ANSM - Mis à jour le : 14/08/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS 80 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 80 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient(s) à effet notoire : lactose monohydraté. Chaque comprimé contient 51,950 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé de couleur pêche, ovale, biconvexe (12,5 x 6,4 mm), gravé « VH1 » sur une face et « M » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.

VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS, association à dose fixe, est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le valsartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS est un comprimé pelliculé une fois par jour. Une titration de la dose de chaque composant est recommandée. Dans chaque cas, l'augmentation de la dose d'un composant à la dose immédiatement supérieure doit être surveillée afin de réduire le risque d'hypotension et d'autres effets indésirables.

Lorsque cela est cliniquement approprié, un passage direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le valsartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie, à condition que la séquence de titration recommandée de la dose de chaque composant soit suivie.

La réponse clinique à VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS doit être évaluée après le début du traitement et si la pression artérielle n'est toujours pas contrôlée, la dose peut être augmentée en augmentant l'un des composants jusqu'à une posologie maximale de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS de 320 mg/25 mg.

L'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines.

Chez la plupart des patients, l'effet maximal est observé en l'espace de 4 semaines. Cependant, chez certains patients, un traitement de 4 à 8 semaines peut être nécessaire. Ceci doit être pris en compte lors de la titration de la dose.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (débit de filtration glomérulaire (DFG) ?30 ml/min). Du fait du composant hydrochlorothiazide, VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG 30 ml/min) et d'anurie (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée, sans cholestase, la dose de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg (voir rubrique 4.4). Aucun ajustement de la dose d'hydrochlorothiazide n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. En raison de la présence du valsartan, VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ou de cirrhose biliaire et de cholestase (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Population pédiatrique

VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Mode d'administration

VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS peut être pris pendant ou en dehors des repas et doit être administré avec de l'eau.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives, aux autres produits dérivés des sulfamides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Deuxième et troisième trimestres de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 ml/min), anurie.
- Hypokaliémie réfractaire, hyponatrémie, hypercalcémie et hyperuricémie symptomatique.
- L'association de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] 60 ml/min/1,73 m2) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Toxicité respiratoire aiguë

De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'œdème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS doit être retiré et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide.

Modifications des électrolytes sériques

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

Des cas d'hypokaliémie ont été rapportés pendant le traitement par des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide. Une surveillance fréquente de la kaliémie est recommandée.

L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, a été associée à une hyponatrémie et à une alcalose hypochlorémique. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, augmentent l'excrétion urinaire du magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie. Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion du calcium, ce qui peut provoquer une hypercalcémie.

Comme chez tout patient recevant un traitement diurétique, les taux d'électrolytes sériques doivent être contrôlés régulièrement à des intervalles appropriés.

Déplétion sodée et/ou volumique

Les signes cliniques de déséquilibre hydro-électrolytique doivent être surveillés chez les patients recevant des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide.

Dans de rares cas, une hypotension artérielle symptomatique peut survenir après l'instauration du traitement par VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou volumique sévère (p. ex., chez les patients recevant des doses élevées de diurétiques). Un déficit sodé et/ou volumique doit être corrigé avant le début d'un traitement par VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS.

Patients présentant une insuffisance cardiaque chronique sévère ou d'autres pathologies accompagnées d'une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone

Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (p. ex., patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive grave), le traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine a été associé à une oligurie et/ou une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. L'évaluation des patients atteints de troubles cardiaques ou en post-infarctus du myocarde doit toujours comprendre une évaluation de la fonction rénale. L'utilisation de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique sévère n'a pas été établie.

Cependant, du fait de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, il ne peut pas être exclu que l'utilisation de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS puisse également être associée à une altération de la fonction rénale. VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE

VIATRIS ne doit pas être administré chez ces patients.

Sténose de l'artère rénale

VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension chez les patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère sur rein unique, compte tenu de l'augmentation possible de l'urée sanguine et de la créatinine sérique chez ces patients.

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne doivent pas être traités par VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS car leur système rénine-angiotensine n'est pas activé.

Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie obstructive hypertrophique

Comme avec tous les autres vasodilatateurs, des précautions particulières devront être prises chez les patients présentant une sténose aortique ou mitrale ou une cardiomyopathie obstructive hypertrophique (CMOH).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale dont la clairance de la créatinine est ?30 ml/min (voir rubrique 4.2). Il est recommandé de surveiller régulièrement la kaliémie, la créatininémie et le taux d'acide urique en cas d'administration de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS chez des patients présentant une insuffisance rénale.

Transplantation rénale

Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

Insuffisance hépatique

VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase (voir rubriques 4.2 et 5.2). Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec précaution chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique ou une maladie évolutive du foie car des altérations mineures de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent déclencher un coma hépatique.

Antécédents d’angiœdème

Des angiœdèmes, y compris un gonflement du larynx et de la glotte, entraînant une obstruction des voies aériennes et/ou un gonflement du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue ont été rapportés chez des patients traités par le valsartan.

Certains de ces patients ont eu des antécédents d’angiœdème avec d’autres médicaments, y compris les inhibiteurs de l’enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS doit être immédiatement interrompu chez les patients qui développent des angiœdèmes et VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS ne doit pas être ré-administré (voir rubrique 4.8).

Angiœdème intestinal

Des angiœdèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l’angiotensine II [y compris le valsartan] (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l’arrêt des antagonistes des récepteurs de l’angiotensine II. Si un angiœdème intestinal est diagnostiqué, VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu’à disparition complète des symptômes.

Cancer de la peau non mélanome

Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'HCTZ pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'HCTZ doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles, telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate, devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'HCTZ peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

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 hypoglycémiants oraux chez les patients diabétiques.

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion de calcium urinaire et entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Une hypercalcémie sévère peut être le signe d'une hyperparathyroïdie sous-jacente. 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 pendant le traitement. Si la réintroduction du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Grossesse

Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARAII) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. À moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité 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).

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.

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, a été associé à une réaction idiosyncrasique conduisant à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, 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 quelques semaines 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 intra-oculaire 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.

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

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren, n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

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

L'association de l'aliskiren et de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] 60 ml/min/1,73 m^2) (voir rubrique 4.3).

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

Interactions liées à la fois au valsartan et à l'hydrochlorothiazide

Associations déconseillées

+ Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été rapportées lors de l'administration concomitante d'IEC, d'ARA II ou de thiazide, notamment d'hydrochlorothiazide. Les thiazides diminuant la clairance rénale du lithium, le risque de toxicité au lithium est susceptible d'augmenter en cas de traitement par VALSARTAN/ HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS. Si cette association est nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Autres antihypertenseurs

VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS peut majorer les effets des autres agents ayant des effets antihypertenseurs (par exemple, guanéthidine, méthyldopa, vasodilatateurs, IEC, ARA II, bêta-bloquants, inhibiteurs calciques, inhibiteurs directs de la rénine [IDR]).

+ Amines pressives (par exemple, noradrénaline, adrénaline)

Diminution possible de la réponse aux amines pressives. La pertinence clinique de cet effet est incertaine et n'est pas suffisante pour exclure leur utilisation.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'acide acétylsalicylique à plus de 3 g/jour) et les AINS non sélectifs

En cas d'administration concomitante, les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des antagonistes de l'angiotensine II et de l'hydrochlorothiazide. De plus, la co-administration de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS et d'AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et une augmentation de la kaliémie. Par conséquent, il convient de surveiller la fonction rénale en début de traitement et de maintenir un état d'hydratation approprié du patient.

Interactions liées au valsartan

+ Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec les IECA, les ARA II ou l'aliskiren

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

Associations déconseillées

+ Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts du sel contenant du potassium et autres substances pouvant augmenter les taux de potassium

Une surveillance des concentrations plasmatiques de potassium est recommandée en cas d'association jugée nécessaire de valsartan avec un médicament agissant sur les taux de potassium.

+ Transporteurs

Les résultats d'une étude *in vitro* ont montré que le valsartan est un substrat du transporteur hépatique d'influx OATP1B1/OATP1B3 et du transporteur hépatique d'efflux MRP2. La pertinence clinique de ces résultats est inconnue. L'administration concomitante d'inhibiteurs du transporteur d'influx (p. ex., rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (p. ex., ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique du valsartan. Une attention particulière doit être portée lors de l'initiation ou en fin de traitement concomitant avec ce type de médicaments.

+ Absence d'interaction

Dans les études d'interaction médicamenteuse avec valsartan, aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre le valsartan et l'une des substances suivantes : cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide.

La digoxine et l'indométhacine pourraient interagir avec le composant hydrochlorothiazide de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS (voir rubrique Interactions liées à l'hydrochlorothiazide).

Interactions liées à l'hydrochlorothiazide

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Médicaments affectant le taux de potassium sérique

L'effet hypokaliémant de l'hydrochlorothiazide peut être augmenté en cas d'association avec des diurétiques kaliurétiques, corticoïdes, laxatifs, ACTH, amphotéricine, carbénoxolone, pénicilline G, acide salicylique et dérivés.

Une surveillance de la kaliémie est recommandée si ces médicaments doivent être prescrits avec l'association valsartan-hydrochlorothiazide (voir rubrique 4.4).

+ Médicaments qui pourraient induire des torsades de pointe

- Anti-arythmiques de classe Ia (par exemple, quinidine, hydroquinidine, disopyramide)
- Anti-arythmiques de classe III (par exemple, amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide)
- Certains neuroleptiques (par exemple, thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol)
- Autres (par exemple, bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine i.v., halofantrine, kétansérine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfénadine, vincamine i.v.)

Du fait du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide devrait être administré avec précaution en association avec des médicaments qui pourraient entraîner des torsades de pointe, en particulier les anti-arythmiques de classe Ia et classe III et certains antipsychotiques.

+ Médicaments affectant la natrémie

L’hyponatrémie liée à la prise de diurétiques peut être aggravée par l’administration concomitante de médicaments tels que les antidépresseurs, antipsychotiques, anti-épileptiques, etc. Une prudence s’impose en cas d’administration prolongée de ce type de médicaments.

+ Digitaliques

Des effets indésirables d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie induites par les thiazidiques peuvent survenir et favoriser l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques (voir rubrique 4.4).

+ Sels de calcium et vitamine D

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 avec des sels de calcium peut entraîner une hypercalcémie chez les patients présentant une prédisposition à l’hypercalcémie (p. ex., hyperparathyroïdie, cancer ou pathologies induites par la vitamine D) en augmentant la réabsorption tubulaire de calcium.

+ Antidiabétiques (agents oraux et insuline)

Les diurétiques thiazidiques peuvent affecter la tolérance au glucose. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie du médicament antidiabétique.

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.

+ Bêta-bloquants et diazoxide

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.

+ Médicaments antigoutteux (probénécide, sulfinpyrazone et allopurinol)

Il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments uricosuriques car l'hydrochlorothiazide peut augmenter le taux sérique d'acide urique. Une augmentation de la dose de probénécide ou de sulfinpyrazone 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.

+ Anticholinergiques (par exemple, atropine, bipéridène) et autres médicaments affectant la motilité gastrique

Les agents anticholinergiques 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. À l'inverse, il est prévu que les substances procinétiques telles que le cisapride peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.

+ Amantadine

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent majorer le risque d'effets indésirables de l'amantadine.

+ Résines échangeuses d'ions

L'absorption des diurétiques thiazidiques, y compris 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.

+ Agents cytotoxiques (par exemple, cyclophosamide, méthotrexate)

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.

+ Myorelaxants non dépolarisants (par exemple, tubocurarine)

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, potentialisent l'action des relaxants musculaires tels que les dérivés du curare.

+ Ciclosporine

Le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutte peut être majoré en cas d'administration concomitante avec la ciclosporine.

+ Alcool, barbituriques ou narcotiques

L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques avec des substances qui ont également un effet hypotenseur (p. ex., par réduction de l'activité du système nerveux central sympathique ou par effet vasodilatateur direct) peut potentialiser une hypotension orthostatique.

+ Méthyldopa

Des cas isolés d'anémie hémolytique ont été rapportés chez des patients recevant de façon concomitante de la méthyldopa et de l'hydrochlorothiazide.

+ Carbamazépine

Les patients recevant de façon concomitante de l'hydrochlorothiazide et de la carbamazépine peuvent développer une hyponatrémie. Ces patients doivent donc être avertis de la possibilité de réactions d'hyponatrémie et être surveillés en conséquence.

+ Produits de contraste iodés

En cas de déshydratation induite par les diurétiques, il existe un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, en particulier en cas d'administration de doses élevées d'un produit de contraste iodé. Les patients doivent être réhydratés avant l'administration.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Valsartan

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de tératogénicité après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue.

Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant le risque lié à l'utilisation des inhibiteurs des récepteurs à l'angiotensine II (ARAII), cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe de médicaments. À moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité 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 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition aux ARAII à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire 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, et particulièrement pendant le 1er trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2e et 3e trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombocytopénie.

Allaitement

Aucune information n'est disponible sur l'utilisation de valsartan au cours de l'allaitement.

L'hydrochlorothiazide passe dans le lait maternel.

L'utilisation de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS pendant l'allaitement est déconseillée. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité mieux établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

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

Les effets de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, en raison du risque occasionnel de sensation vertigineuse et de fatigue.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques et les anomalies biologiques survenant plus fréquemment avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide qu'avec le placebo et les cas individuels rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation sont présentés ci-dessous par classe de système d'organe. Des effets indésirables connus pour survenir avec chaque composant administré seul, mais qui n'ont pas été observés dans les études cliniques, peuvent survenir au cours du traitement par valsartan/hydrochlorothiazide.

Les événements indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (?1/10) ; fréquent (?1/100 à 1/10) ; peu fréquent (?1/1 000 à 1/100) ; rare (?1/10 000 à 1/1 000) ; très rare (1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Fréquence des effets indésirables avec valsartan/hydrochlorothiazide

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Déshydratation
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Paresthésies
Très rare	Sensations vertigineuses
Fréquence Indéterminée	Syncope
Affections oculaires	
Peu fréquent	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux
Fréquence Indéterminée	Œdème pulmonaire non cardiogénique
Affections gastro-intestinales	
Très rare	Diarrhées
Affections musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	
Peu fréquent	Myalgies
Très rare	Arthralgies
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence Indéterminée	Fonction rénale altérée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fatigue
Investigations	
Fréquence Indéterminée	Élévation du taux sérique d'acide urique, élévation de la bilirubinémie et de la créatininémie, hypokaliémie, hyponatrémie, élévation de l'urée sanguine, neutropénie

Informations supplémentaires sur chaque composant

Les effets indésirables rapportés antérieurement avec un des composants peuvent être des effets indésirables potentiels de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS également, même s'ils n'ont pas été observés dans les études cliniques ou dans la période suivant la mise

sur le marché.

Tableau 2. Fréquence des effets indésirables avec valsartan

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence Indéterminée	Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence Indéterminée	Autres réactions d'hypersensibilité/allergies, y compris maladie sérique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence Indéterminée	Augmentation du potassium sérique, hyponatrémie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Affections vasculaires	
Fréquence Indéterminée	Vascularite
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Douleurs abdominales
Très rare	Angiœdème intestinal
Affections hépatobiliaires	
Fréquence Indéterminée	Élévation des valeurs de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence Indéterminée	Angiœdème, éruption cutanée, dermatite bulleuse, prurit
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence Indéterminée	Insuffisance rénale

Tableau 3. Fréquence des effets indésirables avec hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est largement prescrite depuis de nombreuses années, souvent à des doses supérieures à celles administrées avec VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS. Les effets indésirables ci-dessous ont été rapportés chez des patients traités par des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, en monothérapie :

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	
Fréquence indéterminée	Cancer de la peau non mélanome (carcinom basocellulaire et carcinome épidermoïde)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Thrombocytopénie, parfois accompagnée de
Très rare	Agranulocytose, leucopénie, anémie hémolyti aplasie médullaire
Fréquence Indéterminée	Anémie aplasique

Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypokaliémie, augmentation des lipides dans (en particulier à dose élevée)
Fréquent	Hyponatrémie, hypomagnésémie, hyperuricé
Rare	Hypercalcémie, hyperglycémie, glycosurie et aggravation du diabète
Très rare	Alcalose hypochlorémique
Affections psychiatriques	
Rare	Dépression, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Rare	Céphalée, étourdissements, paresthésie
Affections oculaires	
Rare	Troubles visuels
Fréquence Indéterminée	Epanchement choroïdien, glaucome aigu à an fermé
Affections cardiaques	
Rare	Arythmies cardiaques
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Détresse respiratoire, incluant pneumopathie œdème pulmonaire. Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SD rubrique 4.4).
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Perte d'appétit, nausées et vomissements bé
Rare	Constipation, gêne gastro-intestinale, diarrhé
Très rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Cholestase intrahépatique ou ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Urticaire et autres formes d'éruptions
Rare	Photosensibilisation
Très rare	Vascularite nécrosante et syndrome de Lyell, de type lupus érythémateux cutané, réactivati lupus érythémateux cutané
Fréquence Indéterminée	Érythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence Indéterminée	Spasmes musculaires

Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence Indéterminée	Dysfonction rénale, insuffisance rénale aiguë
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Impuissance
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence Indéterminée	Pyrexie, asthénie

Description de certains effets indésirables

Cancer de la peau non mélanome : D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Symptômes

Le surdosage avec valsartan peut se manifester par une hypotension importante pouvant aller jusqu'à une diminution du niveau de conscience, un collapsus cardio-vasculaire et/ou un état de choc. De plus, les signes et symptômes suivants peuvent survenir du fait du surdosage du composant hydrochlorothiazide : nausées, somnolence, hypovolémie et déséquilibres électrolytiques accompagnés d'arythmies cardiaques et de spasmes musculaires.

Traitement

Les mesures thérapeutiques dépendent du moment de l'ingestion et du type et de la sévérité des symptômes, la stabilisation de l'état circulatoire est d'importance primordiale. En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position couchée et une supplémentation hydrosodée doit être administrée rapidement. Le valsartan ne peut pas être éliminé par hémodialyse en raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, tandis que l'hydrochlorothiazide est dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques, valsartan et diurétiques, code ATC : C09DA03.

Valsartan/hydrochlorothiazide

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par l'hydrochlorothiazide 12,5 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg

(14,9/11,3 mmHg) par rapport à l'hydrochlorothiazide 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) et à l'hydrochlorothiazide 25 mg (6,8/5,7 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique 90 mmHg ou réduction ?10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (60 %) qu'avec l'hydrochlorothiazide 12,5 mg (25 %) et l'hydrochlorothiazide 25 mg (27 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par le valsartan 80 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) par rapport au valsartan 80 mg (3,9/5,1 mmHg) et au valsartan 160 mg (6,5/6,2 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique 90 mmHg ou réduction ?10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (51 %) qu'avec le valsartan 80 mg (36 %) et le valsartan 160 mg (37 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre placebo à plan factoriel menée pour comparer différents dosages de l'association valsartan/hydrochlorothiazide par rapport à chacun des composants individuels, des réductions moyennes significativement plus importantes de la PA systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) par rapport au placebo (1,9/4,1 mmHg) et à l'hydrochlorothiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) et au valsartan 80 mg (8,8/8,6 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique 90 mmHg ou réduction ?10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (64 %) qu'avec le placebo (29 %) et l'hydrochlorothiazide (41 %).

Des diminutions dose-dépendantes de la kaliémie ont été observées dans les études cliniques contrôlées menées avec le valsartan plus hydrochlorothiazide. Les réductions de la kaliémie ont été plus fréquentes chez les patients recevant 25 mg d'hydrochlorothiazide que chez ceux qui recevaient la dose de 12,5 mg. Dans les études cliniques contrôlées menées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide, l'effet hypokaliémant de l'hydrochlorothiazide a été atténué par l'effet d'épargne potassique du valsartan.

Les effets bénéfiques du valsartan en association avec l'hydrochlorothiazide sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires sont actuellement inconnus.

Des études épidémiologiques ont montré qu'un traitement au long cours par l'hydrochlorothiazide réduit le risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaires.

Valsartan

Mécanisme d’action

Le valsartan, en administration orale, est un antagoniste puissant et spécifique du récepteur de l'angiotensine II. Il agit de manière sélective sur le sous-type de récepteur AT_1, responsable des effets connus de l'angiotensine II. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'angiotensine II secondaire au blocage du récepteur AT_1 par le valsartan pourrait stimuler le récepteur AT_2 non bloqué, ce qui semble compenser l'effet du récepteur AT_1.

Aucune activité agoniste partielle sur le récepteur AT_1 n'a été mise en évidence pour le valsartan dont l'affinité pour le récepteur AT_1 est beaucoup plus forte (environ 20 000 fois) que pour le récepteur AT. Le valsartan ne se lie à aucun autre récepteur hormonal et ne bloque aucun canal ionique dont l'importance pour la régulation cardiovasculaire soit connue.$_2$

Effets pharmacodynamiques

Le valsartan n'a pas d'action inhibitrice sur l'ECA (également appelée kinase II) qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II et qui dégrade la bradykinine. Les antagonistes de l'angiotensine II ne devraient pas provoquer de toux, dans la mesure où ils n'agissent pas sur l'enzyme de conversion et ne potentialisent pas l'action de la bradykinine ou de la substance P. Les études cliniques comparant le valsartan et un inhibiteur de l'ECA ont montré que l'incidence d'une toux sèche était significativement plus faible (p 0,05) sous valsartan que sous inhibiteur de l'ECA (2,6 % contre 7,9 % respectivement). Au cours d'une étude clinique incluant des patients ayant des antécédents de toux sèche sous inhibiteur de l'ECA, cette toux est apparue chez 19,5 % des sujets sous valsartan et chez 19,0 % de ceux sous diurétique thiazidique contre 68,5 % de ceux sous inhibiteur de l'ECA (p 0,05).

Efficacité et sécurité clinique

L'administration de valsartan à des patients hypertendus diminue la pression artérielle sans toutefois influencer la fréquence cardiaque. Chez la plupart des patients, l'effet antihypertenseur se manifeste dans les 2 heures après administration d'une dose orale unique, la réduction maximale de la pression artérielle étant obtenue dans les 4 à 6 heures. L'effet antihypertenseur persiste pendant 24 heures suivant la prise. Lors de l'administration répétée, la réduction maximale de la pression artérielle avec toute dose est généralement obtenue en 2 à 4 semaines et se maintient lors du traitement à long terme. L'association à de l'hydrochlorothiazide permet d'obtenir une réduction supplémentaire significative de la pression artérielle.

L'interruption subite du traitement avec valsartan n'a pas été associée à un rebond de l'hypertension ou à d'autres événements cliniques indésirables.

Il a été montré que le valsartan diminuait l'excrétion urinaire d'albumine chez les patients hypertendus diabétiques de type 2 ayant une microalbuminurie. L'étude MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) évaluait la diminution de l'excrétion urinaire d'albumine (EUA) sous un traitement par valsartan (80 à 160 mg une fois par jour) en comparaison à l'amlodipine (5 à 10 mg une fois par jour), chez 332 patients diabétiques de type 2 (âge moyen : 58 ans ; 265 hommes) présentant une microalbuminurie (valsartan : 58 µg/min ; amlodipine : 55,4 µg/min), hypertendus ou non, avec une fonction rénale préservée (créatininémie 120 µmol/l). À 24 semaines, l'EUA était abaissée (p 0,001) de 42 % (-24,2 µg/min ; IC 95 % : -40,4 à -19,1) pour le valsartan et d'environ 3 % (-1,7 µg/min ; IC 95 % : -5,6 à 14,9) pour l'amlodipine en dépit d'une baisse de pression artérielle similaire dans les deux groupes. L'étude DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) a examiné plus en détail l'efficacité du valsartan sur la réduction de l'EUA chez 391 patients hypertendus (PA = 150/88 mmHg) diabétiques de type 2, albuminuriques (moyenne = 102 µg/min ; 20-700 µg/min) et dont la fonction rénale était préservée (créatininémie moyenne = 80 µmol/l). Les patients ont été randomisés pour recevoir l'une des 3 doses de valsartan (160, 320 ou 640 mg une fois par jour) et ont été traités pendant 30 semaines. L'objectif de cette étude était de déterminer la dose optimale de valsartan afin de réduire l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2. À 30 semaines, le pourcentage de variation de l'EUA était significativement réduit de 36 % par rapport à l'inclusion sous valsartan 160 mg (IC à 95 % : 22 à 47 %), et de 44 % sous valsartan 320 mg (IC à 95 % : 31 à 54 %). Il a été conclu que 160 à 320 mg de valsartan entraînaient des réductions cliniquement pertinentes de l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2.

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

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

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

En comparaison à une monothérapie, ces études n’ont pas mis en évidence d’effet bénéfique significatif sur l’évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu’il a été observé une augmentation du risque d’hyperkaliémie, d’insuffisance rénale aiguë et/ou d’hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

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

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

Les décès d’origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l’hyperkaliémie, l’hypotension et l’insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Hydrochlorothiazide

Mécanisme d’action

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^+Cl^-, peut-être par compétition pour le site Cl^-, ce qui affecte ainsi les mécanismes de réabsorption des électrolytes : directement en augmentant l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités sensiblement égales et indirectement en réduisant le volume plasmatique par cette action diurétique, avec, par conséquent, une augmentation de l'activité rénine plasmatique , de la sécrétion d'aldostérone et de la perte de potassium urinaire et une diminution du potassium sérique. L'angiotensine II étant responsable du lien rénine-aldostérone, la diminution de la kaliémie est moins prononcée en cas de co-administration de valsartan que celle qui est observée avec l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

Efficacité et sécurité clinique

Cancer de la peau non mélanome : D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l’HCTZ et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d’HCTZ (dose cumulative ? 50 000 mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95 % : 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95 % : 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l’HCTZ : 633 cas de cancer des lèvres

ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95 % : 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Valsartan/hydrochlorothiazide

La disponibilité systémique de l'hydrochlorothiazide est diminuée d'environ 30 % en cas de co-administration avec le valsartan. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide ne modifie pas significativement la cinétique du valsartan. Cette interaction observée n'a pas d'effet sur l'administration du valsartan et de l'hydrochlorothiazide en association, puisque les études cliniques contrôlées ont montré un effet antihypertenseur net, supérieur à celui obtenu avec une des deux substances actives administrées en monothérapie ou avec le placebo.

Valsartan

Absorption

Après administration orale de valsartan seul, les pics de concentration plasmatique de valsartan sont atteints après 2 à 4 heures. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 %. Les concentrations sanguines de valsartan (mesurées par l'ASC) et les pics plasmatiques (C_{max}) diminuent respectivement d'environ 40 % et 50 % si le valsartan est administré au cours d'un repas, mais les taux plasmatiques sont similaires 8 heures après la prise, que le patient ait été à jeun ou non. Toutefois, cette réduction de l'ASC n'est pas associée à une diminution cliniquement significative de l'effet thérapeutique, c'est pourquoi le valsartan peut être pris pendant 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 qu'il n'y a pas de distribution importante du valsartan 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 n'est pas largement biotransformé puisque seuls 20 % de la dose sont retrouvés sous forme de métabolites. De faibles concentrations plasmatiques d'un métabolite hydroxy ont été retrouvées (moins de 10 % de l'ASC du valsartan). Ce métabolite est inactif sur le plan pharmacologique.

Élimination

Le valsartan se caractérise par une décroissance cinétique multi-exponentielle ($t_{1/2?}$ 1 h et $t_{1/2ß}$ d'environ 9 heures). L'excrétion du valsartan se fait principalement dans les fèces (environ 83 % de la dose) mais également 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 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 absorbée 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.

Élimination

L'hydrochlorothiazide est majoritairement excrétée sous forme inchangée. L'hydrochlorothiazide est éliminée 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.

Populations particulières

Patients âgés

Chez certaines personnes âgées, une exposition systémique au valsartan légèrement plus élevée que chez des sujets jeunes a été constatée, 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.

Insuffisance rénale

À la posologie recommandée de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 30 et 70 ml/min.

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG 30 ml/ml) et chez les patients sous dialyse. Le valsartan est fortement lié aux protéines plasmatiques et il ne peut pas être éliminé par dialyse, tandis que l'hydrochlorothiazide est dialysable.

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 a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. L'hydrochlorothiazide est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

La clairance rénale de l'hydrochlorothiazide implique une filtration passive et une sécrétion active dans les tubules rénaux. Comme il peut être attendu pour un composé éliminé presque exclusivement par voie rénale, la fonction rénale a un effet notable sur la cinétique de l'hydrochlorothiazide (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

Dans une étude pharmacocinétique menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (n=6) à modérée (n=5), l'exposition au valsartan a été multipliée par 2 environ par rapport à des volontaires sains (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du valsartan chez les patients atteints de dysfonctionnement hépatique sévère (voir rubrique 4.3). La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas significativement modifiée en cas d'hépatopathie.

5.3. Données de sécurité préclinique

La toxicité potentielle de l'association valsartan/hydrochlorothiazide après administration orale a été étudiée chez le rat et le ouistiti dans des études durant jusqu'à six mois. Il n'a pas été observé de données excluant l'utilisation de doses thérapeutiques chez l'Homme.

Il est très probable que les modifications produites par l'association dans les études de toxicité chronique ont été causées par le composant valsartan. L'organe cible des toxicités a été le rein, la réaction étant plus prononcée chez le ouistiti que chez le rat. L'association a provoqué des lésions rénales (néphropathie avec basophilie tubulaire, augmentation de l'urémie, de la créatininémie et de la kaliémie, augmentation du volume mictionnel et des électrolytes urinaires à partir de 30 mg/kg/jour de valsartan + 9 mg/kg/jour d'hydrochlorothiazide chez le rat et de 10 mg/kg/jour + 3 mg/kg/jour chez le ouistiti, probablement du fait d'une altération de l'hémodynamique rénale. Chez le rat, ces doses représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m^2. Chez le ouistiti, elles représentent respectivement 0,3 et 1,2 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m^2 (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour de valsartan en association avec 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide chez un patient de 60 kg).

L'administration de doses élevées de l'association valsartan/hydrochlorothiazide a entraîné une diminution des indices érythrocytaires (numération érythrocytaire, hémoglobine, hématocrite, à partir des doses de 100+31 mg/kg/jour chez le rat et 30+9 mg/kg/jour chez le ouistiti). Chez le rat, ces doses représentent respectivement 3,0 et 12 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m^2. Chez le ouistiti, elles représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m^2 (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour de valsartan en association avec 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide chez un patient de 60 kg).

Des lésions de la muqueuse gastrique ont été observées chez le ouistiti (à partir de 30+9 mg/kg/jour). Dans le rein, l'association a également provoqué une hyperplasie des artérioles afférentes (à la dose de 600+188 mg/kg/jour chez le rat et à partir de 30+9 mg/kg/jour chez le ouistiti). Chez le ouistiti, ces doses représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m^2 . Chez le rat, elles représentent respectivement 18 et 73 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m^2 (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour de valsartan en association avec 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide chez un patient de 60 kg).

Les effets mentionnés ci-dessus semblent être dus aux effets pharmacologiques du valsartan à doses élevées (blocage de l'inhibition par l'angiotensine II de la libération de rénine, avec stimulation des cellules productrices de rénine) et ils surviennent également avec les inhibiteurs de l’ECA. Ces données ne semblent pas pertinentes en cas d'administration de doses thérapeutiques de valsartan chez l'Homme.

Il n'a pas été mené d'études de mutagénicité, cassures chromosomiques ou cancérogenèse avec l'association valsartan-hydrochlorothiazide car il n'a pas été mis en évidence d'interactions

entre les deux substances. Cependant, ces études ont été conduites séparément avec le valsartan et l'hydrochlorothiazide et elles n'ont pas révélé de signes de mutagénicité, cassures chromosomiques ou cancérogenèse.

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 développement (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 recommandée chez l'Homme sur la base de mg/m^2 (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Des résultats comparables ont été observés avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide chez le rat et le lapin. Les études de développement embryo-fœtal (segment II) menées avec le valsartan/hydrochlorothiazide chez le rat et le lapin n'ont pas révélé de tératogénicité, mais une fœtotoxicité associée à la toxicité maternelle a été observée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

Silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium/laurilsulfate de sodium, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, lactose monohydraté, crospovidone, povidone, stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol, talc, vanilline, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Flacon : 3 ans.

Après première ouverture du flacon : 100 jours, conserver le flacon soigneusement fermé.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

56, 98, 100, 200, 250 ou 500 comprimés en flacon (PEHD), avec un bouchon à vis (PP).

7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 ou 98 comprimés sous plaquettes formées à froid (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

Conditionnement multiple contenant 98 comprimés (2 boîtes de 49 comprimés).

28 comprimés sous plaquettes formées à froid (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium) (avec indication des jours).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

VIATRIS SANTE
1, RUE DE TURIN
69007 LYON

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

- 34009 266 025 5 0 : 7 comprimés sous plaquettes formées à froid (OPA/Aluminium/PVC/ Aluminium)
- 34009 266 026 1 1 : 10 comprimés sous plaquettes formées à froid (OPA/Aluminium/PVC/ Aluminium)
- 34009 266 027 8 9 : 14 comprimés sous plaquettes formées à froid (OPA/Aluminium/PVC/ Aluminium)
- 34009 266 028 4 0 : 28 comprimés sous plaquettes formées à froid (OPA/Aluminium/PVC/ Aluminium)
- 34009 266 029 0 1 : 30 comprimés sous plaquettes formées à froid (OPA/Aluminium/PVC/ Aluminium)
- 34009 266 030 9 0 : 56 comprimés sous plaquettes formées à froid (OPA/Aluminium/PVC/ Aluminium)
- 34009 266 031 5 1 : 60 comprimés sous plaquettes formées à froid (OPA/Aluminium/PVC/ Aluminium)
- 34009 266 032 1 2 : 84 comprimés sous plaquettes formées à froid (OPA/Aluminium/PVC/ Aluminium)
- 34009 266 033 8 0 : 90 comprimés sous plaquettes formées à froid (OPA/Aluminium/PVC/ Aluminium)
- 34009 266 035 0 2 : 28 comprimés sous plaquettes formées à froid (OPA/Aluminium/PVC/ Aluminium) en conditionnement calendaire
- 34009 583 205 3 8 : 98 comprimés sous plaquettes formées à froid (OPA/Aluminium/PVC/ Aluminium)
- 34009 300 188 7 3 : 56 comprimés en flacon (PEHD)
- 34009 583 207 6 7 : 98 comprimés en flacon (PEHD)

- 34009 583 208 2 8 : 100 comprimés en flacon (PEHD)
- 34009 583 209 9 6 : 200 comprimés en flacon (PEHD)
- 34009 583 210 7 8 : 250 comprimés en flacon (PEHD)
- 34009 583 211 3 9 : 500 comprimés en flacon (PEHD)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I