédures) ;
- l'amantadine (un médicament utilisé dans la maladie de Parkinson, utilisé également pour traiter ou prévenir certaines maladies causées par des virus) ;
- les anticholinergiques (des médicaments utilisés pour traiter différents types de troubles tels que les crampes intestinales, les spasmes de la vessie, l'asthme, le mal des transports, les spasmes musculaires, la maladie de Parkinson ainsi que pour faciliter l'anesthésie) ;
- les médicaments anti-épileptiques et thymo-régulateurs utilisés pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires (ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone) ;
- la cholestyramine, le colestipol ou d'autres résines (des substances utilisées principalement dans le traitement des taux élevés de lipides dans le sang) ;
- simvastatine (médicament utilisé pour contrôler des taux élevés de cholestérol) ;

- la ciclosporine (un médicament utilisé en cas de greffe d'organe pour prévenir le rejet d'organe ou utilisé dans d'autres circonstances, par exemple la polyarthrite rhumatoïde ou la dermatite atopique) ;
- les médicaments cytotoxiques (utilisés dans le traitement des cancers), tels que le méthotrexate ou le cyclophosphamide ;
- la digoxine ou d'autres glycosides digitaliques (médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques) ;
- vérapamil, diltiazem (médicaments à visée cardiologique) ;
- les produits de contraste iodés (agents utilisés dans le cadre d'un examen d'imagerie) ;
- les médicaments utilisés dans le traitement du diabète (antidiabétiques oraux tels que la metformine ou les insulines) ;
- les médicaments utilisés dans le traitement de la goutte, tels que l'allopurinol ;
- les médicaments pouvant augmenter le taux de sucre dans le sang (bêta-bloquants, diazoxide) ;
- les médicaments pouvant induire des « torsades de pointes » (rythme cardiaque irrégulier) tels que les antiarythmiques (médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques) et certains antipsychotiques ;
- les médicaments pouvant réduire le taux de sodium dans le sang, tels que les antidépresseurs, les antipsychotiques et les antiépileptiques ;
- les médicaments pouvant réduire le taux de potassium dans le sang, tels que les diurétiques (médicaments faisant uriner), les corticoïdes, les laxatifs, l'amphotéricine ou la pénicilline G ;
- les médicaments utilisés pour augmenter la tension artérielle tels que l'adrénaline ou la noradrénaline ;
- les médicaments utilisés dans le HIV/SIDA (ex. ritonavir, indinavir, nelfinavir) ;
- médicaments utilisés pour traiter des mycoses (ex. kétoconazole, itraconazole) ;
- les médicaments utilisés dans le traitement des ulcérations et de l'inflammation de l'œsophage (carbénoxolone) ;
- les médicaments utilisés pour soulager la douleur ou l'inflammation, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la Cox-2) ;
- les décontractants musculaires (médicaments permettant le relâchement des muscles utilisés au cours des opérations) ;
- la trinitrine/nitroglycérine et autres nitrates ou autres substances appelées « vasodilatateurs » ;
- les autres médicaments utilisés pour traiter l'hypertension, dont la méthildopa ;
- la rifampicine (utilisée par exemple pour traiter la tuberculose) ;
- le millepertuis ;
- dantrolène (perfusion pour traiter des anomalies graves de température corporelle) ;
- la vitamine D et les sels de calcium.

Avant de consommer de l'alcool, parlez-en à votre médecin. L'alcool peut provoquer une diminution plus importante de votre tension artérielle et/ou augmenter la possibilité de sensations vertigineuses ou d'évanouissement.

### **Aliments et boissons**

Vous pouvez prendre Imprida HCT au cours ou en dehors des repas. Le pamplemousse et le jus de pamplemousse ne doivent pas être consommés par les personnes recevant Imprida HCT. Ceci est dû au fait que le pamplemousse et le jus de pamplemousse peuvent conduire à une augmentation des taux sanguins de la substance active amlodipine, pouvant induire une augmentation imprévue de l'effet hypotenseur d'Imprida HCT.

## **Grossesse et allaitement**

### Grossesse

Vous devez **informer votre médecin** si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Imprida HCT avant d'être enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte. Il vous recommandera de prendre un autre médicament à la place d'Imprida HCT. Imprida HCT est déconseillé en début de grossesse, et il ne doit pas être pris lorsque vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant s'il est utilisé après le troisième mois de grossesse.

### Allaitement

**Informez votre médecin** si vous allaitez ou êtes sur le point de commencer à allaiter. Imprida HCT est déconseillé chez les femmes qui allaitent et votre médecin pourrait choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter, surtout si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

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

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Comme avec beaucoup d'autres médicaments utilisés pour traiter une pression artérielle élevée, ce médicament peut provoquer des étourdissements. Si vous présentez ce symptôme, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas d'outils ou de machines.

## **3. COMMENT PRENDRE IMPRIDA HCT**

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin. Cela vous aidera à obtenir les meilleurs résultats possibles et à diminuer le risque d'effets indésirables.

La dose habituelle d'Imprida HCT est d'**un comprimé** par jour.

- Il est recommandé de prendre le comprimé à la même heure chaque jour, de préférence le matin.
- Avaler les comprimés tels quels avec un verre d'eau.
- Vous pouvez prendre Imprida HCT au cours ou en dehors des repas. Ne prenez pas Imprida HCT avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse.

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

### **Si vous avez pris plus d'Imprida HCT que vous n'auriez dû**

Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés d'Imprida HCT, parlez-en immédiatement à votre médecin. Des soins médicaux pourront être nécessaires.

### **Si vous oubliez de prendre Imprida HCT**

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en souvenez et prenez ensuite la dose suivante au moment habituel. Si le moment de votre prochaine prise est proche, prenez simplement le comprimé suivant au moment habituel. **Ne prenez pas** de dose double (deux comprimés en une seule fois) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Imprida HCT**

L'arrêt de votre traitement par Imprida HCT peut entraîner une aggravation de votre maladie. N'arrêtez pas votre traitement sauf avis contraire de votre médecin.

### **Prenez régulièrement ce médicament, même si vous vous sentez bien**

Souvent, les personnes qui souffrent d'hypertension ne remarquent aucun signe de l'affection. Beaucoup de personnes se sentent normales. Il est très important de prendre ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a prescrit pour obtenir les meilleurs résultats et réduire le risque d'effets secondaires. Respectez vos rendez-vous avec votre médecin même si vous vous sentez bien.

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

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

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

Ces effets indésirables peuvent survenir selon certaines fréquences, qui sont définies ci-après :

très fréquent : survient chez plus de 1 utilisateur sur 10

fréquent : survient chez 1 à 10 utilisateurs sur 100

peu fréquent : survient chez 1 à 10 utilisateurs sur 1 000

rare : survient chez 1 à 10 utilisateurs sur 10 000

très rare : survient chez moins de 1 utilisateur sur 10 000

fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

### **Certains effets indésirables peuvent être graves et nécessitent une prise en charge médicale immédiate :**

Vous devez immédiatement consulter votre médecin si vous présentez un des symptômes suivants :

#### *Fréquent*

- sensations vertigineuses
- pression artérielle basse (sensation d'évanouissement, étourdissements, perte de conscience soudaine)

#### *Peu fréquent*

- diminution importante du débit urinaire (diminution de la fonction rénale)

#### *Rare*

- saignement spontané
- battements cardiaques irréguliers
- troubles hépatiques

#### *Très rare*

- réactions allergiques avec des symptômes tels qu'éruption cutanée, démangeaisons
- angioœdème : gonflement du visage ou des lèvres ou de la langue, difficultés à respirer
- écrasement/douleur à la poitrine à type d'écrasement serré qui s'aggrave ou perdure
- faiblesse, bleus, fièvre et infections fréquentes
- raideur

### **Autres effets indésirables possibles d'Imprida HCT :**

#### *Fréquent*

- gêne gastrique après un repas
- fatigue
- gonflement
- taux faible de potassium dans le sang
- maux de tête
- besoins fréquents d'uriner

### *Peu fréquent*

- fréquence cardiaque rapide
- vertiges rotatoires
- troubles de la vision
- gêne gastrique
- douleurs thoraciques
- élévation des taux d'azote uréique, de créatinine et d'acide urique dans le sang
- taux élevé de calcium, de graisses ou de sodium dans le sang
- diminution du taux de potassium dans le sang
- mauvaise haleine
- diarrhées
- bouche sèche
- nausées
- vomissements
- douleurs abdominales
- prise de poids
- perte d'appétit
- anomalies du goût
- douleurs dans le dos
- gonflements articulaires
- crampes/faiblesse/douleur musculaires
- douleurs dans les membres
- incapacité à se tenir debout ou à marcher normalement
- faiblesse
- anomalies de la coordination
- sensations vertigineuses en passant en position debout ou après un effort
- manque d'énergie
- troubles du sommeil
- sensations de picotements ou d'engourdissement
- neuropathie
- somnolence
- perte de conscience temporaire subite
- baisse de la tension artérielle en se levant
- impuissance
- toux
- essoufflement
- irritation de la gorge
- transpiration excessive
- démangeaisons
- gonflements, rougeur et douleur le long d'une veine
- rougissement de la peau
- tremblements

### *Fréquence indéterminée*

- modification des tests sanguins pour la fonction rénale, augmentation du taux de potassium dans votre sang, faible taux de de globules rouges

**Effets indésirables rapportés avec l'amlodipine ou le valsartan ou l'hydrochlorothiazide administrés seuls, mais qui n'ont pas été observés avec Imprida HCT ou bien observés à une fréquence plus élevée :**

Amlodipine

*Fréquent*

- palpitations
- douleurs abdominales
- nausées
- somnolence
- bouffées de chaleur

*Peu fréquent*

- tintements dans les oreilles
- modifications du transit intestinal
- douleurs
- perte de poids
- douleurs articulaires
- tremblements
- changements d'humeur
- troubles de l'émission d'urine
- besoin d'uriner pendant la nuit
- gonflement des seins chez les hommes
- nez qui coule
- perte de cheveux
- éruptions cutanées
- plaques violettes sur la peau
- éruption cutanée
- décoloration de la peau

*Très rare*

- taux faible de globules blancs et de plaquettes dans le sang
- rythme cardiaque irrégulier
- crise cardiaque
- inflammation de la muqueuse de l'estomac ou du pancréas, hypertrophie des gencives, anomalies des tests hépatiques
- affection du foie qui peut être accompagnée d'un jaunissement de la peau et des yeux, ou d'urines foncées
- réaction allergique incluant un gonflement étendu cutané et des difficultés à respirer
- taux élevé de sucre dans le sang
- augmentation de la raideur musculaire
- réaction cutanée avec rougeur et desquamation de la peau, formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche
- éruption cutanée accompagnée de démangeaisons
- inflammation des vaisseaux sanguins

*Fréquence indéterminée*

- raideur des membres et tremblements des mains

## Valsartan

### *Fréquence indéterminée*

- taux de globules rouges anormal
- taux faible de certains types de globules blancs et de plaquettes
- augmentation du taux de potassium dans le sang
- augmentation du taux de créatinine dans le sang
- anomalies des tests hépatiques
- réaction allergique incluant un gonflement étendu cutané et des difficultés à respirer
- douleurs musculaires
- diminution importante du débit urinaire
- démangeaisons
- éruption cutanée
- inflammation des vaisseaux sanguins

## Hydrochlorothiazide

### *Très fréquent*

- taux faible de potassium dans le sang
- augmentation du taux de lipides dans le sang

### *Fréquent*

- taux élevé d'acide urique dans le sang
- taux faible de magnésium dans le sang
- taux faible de sodium dans le sang
- sensations vertigineuses, évanouissements lors du passage de la position assise à debout
- diminution de l'appétit
- nausées et vomissements
- éruption accompagnée de démangeaisons et autres formes d'éruptions
- incapacité à obtenir ou à maintenir une érection

### *Rare*

- taux faible de plaquettes sanguines (parfois accompagné de saignements ou de bleus sous la peau)
- sucre dans les urines
- taux élevé de sucre dans le sang
- aggravation du diabète
- humeur triste (dépression)
- rythme cardiaque irrégulier
- gêne abdominale
- constipation
- affection du foie qui peut être accompagnée d'un jaunissement de la peau et des yeux, ou d'urines foncées (anémie hémolytique)
- augmentation de la sensibilité de la peau au soleil
- plaques violettes sur la peau
- affections des reins

### *Très rare*

- fièvre, maux de gorge ou aphtes buccaux, infections plus fréquentes (manque ou taux faible de globules blancs dans le sang)
- pâleur, fatigue, essoufflement, urines foncées (anémie hémolytique, dégradation anormale des globules rouges dans les vaisseaux sanguins ou dans une autre partie du corps)
- confusion, fatigue, contractions et spasmes musculaires, respiration rapide (alcalose hypochlorémique)
- douleur intense dans le haut de l'abdomen (inflammation du pancréas)
- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficultés à respirer ou à avaler, sensations vertigineuses (réactions d'hypersensibilité)

- difficulté à respirer avec fièvre, toux, respiration sifflante, essoufflement (détresse respiratoire, œdème pulmonaire, pneumonie)
- éruption sur le visage, douleurs articulaires, troubles musculaires, fièvre (lupus érythémateux)
- inflammation des vaisseaux sanguins accompagnée de symptômes tels que éruption, taches violacées à rouges sur la peau, fièvre (vascularite)
- affection cutanée sévère entraînant une éruption, une rougeur de la peau, la formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, une desquamation de la peau, de la fièvre (nécrolyse épidermique toxique)

#### *Fréquence indéterminée*

- faiblesse, hématomes et infections fréquentes (anémie aplasique)
- baisse de la vision ou douleurs dans les yeux dues à une pression oculaire élevée (signes possibles de glaucome aigu à angle fermé)
- essoufflement
- diminution importante du débit urinaire (signes possibles de troubles rénaux ou d'insuffisance rénale)
- maladie sévère de la peau provoquant une éruption cutanée, une rougeur cutanée, la formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, une desquamation de la peau, de la fièvre (érythème polymorphe)
- spasmes musculaires
- fièvre (pyrexie)

**Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.**

## 5. COMMENT CONSERVER IMPRIDA HCT

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

Ne pas utiliser Imprida HCT après la date de péremption mentionnée sur la boîte et la plaquette thermoformée après « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

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

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

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

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### **Que contient Imprida HCT**

- Les substances actives d'Imprida HCT sont l'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), le valsartan et l'hydrochlorothiazide.
- Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg, comprimés pelliculés : Chaque comprimé contient 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide. Les autres composants sont la cellulose microcristalline ; la crospovidone ; la silice colloïdale anhydre ; le stéarate de magnésium ; l'hypromellose ; le macrogol 4000 ; le talc ; le dioxyde de titane (E171) ; l'oxyde de fer jaune (E172).

### **Qu'est-ce que Imprida HCT et contenu de l'emballage extérieur**

- Les comprimés pelliculés d'Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg sont ovales et de couleur jaune, portant l'inscription « NVR » sur une face et « VEL » sur l'autre face.

Imprida HCT est disponible en boîtes contenant 14, 28, 30, 56, 90, 98 ou 280 comprimés pelliculés, en conditionnements multiples de 280 comprimés (comportant 4 boîtes, contenant chacune 70 comprimés, ou 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés), et en conditionnement hospitalier contenant 56, 98 ou 280 comprimés en plaquettes thermoformées unitaires. Toutes les présentations peuvent ne pas être disponibles dans votre pays.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

### **Fabricant**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Allemagne

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

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **България**

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

### **Magyarország**

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

### **Česká republika**

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

### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2298 3217

### **Danmark**

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

### **Nederland**

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

### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

### **Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Lacer, S.A.  
Tel: +34 93 446 53 00

**France**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est**

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

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### **Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés** amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

#### **Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

#### **Dans cette notice:**

1. Qu'est-ce que Imprida HCT et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Imprida HCT
3. Comment prendre Imprida HCT
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Imprida HCT
6. Informations supplémentaires

#### **1. QU'EST-CE QUE IMPRIDA HCT ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ**

Les comprimés d'Imprida HCT contiennent trois substances appelées amlodipine, valsartan et hydrochlorothiazide. Toutes ces substances contribuent au contrôle de la tension artérielle lorsque celle-ci est trop élevée.

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

Du fait de ces trois mécanismes, les vaisseaux sanguins se relâchent et la tension artérielle diminue.

Imprida HCT est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle chez les patients adultes qui prennent déjà l'amlodipine, le valsartan et l'hydrochlorothiazide et qui peuvent bénéficier de la prise d'un seul comprimé contenant les trois substances.

## 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE IMPRIDA HCT

### Ne prenez jamais Imprida HCT

- si vous êtes enceinte de plus de 3 mois. (Il est également préférable d'éviter de prendre Imprida HCT en début de grossesse – voir rubrique Grossesse).
- si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'amlodipine, au valsartan, à l'hydrochlorothiazide, aux dérivés sulfamidés (des médicaments utilisés pour traiter les infections pulmonaires ou urinaires) ou à l'un des autres composants contenus dans Imprida HCT (voir rubrique 6, « Que contient Imprida HCT »).  
Si vous pensez que vous pouvez être allergique, ne prenez pas Imprida HCT et parlez-en à votre médecin.
- si vous avez une maladie du foie, une destruction des petits canaux biliaires dans le foie (cirrhose biliaire) entraînant une accumulation de bile dans le foie (cholestase).
- si vous avez de **graves** problèmes rénaux ou si vous êtes sous dialyse.
- si vous êtes incapable d'uriner (anurie).
- si votre taux sanguin de potassium ou de sodium est trop bas malgré un traitement.
- si votre taux sanguin de calcium est trop élevé malgré un traitement.
- si vous souffrez de crises de goutte (cristaux d'acide urique dans les articulations).

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

### Faites attention avec Imprida HCT

- si votre taux sanguin de potassium ou magnésium est bas (avec ou sans symptômes tels que faiblesse musculaire, spasmes musculaires, rythme cardiaque anormal).
- si votre taux sanguin de sodium est bas (avec ou sans symptômes tels que fatigue, confusion, contractions musculaires, convulsions).
- si votre taux sanguin de calcium est élevé (avec ou sans symptômes tels que nausées, vomissements, constipation, maux d'estomac, mictions fréquentes, soif, faiblesse et contractions musculaires).
- si vous prenez des médicaments ou substances qui augmentent la quantité de potassium dans votre sang. Ceux-ci comprennent de l'héparine, des suppléments potassiques ou des substituts de sel contenant du potassium, des médicaments épargneurs de potassium. Il peut être nécessaire de vérifier régulièrement la quantité de potassium dans votre sang.
- si vous avez des problèmes rénaux, si vous avez eu une greffe de rein ou si vous étiez informé que vous avez un rétrécissement de vos artères rénales.
- si vous avez des problèmes hépatiques.
- si vous avez ou si vous avez eu une insuffisance cardiaque ou une maladie coronarienne, en particulier si vous prenez la dose maximale d'Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- si votre médecin vous a informé que vous avez un rétrécissement des valves du cœur (appelé « sténose aortique ou mitrale ») ou que l'épaisseur de votre muscle cardiaque est augmentée de manière anormale (ce que l'on appelle une « cardiomyopathie hypertrophique obstructive »).
- si vous souffrez d'hyperaldostéronisme. Il s'agit d'une maladie dans laquelle les glandes surrénales fabriquent une quantité trop importante d'hormone aldostérone. L'utilisation d'Imprida HCT est déconseillée si vous êtes dans cette situation.
- si vous souffrez d'une maladie appelée lupus érythémateux disséminé (appelée également « lupus » ou « LED »).

- si vous êtes diabétique (taux de sucre élevé dans le sang).
- si votre taux sanguin de cholestérol ou de triglycérides est élevé.
- si vous présentez des réactions cutanées telles qu'une éruption après une exposition au soleil.
- si vous avez développé une réaction allergique à d'autres médicaments antihypertenseurs ou à des diurétiques (des médicaments utilisés pour augmenter la quantité d'urine produite), en particulier si vous souffrez d'asthme et d'allergies.
- si vous êtes malade (vomissements ou diarrhée).
- en cas de sensations vertigineuses et/ou d'évanouissements pendant le traitement par Imprida HCT, prévenez votre médecin le plus rapidement possible.
- si vous ressentez une baisse de la vision ou une douleur dans l'oeil. Ce pourrait être les symptômes d'une augmentation de la pression dans votre oeil pouvant survenir dans les heures voir dans la semaine qui suivent la prise d'Imprida HCT. Ceci peut entraîner des troubles de la vision permanents, en l'absence de traitement.

**Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus, parlez-en à votre médecin.**

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Imprida HCT est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant en cas d'utilisation à partir de ce stade de la grossesse (voir rubrique « Grossesse et allaitement »).

L'utilisation d'Imprida HCT n'est pas recommandée chez l'enfant et chez l'adolescent de moins de 18 ans.

#### **Imprida HCT chez les patients âgés (à partir de 65 ans)**

Imprida HCT peut être utilisé par les personnes âgées de 65 ans et plus à la même dose que celle utilisée pour les autres adultes et de façon identique à la prise actuelle des 3 substances appelées amlodipine, valsartan et hydrochlorothiazide. Les patients âgés, notamment ceux prenant la dose maximale d'Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), doivent faire contrôler leur pression artérielle régulièrement.

#### **Utilisation d'autres médicaments**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Votre médecin pourra devoir modifier la dose ou prendre d'autres précautions. Il se peut, dans certains cas, que vous deviez arrêter l'un de ces médicaments. Ceci est d'autant plus important si vous utilisez l'un des médicaments énumérés ci-dessous :

#### Ne prenez pas Imprida HCT avec :

- le lithium (un médicament utilisé pour traiter certains types de dépression) ;
- les médicaments ou substances qui augmentent la quantité de potassium dans votre sang. Ceux-ci comprennent des suppléments potassiques ou des substituts de sel contenant du potassium, des médicaments épargneurs de potassium et de l'héparine.

#### Faites attention en cas d'association avec :

- l'alcool, les somnifères et les anesthésiques (des médicaments administrés aux patients avant une intervention chirurgicale et d'autres procédures) ;
- l'amantadine (un médicament utilisé dans la maladie de Parkinson, utilisé également pour traiter ou prévenir certaines maladies causées par des virus) ;
- les anticholinergiques (des médicaments utilisés pour traiter différents types de troubles tels que les crampes intestinales, les spasmes de la vessie, l'asthme, le mal des transports, les spasmes musculaires, la maladie de Parkinson ainsi que pour faciliter l'anesthésie) ;
- les médicaments anti-épileptiques et thymo-régulateurs utilisés pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires (ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone) ;
- la cholestyramine, le colestipol ou d'autres résines (des substances utilisées principalement dans le traitement des taux élevés de lipides dans le sang) ;
- simvastatine (médicament utilisé pour contrôler des taux élevés de cholestérol) ;

- la ciclosporine (un médicament utilisé en cas de greffe d'organe pour prévenir le rejet d'organe ou utilisé dans d'autres circonstances, par exemple la polyarthrite rhumatoïde ou la dermatite atopique) ;
- les médicaments cytotoxiques (utilisés dans le traitement des cancers), tels que le méthotrexate ou le cyclophosphamide ;
- la digoxine ou d'autres glycosides digitaliques (médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques) ;
- vérapamil, diltiazem (médicaments à visée cardiologique) ;
- les produits de contraste iodés (agents utilisés dans le cadre d'un examen d'imagerie) ;
- les médicaments utilisés dans le traitement du diabète (antidiabétiques oraux tels que la metformine ou les insulines) ;
- les médicaments utilisés dans le traitement de la goutte, tels que l'allopurinol ;
- les médicaments pouvant augmenter le taux de sucre dans le sang (bêta-bloquants, diazoxide) ;
- les médicaments pouvant induire des « torsades de pointes » (rythme cardiaque irrégulier) tels que les antiarythmiques (médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques) et certains antipsychotiques ;
- les médicaments pouvant réduire le taux de sodium dans le sang, tels que les antidépresseurs, les antipsychotiques et les antiépileptiques ;
- les médicaments pouvant réduire le taux de potassium dans le sang, tels que les diurétiques (médicaments faisant uriner), les corticoïdes, les laxatifs, l'amphotéricine ou la pénicilline G ;
- les médicaments utilisés pour augmenter la tension artérielle tels que l'adrénaline ou la noradrénaline ;
- les médicaments utilisés dans le HIV/SIDA (ex. ritonavir, indinavir, nelfinavir) ;
- médicaments utilisés pour traiter des mycoses (ex. kétoconazole, itraconazole) ;
- les médicaments utilisés dans le traitement des ulcérations et de l'inflammation de l'œsophage (carbénoxolone) ;
- les médicaments utilisés pour soulager la douleur ou l'inflammation, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la Cox-2) ;
- les décontractants musculaires (médicaments permettant le relâchement des muscles utilisés au cours des opérations) ;
- la trinitrine/nitroglycérine et autres nitrates ou autres substances appelées « vasodilatateurs » ;
- les autres médicaments utilisés pour traiter l'hypertension, dont la méthildopa ;
- la rifampicine (utilisée par exemple pour traiter la tuberculose) ;
- le millepertuis ;
- dantrolène (perfusion pour traiter des anomalies graves de température corporelle) ;
- la vitamine D et les sels de calcium.

Avant de consommer de l'alcool, parlez-en à votre médecin. L'alcool peut provoquer une diminution plus importante de votre tension artérielle et/ou augmenter la possibilité de sensations vertigineuses ou d'évanouissement.

### **Aliments et boissons**

Vous pouvez prendre Imprida HCT au cours ou en dehors des repas. Le pamplemousse et le jus de pamplemousse ne doivent pas être consommés par les personnes recevant Imprida HCT. Ceci est dû au fait que le pamplemousse et le jus de pamplemousse peuvent conduire à une augmentation des taux sanguins de la substance active amlodipine, pouvant induire une augmentation imprévue de l'effet hypotenseur d'Imprida HCT.

## **Grossesse et allaitement**

### Grossesse

Vous devez **informer votre médecin** si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Imprida HCT avant d'être enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte. Il vous recommandera de prendre un autre médicament à la place d'Imprida HCT. Imprida HCT est déconseillé en début de grossesse, et il ne doit pas être pris lorsque vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant s'il est utilisé après le troisième mois de grossesse.

### Allaitement

**Informez votre médecin** si vous allaitez ou êtes sur le point de commencer à allaiter. Imprida HCT est déconseillé chez les femmes qui allaitent et votre médecin pourrait choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter, surtout si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

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

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Comme avec beaucoup d'autres médicaments utilisés pour traiter une pression artérielle élevée, ce médicament peut provoquer des étourdissements. Si vous présentez ce symptôme, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas d'outils ou de machines.

## **3. COMMENT PRENDRE IMPRIDA HCT**

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin. Cela vous aidera à obtenir les meilleurs résultats possibles et à diminuer le risque d'effets indésirables.

La dose habituelle d'Imprida HCT est d'**un comprimé** par jour.

- Il est recommandé de prendre le comprimé à la même heure chaque jour, de préférence le matin.
- Avaler les comprimés tels quels avec un verre d'eau.
- Vous pouvez prendre Imprida HCT au cours ou en dehors des repas. Ne prenez pas Imprida HCT avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse.

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

### **Si vous avez pris plus d'Imprida HCT que vous n'auriez dû**

Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés d'Imprida HCT, parlez-en immédiatement à votre médecin. Des soins médicaux pourront être nécessaires.

### **Si vous oubliez de prendre Imprida HCT**

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en souvenez et prenez ensuite la dose suivante au moment habituel. Si le moment de votre prochaine prise est proche, prenez simplement le comprimé suivant au moment habituel. **Ne prenez pas** de dose double (deux comprimés en une seule fois) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Imprida HCT**

L'arrêt de votre traitement par Imprida HCT peut entraîner une aggravation de votre maladie. N'arrêtez pas votre traitement sauf avis contraire de votre médecin.

### **Prenez régulièrement ce médicament, même si vous vous sentez bien**

Souvent, les personnes qui souffrent d'hypertension ne remarquent aucun signe de l'affection. Beaucoup de personnes se sentent normales. Il est très important de prendre ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a prescrit pour obtenir les meilleurs résultats et réduire le risque d'effets secondaires. Respectez vos rendez-vous avec votre médecin même si vous vous sentez bien.

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

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

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

Ces effets indésirables peuvent survenir selon certaines fréquences, qui sont définies ci-après :

très fréquent : survient chez plus de 1 utilisateur sur 10

fréquent : survient chez 1 à 10 utilisateurs sur 100

peu fréquent : survient chez 1 à 10 utilisateurs sur 1 000

rare : survient chez 1 à 10 utilisateurs sur 10 000

très rare : survient chez moins de 1 utilisateur sur 10 000

fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

### **Certains effets indésirables peuvent être graves et nécessitent une prise en charge médicale immédiate :**

Vous devez immédiatement consulter votre médecin si vous présentez un des symptômes suivants :

#### *Fréquent*

- sensations vertigineuses
- pression artérielle basse (sensation d'évanouissement, étourdissements, perte de conscience soudaine)

#### *Peu fréquent*

- diminution importante du débit urinaire (diminution de la fonction rénale)

#### *Rare*

- saignement spontané
- battements cardiaques irréguliers
- troubles hépatiques

#### *Très rare*

- réactions allergiques avec des symptômes tels qu'éruption cutanée, démangeaisons
- angioœdème : gonflement du visage ou des lèvres ou de la langue, difficultés à respirer
- écrasement/douleur à la poitrine à type d'écrasement serré qui s'aggrave ou perdure
- faiblesse, bleus, fièvre et infections fréquentes
- raideur

### **Autres effets indésirables possibles d'Imprida HCT :**

#### *Fréquent*

- gêne gastrique après un repas
- fatigue
- gonflement
- taux faible de potassium dans le sang
- maux de tête
- besoins fréquents d'uriner

*Peu fréquent*

- fréquence cardiaque rapide
- vertiges rotatoires
- troubles de la vision
- gêne gastrique
- douleurs thoraciques
- élévation des taux d'azote uréique, de créatinine et d'acide urique dans le sang
- taux élevé de calcium, de graisses ou de sodium dans le sang
- diminution du taux de potassium dans le sang
- mauvaise haleine
- diarrhées
- bouche sèche
- nausées
- vomissements
- douleurs abdominales
- prise de poids
- perte d'appétit
- anomalies du goût
- douleurs dans le dos
- gonflements articulaires
- crampes/faiblesse/douleur musculaires
- douleurs dans les membres
- incapacité à se tenir debout ou à marcher normalement
- faiblesse
- anomalies de la coordination
- sensations vertigineuses en passant en position debout ou après un effort
- manque d'énergie
- troubles du sommeil
- sensations de picotements ou d'engourdissement
- neuropathie
- somnolence
- perte de conscience temporaire subite
- baisse de la tension artérielle en se levant
- impuissance
- toux
- essoufflement
- irritation de la gorge
- transpiration excessive
- démangeaisons
- gonflements, rougeur et douleur le long d'une veine
- rougissement de la peau
- tremblements

*Fréquence indéterminée*

- modification des tests sanguins pour la fonction rénale, augmentation du taux de potassium dans votre sang, faible taux de de globules rouges

**Effets indésirables rapportés avec l'amlodipine ou le valsartan ou l'hydrochlorothiazide administrés seuls, mais qui n'ont pas été observés avec Imprida HCT ou bien observés à une fréquence plus élevée :**

Amlodipine

*Fréquent*

- palpitations
- douleurs abdominales
- nausées
- somnolence
- bouffées de chaleur

*Peu fréquent*

- tintements dans les oreilles
- modifications du transit intestinal
- douleurs
- perte de poids
- douleurs articulaires
- tremblements
- changements d'humeur
- troubles de l'émission d'urine
- besoin d'uriner pendant la nuit
- gonflement des seins chez les hommes
- nez qui coule
- perte de cheveux
- éruptions cutanées
- plaques violettes sur la peau
- éruption cutanée
- décoloration de la peau

*Très rare*

- taux faible de globules blancs et de plaquettes dans le sang
- rythme cardiaque irrégulier
- crise cardiaque
- inflammation de la muqueuse de l'estomac ou du pancréas, hypertrophie des gencives, anomalies des tests hépatiques
- affection du foie qui peut être accompagnée d'un jaunissement de la peau et des yeux, ou d'urines foncées
- réaction allergique incluant un gonflement étendu cutané et des difficultés à respirer
- taux élevé de sucre dans le sang
- augmentation de la raideur musculaire
- réaction cutanée avec rougeur et desquamation de la peau, formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche
- éruption cutanée accompagnée de démangeaisons
- inflammation des vaisseaux sanguins

*Fréquence indéterminée*

- raideur des membres et tremblements des mains

## Valsartan

### *Fréquence indéterminée*

- taux de globules rouges anormal
- taux faible de certains types de globules blancs et de plaquettes
- augmentation du taux de potassium dans le sang
- augmentation du taux de créatinine dans le sang
- anomalies des tests hépatiques
- réaction allergique incluant un gonflement étendu cutané et des difficultés à respirer
- douleurs musculaires
- diminution importante du débit urinaire
- démangeaisons
- éruption cutanée
- inflammation des vaisseaux sanguins

## Hydrochlorothiazide

### *Très fréquent*

- taux faible de potassium dans le sang
- augmentation du taux de lipides dans le sang

### *Fréquent*

- taux élevé d'acide urique dans le sang
- taux faible de magnésium dans le sang
- taux faible de sodium dans le sang
- sensations vertigineuses, évanouissements lors du passage de la position assise à debout
- diminution de l'appétit
- nausées et vomissements
- éruption accompagnée de démangeaisons et autres formes d'éruptions
- incapacité à obtenir ou à maintenir une érection

### *Rare*

- taux faible de plaquettes sanguines (parfois accompagné de saignements ou de bleus sous la peau)
- sucre dans les urines
- taux élevé de sucre dans le sang
- aggravation du diabète
- humeur triste (dépression)
- rythme cardiaque irrégulier
- gêne abdominale
- constipation
- affection du foie qui peut être accompagnée d'un jaunissement de la peau et des yeux, ou d'urines foncées (anémie hémolytique)
- augmentation de la sensibilité de la peau au soleil
- plaques violettes sur la peau
- affections des reins

### *Très rare*

- fièvre, maux de gorge ou aphtes buccaux, infections plus fréquentes (manque ou taux faible de globules blancs dans le sang)
- pâleur, fatigue, essoufflement, urines foncées (anémie hémolytique, dégradation anormale des globules rouges dans les vaisseaux sanguins ou dans une autre partie du corps)
- confusion, fatigue, contractions et spasmes musculaires, respiration rapide (alcalose hypochlorémique)
- douleur intense dans le haut de l'abdomen (inflammation du pancréas)
- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficultés à respirer ou à avaler, sensations vertigineuses (réactions d'hypersensibilité)

- difficulté à respirer avec fièvre, toux, respiration sifflante, essoufflement (détresse respiratoire, œdème pulmonaire, pneumonie)
- éruption sur le visage, douleurs articulaires, troubles musculaires, fièvre (lupus érythémateux)
- inflammation des vaisseaux sanguins accompagnée de symptômes tels que éruption, taches violacées à rouges sur la peau, fièvre (vascularite)
- affection cutanée sévère entraînant une éruption, une rougeur de la peau, la formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, une desquamation de la peau, de la fièvre (nécrolyse épidermique toxique)

#### *Fréquence indéterminée*

- faiblesse, hématomes et infections fréquentes (anémie aplasique)
- baisse de la vision ou douleurs dans les yeux dues à une pression oculaire élevée (signes possibles de glaucome aigu à angle fermé)
- essoufflement
- diminution importante du débit urinaire (signes possibles de troubles rénaux ou d'insuffisance rénale)
- maladie sévère de la peau provoquant une éruption cutanée, une rougeur cutanée, la formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, une desquamation de la peau, de la fièvre (érythème polymorphe)
- spasmes musculaires
- fièvre (pyrexie)

**Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.**

## **5. COMMENT CONSERVER IMPRIDA HCT**

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

Ne pas utiliser Imprida HCT après la date de péremption mentionnée sur la boîte et la plaquette thermoformée après « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

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

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

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

## **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

### **Que contient Imprida HCT**

- Les substances actives d'Imprida HCT sont l'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), le valsartan et l'hydrochlorothiazide.
- Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg, comprimés pelliculés : Chaque comprimé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide. Les autres composants sont la cellulose microcristalline ; la crospovidone ; la silice colloïdale anhydre ; le stéarate de magnésium ; l'hypromellose ; le macrogol 4000 ; le talc ; l'oxyde de fer jaune (E172).

### **Qu'est-ce que Imprida HCT et contenu de l'emballage extérieur**

- Les comprimés pelliculés d'Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg sont ovales et de couleur jaune-brun, portant l'inscription « NVR » sur une face et « VHL » sur l'autre face.

Imprida HCT est disponible en boîtes contenant 14, 28, 30, 56, 90, 98 ou 280 comprimés pelliculés, en conditionnements multiples de 280 comprimés (comportant 4 boîtes, contenant chacune 70 comprimés, ou 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés), et en conditionnement hospitalier contenant 56, 98 ou 280 comprimés en plaquettes thermoformées unitaires. Toutes les présentations peuvent ne pas être disponibles dans votre pays.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

### **Fabricant**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Allemagne

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

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **България**

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

### **Magyarország**

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

### **Česká republika**

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

### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2298 3217

### **Danmark**

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

### **Nederland**

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

### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

### **Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Lacer, S.A.  
Tel: +34 93 446 53 00

**France**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est**

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

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### **Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimés pelliculés** amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

#### **Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

#### **Dans cette notice:**

1. Qu'est-ce que Imprida HCT et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Imprida HCT
3. Comment prendre Imprida HCT
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Imprida HCT
6. Informations supplémentaires

#### **1. QU'EST-CE QUE IMPRIDA HCT ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ**

Les comprimés d'Imprida HCT contiennent trois substances appelées amlodipine, valsartan et hydrochlorothiazide. Toutes ces substances contribuent au contrôle de la tension artérielle lorsque celle-ci est trop élevée.

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

Du fait de ces trois mécanismes, les vaisseaux sanguins se relâchent et la tension artérielle diminue.

Imprida HCT est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle chez les patients adultes qui prennent déjà l'amlodipine, le valsartan et l'hydrochlorothiazide et qui peuvent bénéficier de la prise d'un seul comprimé contenant les trois substances.

## 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE IMPRIDA HCT

### Ne prenez jamais Imprida HCT

- si vous êtes enceinte de plus de 3 mois. (Il est également préférable d'éviter de prendre Imprida HCT en début de grossesse – voir rubrique Grossesse).
- si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'amlodipine, au valsartan, à l'hydrochlorothiazide, aux dérivés sulfamidés (des médicaments utilisés pour traiter les infections pulmonaires ou urinaires) ou à l'un des autres composants contenus dans Imprida HCT (voir rubrique 6, « Que contient Imprida HCT »).  
Si vous pensez que vous pouvez être allergique, ne prenez pas Imprida HCT et parlez-en à votre médecin.
- si vous avez une maladie du foie, une destruction des petits canaux biliaires dans le foie (cirrhose biliaire) entraînant une accumulation de bile dans le foie (cholestase).
- si vous avez de **graves** problèmes rénaux ou si vous êtes sous dialyse.
- si vous êtes incapable d'uriner (anurie).
- si votre taux sanguin de potassium ou de sodium est trop bas malgré un traitement.
- si votre taux sanguin de calcium est trop élevé malgré un traitement.
- si vous souffrez de crises de goutte (cristaux d'acide urique dans les articulations).

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

### Faites attention avec Imprida HCT

- si votre taux sanguin de potassium ou magnésium est bas (avec ou sans symptômes tels que faiblesse musculaire, spasmes musculaires, rythme cardiaque anormal).
- si votre taux sanguin de sodium est bas (avec ou sans symptômes tels que fatigue, confusion, contractions musculaires, convulsions).
- si votre taux sanguin de calcium est élevé (avec ou sans symptômes tels que nausées, vomissements, constipation, maux d'estomac, mictions fréquentes, soif, faiblesse et contractions musculaires).
- si vous prenez des médicaments ou substances qui augmentent la quantité de potassium dans votre sang. Ceux-ci comprennent de l'héparine, des suppléments potassiques ou des substituts de sel contenant du potassium, des médicaments épargneurs de potassium. Il peut être nécessaire de vérifier régulièrement la quantité de potassium dans votre sang.
- si vous avez des problèmes rénaux, si vous avez eu une greffe de rein ou si vous étiez informé que vous avez un rétrécissement de vos artères rénales.
- si vous avez des problèmes hépatiques.
- si vous avez ou si vous avez eu une insuffisance cardiaque ou une maladie coronarienne, en particulier si vous prenez la dose maximale d'Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- si votre médecin vous a informé que vous avez un rétrécissement des valves du cœur (appelé « sténose aortique ou mitrale ») ou que l'épaisseur de votre muscle cardiaque est augmentée de manière anormale (ce que l'on appelle une « cardiomyopathie hypertrophique obstructive »).
- si vous souffrez d'hyperaldostéronisme. Il s'agit d'une maladie dans laquelle les glandes surrénales fabriquent une quantité trop importante d'hormone aldostérone. L'utilisation d'Imprida HCT est déconseillée si vous êtes dans cette situation.
- si vous souffrez d'une maladie appelée lupus érythémateux disséminé (appelée également « lupus » ou « LED »).

- si vous êtes diabétique (taux de sucre élevé dans le sang).
- si votre taux sanguin de cholestérol ou de triglycérides est élevé.
- si vous présentez des réactions cutanées telles qu'une éruption après une exposition au soleil.
- si vous avez développé une réaction allergique à d'autres médicaments antihypertenseurs ou à des diurétiques (des médicaments utilisés pour augmenter la quantité d'urine produite), en particulier si vous souffrez d'asthme et d'allergies.
- si vous êtes malade (vomissements ou diarrhée).
- en cas de sensations vertigineuses et/ou d'évanouissements pendant le traitement par Imprida HCT, prévenez votre médecin le plus rapidement possible.
- si vous ressentez une baisse de la vision ou une douleur dans l'oeil. Ce pourrait être les symptômes d'une augmentation de la pression dans votre oeil pouvant survenir dans les heures voir dans la semaine qui suivent la prise d'Imprida HCT. Ceci peut entraîner des troubles de la vision permanents, en l'absence de traitement.

**Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus, parlez-en à votre médecin.**

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Imprida HCT est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant en cas d'utilisation à partir de ce stade de la grossesse (voir rubrique « Grossesse et allaitement »).

L'utilisation d'Imprida HCT n'est pas recommandée chez l'enfant et chez l'adolescent de moins de 18 ans.

#### **Imprida HCT chez les patients âgés (à partir de 65 ans)**

Imprida HCT peut être utilisé par les personnes âgées de 65 ans et plus à la même dose que celle utilisée pour les autres adultes et de façon identique à la prise actuelle des 3 substances appelées amlodipine, valsartan et hydrochlorothiazide. Les patients âgés, notamment ceux prenant la dose maximale d'Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), doivent faire contrôler leur pression artérielle régulièrement.

#### **Utilisation d'autres médicaments**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Votre médecin pourra devoir modifier la dose ou prendre d'autres précautions. Il se peut, dans certains cas, que vous deviez arrêter l'un de ces médicaments. Ceci est d'autant plus important si vous utilisez l'un des médicaments énumérés ci-dessous :

#### Ne prenez pas Imprida HCT avec :

- le lithium (un médicament utilisé pour traiter certains types de dépression) ;
- les médicaments ou substances qui augmentent la quantité de potassium dans votre sang. Ceux-ci comprennent des suppléments potassiques ou des substituts de sel contenant du potassium, des médicaments épargneurs de potassium et de l'héparine.

#### Faites attention en cas d'association avec :

- l'alcool, les somnifères et les anesthésiques (des médicaments administrés aux patients avant une intervention chirurgicale et d'autres procédures) ;
- l'amantadine (un médicament utilisé dans la maladie de Parkinson, utilisé également pour traiter ou prévenir certaines maladies causées par des virus) ;
- les anticholinergiques (des médicaments utilisés pour traiter différents types de troubles tels que les crampes intestinales, les spasmes de la vessie, l'asthme, le mal des transports, les spasmes musculaires, la maladie de Parkinson ainsi que pour faciliter l'anesthésie) ;
- les médicaments anti-épileptiques et thymo-régulateurs utilisés pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires (ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone) ;
- la cholestyramine, le colestipol ou d'autres résines (des substances utilisées principalement dans le traitement des taux élevés de lipides dans le sang) ;
- simvastatine (médicament utilisé pour contrôler des taux élevés de cholestérol) ;

- la ciclosporine (un médicament utilisé en cas de greffe d'organe pour prévenir le rejet d'organe ou utilisé dans d'autres circonstances, par exemple la polyarthrite rhumatoïde ou la dermatite atopique) ;
- les médicaments cytotoxiques (utilisés dans le traitement des cancers), tels que le méthotrexate ou le cyclophosphamide ;
- la digoxine ou d'autres glycosides digitaliques (médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques) ;
- vérapamil, diltiazem (médicaments à visée cardiologique) ;
- les produits de contraste iodés (agents utilisés dans le cadre d'un examen d'imagerie) ;
- les médicaments utilisés dans le traitement du diabète (antidiabétiques oraux tels que la metformine ou les insulines) ;
- les médicaments utilisés dans le traitement de la goutte, tels que l'allopurinol ;
- les médicaments pouvant augmenter le taux de sucre dans le sang (bêta-bloquants, diazoxide) ;
- les médicaments pouvant induire des « torsades de pointes » (rythme cardiaque irrégulier) tels que les antiarythmiques (médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques) et certains antipsychotiques ;
- les médicaments pouvant réduire le taux de sodium dans le sang, tels que les antidépresseurs, les antipsychotiques et les antiépileptiques ;
- les médicaments pouvant réduire le taux de potassium dans le sang, tels que les diurétiques (médicaments faisant uriner), les corticoïdes, les laxatifs, l'amphotéricine ou la pénicilline G ;
- les médicaments utilisés pour augmenter la tension artérielle tels que l'adrénaline ou la noradrénaline ;
- les médicaments utilisés dans le HIV/SIDA (ex. ritonavir, indinavir, nelfinavir) ;
- médicaments utilisés pour traiter des mycoses (ex. kétoconazole, itraconazole) ;
- les médicaments utilisés dans le traitement des ulcérations et de l'inflammation de l'œsophage (carbénoxolone) ;
- les médicaments utilisés pour soulager la douleur ou l'inflammation, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la Cox-2) ;
- les décontractants musculaires (médicaments permettant le relâchement des muscles utilisés au cours des opérations) ;
- la trinitrine/nitroglycérine et autres nitrates ou autres substances appelées « vasodilatateurs » ;
- les autres médicaments utilisés pour traiter l'hypertension, dont la méthildopa ;
- la rifampicine (utilisée par exemple pour traiter la tuberculose) ;
- le millepertuis ;
- dantrolène (perfusion pour traiter des anomalies graves de température corporelle) ;
- la vitamine D et les sels de calcium.

Avant de consommer de l'alcool, parlez-en à votre médecin. L'alcool peut provoquer une diminution plus importante de votre tension artérielle et/ou augmenter la possibilité de sensations vertigineuses ou d'évanouissement.

### **Aliments et boissons**

Vous pouvez prendre Imprida HCT au cours ou en dehors des repas. Le pamplemousse et le jus de pamplemousse ne doivent pas être consommés par les personnes recevant Imprida HCT. Ceci est dû au fait que le pamplemousse et le jus de pamplemousse peuvent conduire à une augmentation des taux sanguins de la substance active amlodipine, pouvant induire une augmentation imprévue de l'effet hypotenseur d'Imprida HCT.

## Grossesse et allaitement

### Grossesse

Vous devez **informer votre médecin** si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Imprida HCT avant d'être enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte. Il vous recommandera de prendre un autre médicament à la place d'Imprida HCT. Imprida HCT est déconseillé en début de grossesse, et il ne doit pas être pris lorsque vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant s'il est utilisé après le troisième mois de grossesse.

### Allaitement

**Informez votre médecin** si vous allaitez ou êtes sur le point de commencer à allaiter. Imprida HCT est déconseillé chez les femmes qui allaitent et votre médecin pourrait choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter, surtout si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

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

## Conduite de véhicules et utilisation de machines

Comme avec beaucoup d'autres médicaments utilisés pour traiter une pression artérielle élevée, ce médicament peut provoquer des étourdissements. Si vous présentez ce symptôme, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas d'outils ou de machines.

## 3. COMMENT PRENDRE IMPRIDA HCT

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin. Cela vous aidera à obtenir les meilleurs résultats possibles et à diminuer le risque d'effets indésirables.

La dose habituelle d'Imprida HCT est d'**un comprimé** par jour.

- Il est recommandé de prendre le comprimé à la même heure chaque jour, de préférence le matin.
- Avaler les comprimés tels quels avec un verre d'eau.
- Vous pouvez prendre Imprida HCT au cours ou en dehors des repas. Ne prenez pas Imprida HCT avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse.

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

### **Si vous avez pris plus d'Imprida HCT que vous n'auriez dû**

Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés d'Imprida HCT, parlez-en immédiatement à votre médecin. Des soins médicaux pourront être nécessaires.

### **Si vous oubliez de prendre Imprida HCT**

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en souvenez et prenez ensuite la dose suivante au moment habituel. Si le moment de votre prochaine prise est proche, prenez simplement le comprimé suivant au moment habituel. **Ne prenez pas** de dose double (deux comprimés en une seule fois) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Imprida HCT**

L'arrêt de votre traitement par Imprida HCT peut entraîner une aggravation de votre maladie. N'arrêtez pas votre traitement sauf avis contraire de votre médecin.

### **Prenez régulièrement ce médicament, même si vous vous sentez bien**

Souvent, les personnes qui souffrent d'hypertension ne remarquent aucun signe de l'affection. Beaucoup de personnes se sentent normales. Il est très important de prendre ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a prescrit pour obtenir les meilleurs résultats et réduire le risque d'effets secondaires. Respectez vos rendez-vous avec votre médecin même si vous vous sentez bien.

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

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

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

Ces effets indésirables peuvent survenir selon certaines fréquences, qui sont définies ci-après :

très fréquent : survient chez plus de 1 utilisateur sur 10

fréquent : survient chez 1 à 10 utilisateurs sur 100

peu fréquent : survient chez 1 à 10 utilisateurs sur 1 000

rare : survient chez 1 à 10 utilisateurs sur 10 000

très rare : survient chez moins de 1 utilisateur sur 10 000

fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

### **Certains effets indésirables peuvent être graves et nécessitent une prise en charge médicale immédiate :**

Vous devez immédiatement consulter votre médecin si vous présentez un des symptômes suivants :

#### *Fréquent*

- sensations vertigineuses
- pression artérielle basse (sensation d'évanouissement, étourdissements, perte de conscience soudaine)

#### *Peu fréquent*

- diminution importante du débit urinaire (diminution de la fonction rénale)

#### *Rare*

- saignement spontané
- battements cardiaques irréguliers
- troubles hépatiques

#### *Très rare*

- réactions allergiques avec des symptômes tels qu'éruption cutanée, démangeaisons
- angioœdème : gonflement du visage ou des lèvres ou de la langue, difficultés à respirer
- écrasement/douleur à la poitrine à type d'écrasement serré qui s'aggrave ou perdure
- faiblesse, bleus, fièvre et infections fréquentes
- raideur

### **Autres effets indésirables possibles d'Imprida HCT :**

#### *Fréquent*

- gêne gastrique après un repas
- fatigue
- gonflement
- taux faible de potassium dans le sang
- maux de tête
- besoins fréquents d'uriner

*Peu fréquent*

- fréquence cardiaque rapide
- vertiges rotatoires
- troubles de la vision
- gêne gastrique
- douleurs thoraciques
- élévation des taux d'azote uréique, de créatinine et d'acide urique dans le sang
- taux élevé de calcium, de graisses ou de sodium dans le sang
- diminution du taux de potassium dans le sang
- mauvaise haleine
- diarrhées
- bouche sèche
- nausées
- vomissements
- douleurs abdominales
- prise de poids
- perte d'appétit
- anomalies du goût
- douleurs dans le dos
- gonflements articulaires
- crampes/faiblesse/douleur musculaires
- douleurs dans les membres
- incapacité à se tenir debout ou à marcher normalement
- faiblesse
- anomalies de la coordination
- sensations vertigineuses en passant en position debout ou après un effort
- manque d'énergie
- troubles du sommeil
- sensations de picotements ou d'engourdissement
- neuropathie
- somnolence
- perte de conscience temporaire subite
- baisse de la tension artérielle en se levant
- impuissance
- toux
- essoufflement
- irritation de la gorge
- transpiration excessive
- démangeaisons
- gonflements, rougeur et douleur le long d'une veine
- rougissement de la peau
- tremblements

*Fréquence indéterminée*

- modification des tests sanguins pour la fonction rénale, augmentation du taux de potassium dans votre sang, faible taux de globules rouges

**Effets indésirables rapportés avec l'amlodipine ou le valsartan ou l'hydrochlorothiazide administrés seuls, mais qui n'ont pas été observés avec Imprida HCT ou bien observés à une fréquence plus élevée :**

Amlodipine

*Fréquent*

- palpitations
- douleurs abdominales
- nausées
- somnolence
- bouffées de chaleur

*Peu fréquent*

- tintements dans les oreilles
- modifications du transit intestinal
- douleurs
- perte de poids
- douleurs articulaires
- tremblements
- changements d'humeur
- troubles de l'émission d'urine
- besoin d'uriner pendant la nuit
- gonflement des seins chez les hommes
- nez qui coule
- perte de cheveux
- éruptions cutanées
- plaques violettes sur la peau
- éruption cutanée
- décoloration de la peau

*Très rare*

- taux faible de globules blancs et de plaquettes dans le sang
- rythme cardiaque irrégulier
- crise cardiaque
- inflammation de la muqueuse de l'estomac ou du pancréas, hypertrophie des gencives, anomalies des tests hépatiques
- affection du foie qui peut être accompagnée d'un jaunissement de la peau et des yeux, ou d'urines foncées
- réaction allergique incluant un gonflement étendu cutané et des difficultés à respirer
- taux élevé de sucre dans le sang
- augmentation de la raideur musculaire
- réaction cutanée avec rougeur et desquamation de la peau, formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche
- éruption cutanée accompagnée de démangeaisons
- inflammation des vaisseaux sanguins

*Fréquence indéterminée*

- raideur des membres et tremblements des mains

## Valsartan

### *Fréquence indéterminée*

- taux de globules rouges anormal
- taux faible de certains types de globules blancs et de plaquettes
- augmentation du taux de potassium dans le sang
- augmentation du taux de créatinine dans le sang
- anomalies des tests hépatiques
- réaction allergique incluant un gonflement étendu cutané et des difficultés à respirer
- douleurs musculaires
- diminution importante du débit urinaire
- démangeaisons
- éruption cutanée
- inflammation des vaisseaux sanguins

## Hydrochlorothiazide

### *Très fréquent*

- taux faible de potassium dans le sang
- augmentation du taux de lipides dans le sang

### *Fréquent*

- taux élevé d'acide urique dans le sang
- taux faible de magnésium dans le sang
- taux faible de sodium dans le sang
- sensations vertigineuses, évanouissements lors du passage de la position assise à debout
- diminution de l'appétit
- nausées et vomissements
- éruption accompagnée de démangeaisons et autres formes d'éruptions
- incapacité à obtenir ou à maintenir une érection

### *Rare*

- taux faible de plaquettes sanguines (parfois accompagné de saignements ou de bleus sous la peau)
- sucre dans les urines
- taux élevé de sucre dans le sang
- aggravation du diabète
- humeur triste (dépression)
- rythme cardiaque irrégulier
- gêne abdominale
- constipation
- affection du foie qui peut être accompagnée d'un jaunissement de la peau et des yeux, ou d'urines foncées (anémie hémolytique)
- augmentation de la sensibilité de la peau au soleil
- plaques violettes sur la peau
- affections des reins

### *Très rare*

- fièvre, maux de gorge ou aphtes buccaux, infections plus fréquentes (manque ou taux faible de globules blancs dans le sang)
- pâleur, fatigue, essoufflement, urines foncées (anémie hémolytique, dégradation anormale des globules rouges dans les vaisseaux sanguins ou dans une autre partie du corps)
- confusion, fatigue, contractions et spasmes musculaires, respiration rapide (alcalose hypochlorémique)
- douleur intense dans le haut de l'abdomen (inflammation du pancréas)
- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficultés à respirer ou à avaler, sensations vertigineuses (réactions d'hypersensibilité)

- difficulté à respirer avec fièvre, toux, respiration sifflante, essoufflement (détresse respiratoire, œdème pulmonaire, pneumonie)
- éruption sur le visage, douleurs articulaires, troubles musculaires, fièvre (lupus érythémateux)
- inflammation des vaisseaux sanguins accompagnée de symptômes tels que éruption, taches violacées à rouges sur la peau, fièvre (vascularite)
- affection cutanée sévère entraînant une éruption, une rougeur de la peau, la formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, une desquamation de la peau, de la fièvre (nécrolyse épidermique toxique)

#### *Fréquence indéterminée*

- faiblesse, hématomes et infections fréquentes (anémie aplasique)
- baisse de la vision ou douleurs dans les yeux dues à une pression oculaire élevée (signes possibles de glaucome aigu à angle fermé)
- essoufflement
- diminution importante du débit urinaire (signes possibles de troubles rénaux ou d'insuffisance rénale)
- maladie sévère de la peau provoquant une éruption cutanée, une rougeur cutanée, la formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, une desquamation de la peau, de la fièvre (érythème polymorphe)
- spasmes musculaires
- fièvre (pyrexie)

**Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.**

## 5. COMMENT CONSERVER IMPRIDA HCT

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

Ne pas utiliser Imprida HCT après la date de péremption mentionnée sur la boîte et la plaquette thermoformée après « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

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

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

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

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### **Que contient Imprida HCT**

- Les substances actives d'Imprida HCT sont l'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), le valsartan et l'hydrochlorothiazide.
- Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg, comprimés pelliculés : Chaque comprimé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 320 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide. Les autres composants sont la cellulose microcristalline ; la crospovidone ; la silice colloïdale anhydre ; le stéarate de magnésium ; l'hypromellose ; le macrogol 4000 ; le talc ; l'oxyde de fer jaune (E172).

### **Qu'est-ce que Imprida HCT et contenu de l'emballage extérieur**

- Les comprimés pelliculés d'Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg sont ovales et de couleur jaune-brun, portant l'inscription « NVR » sur une face et « VFL » sur l'autre face.

Imprida HCT est disponible en boîtes contenant 14, 28, 30, 56, 90, 98 ou 280 comprimés pelliculés, en conditionnements multiples de 280 comprimés (comportant 4 boîtes, contenant chacune 70 comprimés, ou 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés), et en conditionnement hospitalier contenant 56, 98 ou 280 comprimés en plaquettes thermoformées unitaires. Toutes les présentations peuvent ne pas être disponibles dans votre pays.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

### **Fabricant**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Allemagne

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

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **България**

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

### **Magyarország**

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

### **Česká republika**

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

### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2298 3217

### **Danmark**

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

### **Nederland**

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

### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

### **Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Lacer, S.A.  
Tel: +34 93 446 53 00

**France**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est**

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