ANSM - Mis à jour le : 01/04/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/25 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Valsartan..... 160 mg
Hydrochlorothiazide..... 25 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé rond pelliculé brun gravé « 93 » sur une face et « 7430 » sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/25 mg est d'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 TEVA 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 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 TEVA est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG 30 mL/min) et les patients présentant une 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 de l'hydrochlorothiazide n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. En raison de la présence du valsartan, VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ou présentant une cirrhose biliaire et une cholestase (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le patient âgé.

Population pédiatrique

VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 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 TEVA 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.

- Association de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA à des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG 60 mL/min/1,73 m^2) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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.

Patients présentant une 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 TEVA chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou volumique sévère (par 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 TEVA.

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 (par ex., patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère), le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) a été associé à une oligurie et/ou une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou à la mort. L'évaluation des patients souffrant d'insuffisance cardiaque ou après un infarctus du myocarde doit toujours inclure l'évaluation de la fonction rénale. L'utilisation de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 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 TEVA puisse également être associée à une altération de la fonction rénale. VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA ne doit pas être administré chez ces patients.

Sténose de l’artère rénale

VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 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 rénale 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 TEVA 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 TEVA chez des patients présentant une insuffisance rénale.

Transplantation rénale

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

Insuffisance hépatique

VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 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 utilisés avec prudence chez les patients atteints d’insuffisance hépatique ou présentant une maladie hépatique progressive car des modifications mineures de l’équilibre hydro-électrolytique peuvent déclencher un coma hépatique.

Antécédents d’angiœdèmes

Un angiœdème, incluant 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 a été rapporté chez des patients traités par valsartan ; certains de ces patients avaient précédemment présenté un angiœdème avec d’autres médicaments incluant des IEC.
VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA doit immédiatement être arrêté chez les patients qui développent un angiœdème et VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA ne doit pas être réadministré (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 doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

Lupus érythémateux disséminé

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. 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 de l'angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARA II 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 ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Général

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

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

L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, a été associé à une réaction idiosyncratique 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'instauration du médicament. En l'absence de

traitement, le glaucome aigu à angle fermé peut provoquer une perte de vision permanente.

Le traitement initial est d'interrompre l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut être nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de développement d'un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure des antécédents d'allergie au sulfonamide ou à la pénicilline.

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

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (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.

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, doivent 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).

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 TEVA 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.

Excipient

Sodium

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 hydrochlorothiazide

Association déconseillée

Lithium

Des augmentations réversibles de la concentration en lithium sérique et de sa toxicité ont été signalées lors de l'administration concomitante de lithium et d'IEC, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou de thiazides, y compris l'hydrochlorothiazide. La clairance rénale du lithium étant réduite par les thiazides, on peut penser que le risque de toxicité du lithium sera encore augmenté par l'administration de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA. Si cette association s'avère nécessaire, il est recommandé de surveiller attentivement les taux sériques de lithium.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Autres antihypertenseurs

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

Amines pressives (par ex., noradrénaline, adrénaline)

Diminution possible de la réponse aux amines pressives. La signification clinique de cet effet est incertaine et insuffisante 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 TEVA 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 ARA II, les IEC 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, 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 données *in vitro* indiquent que le valsartan est un substrat du transporteur d'absorption hépatique OATP1B1/OATP1B3 et du transporteur d'efflux hépatique MRP2. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue. La co-administration d'inhibiteurs du transporteur d'absorption (par ex., rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (par ex., ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique au valsartan. Il est nécessaire de prendre les mesures appropriées lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement concomitant avec de tels médicaments.

Absence d'interaction

Dans les études d'interaction médicamenteuse avec le 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'indométacine pourraient interagir avec le composant hydrochlorothiazide de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA (voir interactions liées à l'hydrochlorothiazide).

Interactions liées à l'hydrochlorothiazide

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Médicaments agissant sur le taux de potassium sérique

L'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide peut être augmenté par l'administration concomitante des diurétiques kaliurétiques, corticoïdes, laxatifs, ACTH, amphotéricine, carbénoxolone, pénicilline G, acide salicylique et ses 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

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 avec des antiarythmiques de classe Ia et des antiarythmiques de classe III et certains antipsychotiques.

Médicaments agissant sur la natrémie

L'effet hyponatrémiant des diurétiques peut être accentué par l'utilisation concomitante de médicaments tels que les antidépresseurs, les antipsychotiques, les antiépileptiques, etc. La prudence est recommandée si ces médicaments doivent être administrés au long cours.

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 des diurétiques thiazidiques avec des sels de calcium peut induire une hypercalcémie chez les patients prédisposés à l'hypercalcémie (par ex., l'hyperparathyroïdie, les maladies cancéreuses ou liées à la vitamine D) par augmentation de la réabsorption tubulaire du 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 anti-goutteux (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 et autres médicaments affectant la motilité gastrique

Les agents anticholinergiques (par 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, les médicaments prokinétiques, tels que le cisapride pourraient 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, l'échelonnement des prises de l'hydrochlorothiazide et de la résine, de façon à ce que l'hydrochlorothiazide soit administré au moins 4 h avant ou 4-6 h après l'administration de résines, pourrait minimiser cette interaction.

Agents cytotoxiques

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques (par ex. cyclophosphamide, méthotrexate) et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.

Myorelaxants non dépolarisants (par ex. tubocurarine)

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, potentialisent l'action des myorelaxants comme 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 des diurétiques thiazidiques avec des substances qui ont un effet hypotenseur (par ex., par réduction de l'activité du système nerveux central sympathique ou par effet vasodilatateur direct) peut potentialiser l'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.

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 (ARA II) est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC lors du 1er trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques contrôlées disponibles concernant l'utilisation des inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) au 1er trimestre de la grossesse. Cependant, un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARA II 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 ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARA II 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 aussi rubrique 5.3).

En cas d'exposition 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 nourrissons de mère traitée par ARA II doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir aussi 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 trimestre de la grossesse peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, déséquilibres électrolytiques et thrombopénie.

Allaitement

Aucune information n'est disponible sur l'utilisation de valsartan au cours de l'allaitement. L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, l'utilisation de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA pendant l'allaitement est déconseillée. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien 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

L'effet de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a pas été étudié. 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 systèmes d'organes. 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 l'association valsartan/hydrochlorothiazide.

Les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ; rare (? 1/10 000, 1/1 000) ; très rare (1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). 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 l'association 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 systémiques	
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	Elévation 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 l'un des composants peuvent être des effets indésirables potentiels de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 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 le valsartan

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, thrombopénie
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	Vertige
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Vascularite
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Douleurs abdominales
Très rare	Angiœdème intestinal
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Elévation des valeurs de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Angiœdème, dermatite bulleuse, éruption cutanée, prurit
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale

Tableau 3. Fréquence des effets indésirables avec l'hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est largement prescrit depuis de nombreuses années, souvent à des doses supérieures à celles administrées avec VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA. Les effets indésirables ci-dessous ont été rapportés chez des patients traités par 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 (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)
Affections hématologiques et du système lymphatique	

Rare	Thrombopénie, parfois accompagnée de purpura
Très rare	Agranulocytose, leucopénie, anémie hémolytique, 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 du taux de lipides dans le sang (principalement à fortes doses)
Fréquent	Hyponatrémie, hypomagnésémie, hyperuricémie
Rare	Hypercalcémie, hyperglycémie, glycosurie et aggravation de l'équilibre du diabète
Très rare	Alcalose hypochlorémique
Affections psychiatriques	
Rare	Dépression, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Rare	Céphalées, sensations vertigineuses, paresthésies
Affections oculaires	
Rare	Altération de la vision
Fréquence indéterminée	Epanchement choroïdien, glaucome aigu à angle fermé, myopie aiguë
Affections cardiaques	
Rare	Arythmies cardiaques
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Détresse respiratoire incluant pneumopathie et œdème pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Perte d'appétit, nausées et vomissements bénins
Rare	Constipation, gêne gastro-intestinale, diarrhée
Très rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Cholestase intrahépatique ou ictère
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Dysfonction rénale, insuffisance rénale aiguë
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, réactions de type lupus érythémateux cutané, réactivation d'un lupus érythémateux cutané
Fréquence indéterminée	Erythème polymorphe
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Fièvre, asthénie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Spasmes musculaires
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Impuissance

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 par 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 à l'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 : Agents agissant sur le système rénine-angiotensine, Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) 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 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) par rapport à l'hydrochlorothiazide 25 mg (5,6/2,1 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA 140/90 mmHg ou réduction de la PAS ? 20 mmHg ou réduction de la PAD ? 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (50 %) qu'avec l'hydrochlorothiazide 25 mg (25 %).

Dans une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par le valsartan 160 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) et valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) par rapport au valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). La différence dans les réductions de la PA entre les doses 160/25 mg et 160/12,5 mg a également atteint la significativité statistique. 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 160/25 mg (68 %) et 160/12,5 mg (62 %) qu'avec le valsartan 160 mg (49 %).

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 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) et 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) par rapport au placebo (1,9/4,1 mmHg) et aux monothérapies respectives, c'est-à-dire hydrochlorothiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorothiazide 25 mg (12,7/9,3 mmHg) et valsartan 160 mg (12,1/9,4 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 160/25 mg (81 %) et valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (76 %) qu'avec le placebo (29 %) et les monothérapies respectives, c'est-à-dire hydrochlorothiazide 12,5 mg (41 %), hydrochlorothiazide 25 mg (54 %) et valsartan 160 mg (59 %).

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 hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide a été atténué par l'effet d'épargne potassique du valsartan.

Les effets bénéfiques supplémentaires 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

Le valsartan, en administration orale, est un antagoniste puissant et spécifique du récepteur de l'angiotensine II. Il inhibe de manière sélective le 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 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_2. 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.

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 IEC ont montré que l'incidence d'une toux sèche était significativement plus faible (*p* 0,05) sous valsartan que sous IEC (2,6 % contre 7,9 % respectivement). Au cours d'une étude clinique incluant des patients ayant des antécédents de toux sèche sous IEC, 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 IEC (*p* 0,05).

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 de valsartan et d'hydrochlorothiazide permet d'obtenir une réduction supplémentaire et significative de la pression artérielle.

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

Il a été démontré 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 ?g/min ; amlodipine : 55,4 ?g/min), hypertendus ou non, avec une fonction rénale préservée (créatininémie 120 ? mol/l).

A 24 semaines, l'EUA était abaissée (*p* 0,001) de 42 % (-24,2 ?g/min ; IC à 95 % : -40,4 à -19,1) pour le valsartan et d'environ 3 % (-1,7 ?g/min ; IC à 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 (*valsartan/hydrochlorothiazide 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 ?g/min ; 20– 700 ?g/min) et dont la fonction rénale était préservée (créatininémie moyenne = 80 ?mol/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. A 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 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

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 (ARP), 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.

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 l'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.

Elimination

Le valsartan se caractérise par une décroissance cinétique multiexponentielle ($t_{½?}$ 1 h et $t_{½ß}$ d'environ 9 heures). L'excrétion du valsartan se fait principalement par voie biliaire dans les fèces (environ 83 % de la dose) mais également par voie rénale 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 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 répercussions cliniques. 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.

Elimination

L'hydrochlorothiazide est excrété principalement sous forme inchangée. L'élimination de l'hydrochlorothiazide du plasma se fait avec une demi-vie moyenne de 6 à 15 heures en phase d'élimination terminale. La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas modifiée après des administrations répétées et l'accumulation est minime lorsque le médicament est pris une fois par jour. 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 certains patients âgés, une exposition sanguine au valsartan légèrement plus élevée que chez des patients jeunes a été constatée, sans que cela ait une signification clinique.

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

Insuffisance rénale

A la posologie recommandée de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA, 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 TEVA 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 moyen de concentrations plasmatiques et les valeurs de l'ASC de l'hydrochlorothiazide sont augmentés et le taux d'excrétion urinaire est réduit. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une augmentation de l'ASC (x 3) de l'hydrochlorothiazide a été observée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, une augmentation de l'ASC (x 8) de l'hydrochlorothiazide a été observée. L'hydrochlorothiazide est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (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 allant jusqu'à 6 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 aient 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 à partir 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) 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 IEC. 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 de valsartan (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 maximale 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 du comprimé

Silice colloïdale anhydre, carboxyméthylamidon sodique (Type A), crospovidone, cellulose microcristalline, amidon de maïs, stéarate de magnésium.

Pelliculage

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

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes transparentes en PVC/PE/PVDC – Aluminium

Présentations : 1, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 et 280 comprimés pelliculés.
Conditionnements hospitaliers : 30, 50, 56 × 1, 98 × 1 et 280 × 1 comprimé pelliculé.
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

TEVA SANTE
100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 396 001 9 2 : plaquette(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 1 comprimé(s)
- 34009 396 002 5 3 : plaquette(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 14 comprimé(s)
- 34009 396 003 1 4 : plaquette(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 15 comprimé(s)
- 34009 396 004 8 2 : plaquette(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 28 comprimé(s)
- 34009 396 005 4 3 : plaquette(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 30 comprimé(s)
- 34009 396 006 0 4 : plaquette(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 56 comprimé(s)
- 34009 396 007 7 2 : plaquette(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 60 comprimé(s)
- 34009 396 008 3 3 : plaquette(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 84 comprimé(s)
- 34009 396 010 8 3 : plaquette(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 90 comprimé(s)
- 34009 575 661 3 5 : plaquette(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 30 comprimé(s)
- 34009 575 663 6 4 : plaquette(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 50 comprimé(s)
- 34009 575 664 2 5 : plaquette(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 56 comprimé(s)
- 34009 575 665 9 3 : plaquette(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 98 comprimé(s)
- 34009 575 673 1 6 : plaquette(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 100 comprimé(s)
- 34009 575 666 5 4 : plaquette(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 280 comprimé(s)

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 ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I