

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Valsartan 160 mg
Hydrochlorothiazide. 12,5 mg

Pour un comprimé pelliculé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé rouge, de forme ronde convexe, gravé « VH » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle essentielle.

L'association à dose fixe de valsartan/hydrochlorothiazide est indiquée pour les patients dont la tension artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec le valsartan en monothérapie.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés peuvent être pris en dehors des repas, et doivent être administrés avec une quantité suffisante de liquide (p.ex. un verre d'eau).

La dose recommandée de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg est d'un comprimé pelliculé par jour (160 mg valsartan et 12,5 mg hydrochlorothiazide). Un ajustement posologique individuel avec chacun des composants est recommandé avant de commencer le traitement par l'association fixe. Lorsque cela est cliniquement approprié, le passage direct d'une monothérapie à l'association fixe peut être envisagé.

L'effet antihypertenseur maximum du VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg est observé en 2 à 4 semaines.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min). Voir rubrique 4.3.

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg.

En conséquence, la dose maximale de Valsartan 160 mg/Hydrochlorothiazide 12,5 mg ne doivent pas être utilisés chez ces patients (voir rubrique 4.3).

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Enfants et adolescents

En l'absence de données de sécurité et d'efficacité, Valsartan/hydrochlorothiazide est déconseillé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au valsartan, à l'hydrochlorothiazide, aux sulfamides ou à l'un des excipients.
- 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 et patients sous dialyse.
- Hypokaliémie réfractaire, hyponatrémie, hypercalcémie et hyperuricémie symptomatique.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Modifications électrolytiques

Comme avec les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, une hyperkaliémie peut survenir. Les facteurs de risque du développement de l'hyperkaliémie incluent l'insuffisance rénale et/ou insuffisance cardiaque, ainsi que le diabète sucré.

L'utilisation concomitante de suppléments en potassium, de diurétiques épargneurs de potassium, de substituts de sel contenant du potassium ou d'autres médicaments qui pourraient augmenter les taux de potassium (héparine etc.) est déconseillée (voir rubrique 4.5). Les taux de potassium et l'équilibre électrolytique doivent être contrôlés au cours du traitement chez les patients susceptibles de développer une hyperkaliémie. L'hypokaliémie a été rapportée sous traitement avec des diurétiques thiazidiques. Une surveillance régulière de la kaliémie est recommandée.

Le traitement par des diurétiques thiazidiques a été associé à une hyponatrémie et à une alcalose hypochlorémique. Les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion urinaire du magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie. L'excrétion du calcium est diminuée par les diurétiques thiazidiques. Ceci peut entraîner une hypercalcémie. Il est recommandé d'interrompre le traitement par thiazidiques avant de contrôler de la fonction parathyroïdienne.

Un contrôle périodique des électrolytes sériques doit être fait à intervalles appropriés.

Déplétion sodée et (ou) volémique

L'apparition de signes cliniques d'un déséquilibre des électrolytes ou de la volémie chez les patients recevant des diurétiques thiazidiques doit être surveillée. Les signes indicateurs d'une hypovolémie ou d'une déplétion sodée sont : sécheresse buccale, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleurs ou crampes musculaires, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux tels que nausées ou vomissements.

Chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou une hypovolémie sévère, par exemple les patients recevant des doses élevées de diurétiques, une hypotension symptomatique peut survenir dans de rares cas après le début du traitement par valsartan/hydrochlorothiazide. L'hypovolémie et/ou la déplétion sodée doivent être corrigés avant le début du traitement par valsartan/hydrochlorothiazide. En cas d'hypotension, placer le patient en position couchée et perfuser au besoin du soluté physiologique en intraveineuse. Le traitement peut être repris, une fois la pression artérielle stabilisée.

Insuffisance cardiaque chronique grave ou autres maladies stimulant le 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 sévère), le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) a été associé au développement d'une oligurie et/ou d'une azotémie progressive, et dans de rares cas à une insuffisance rénale aiguë. La sécurité d'utilisation du valsartan/hydrochlorothiazide n'a pas été démontrée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque grave. En conséquence, on ne peut pas exclure le fait que l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone puisse être associée à l'insuffisance rénale. Valsartan/hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Sténose de l'artère rénale

La sécurité d'utilisation de valsartan/hydrochlorothiazide chez les patients atteints de sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale ou de sténose sur rein unique n'a pas été établie. L'urémie et la créatinémie peuvent augmenter chez ces patients. En conséquence, valsartan/hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Transplantation rénale

A ce jour, il n'y a pas d'expérience en ce qui concerne la sécurité d'utilisation du valsartan/hydrochlorothiazide chez les patients ayant eu une transplantation rénale récente. De ce fait, le médicament ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients atteints d'hyperaldostéronisme ne doivent pas être traités par valsartan/hydrochlorothiazide car leur système rénine-angiotensine est affecté par la maladie.

Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique

Une prudence particulière est recommandée chez les patients souffrant de sténose mitrale ou aortique ou de cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min (voir rubrique 4.3).

Un contrôle périodique de la kaliémie, de la créatinémie et de l'urémie est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg doit pas être utilisé chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Lupus érythémateux systémique

Les diurétiques thiazidiques exacerbent ou activent le lupus érythémateux systémique.

Différences ethniques

Le valsartan semble moins efficace comme antihypertenseur chez les patients de couleur noire que chez les autres patients, probablement du fait d'une plus grande prévalence d'états à rénine basse dans la population noire hypertendue.

Autres troubles métaboliques

Les diurétiques thiazidiques peuvent modifier la tolérance au glucose et augmenter la cholestérolémie, la triglycéridémie et l'urémie.

Lithium

L'association lithium et valsartan/hydrochlorothiazide est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Les ARaII (antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement ARaII soit considéré comme essentiel, chez les patientes qui envisagent une grossesse, il est recommandé 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).

Général

La prudence est recommandée en cas d'antécédents d'hypersensibilité à d'autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Bien que plus probables chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide, elles peuvent se produire chez des patients avec ou sans antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.

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

Liées à l'association valsartan et hydrochlorothiazide

Association déconseillée

+ Lithium

Des augmentations réversibles de lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques ont été rapportées lors de l'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). De très rares cas ont également été rapportés avec l'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. De plus, la clairance rénale du lithium est réduite par les diurétiques thiazidiques. Le risque de toxicité au lithium peut donc augmenté avec valsartan/hydrochlorothiazide.

L'administration en association du lithium et de valsartan/hydrochlorothiazide ne peut être autorisée que sous surveillance médicale stricte et ne doit pas être recommandée. Si cette association est essentielle, une surveillance de la lithiémie est recommandée tout au long du traitement.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)**

Lorsque les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont administrés avec des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (p.ex. inhibiteurs sélectif de COX-2, acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et AINS non-sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire. L'utilisation concomitante des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II peut accroître le risque de détérioration de la fonction rénale, avec une possibilité d'insuffisance rénale aiguë, et une augmentation du potassium sérique, en particulier chez les patients présentant une fonction rénale préalablement altérée. L'association devra être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients devront être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale devra être envisagée après l'initiation de l'association thérapeutique, puis périodiquement.

+ **Autres antihypertenseurs**

Valsartan/hydrochlorothiazide peut augmenter l'effet hypotenseur d'autres agents antihypertenseurs.

Liées au valsartan

Associations déconseillées

+ **Médicaments pouvant augmenter la kaliémie et entraîner une hyperkaliémie**

L'utilisation concomitante de suppléments en potassium, de diurétiques épargneurs de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (IEC, héparine, Ciclosporine) doit être faite avec prudence et avec contrôle régulier de la kaliémie (voir rubrique 4.4).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Alcool, anesthésiques et sédatifs**

Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut se produire.

+ **Antidiabétiques (oraux et insuline)**

Chez les patients diabétiques, les inhibiteurs ARA-II peuvent rarement potentialiser l'effet hypoglycémiant de l'insuline et des antidiabétiques oraux tels que les sulfamides hypoglycémiants. Dans ce cas, la dose de l'antidiabétique devra être réduite lors de l'association avec les inhibiteurs ARA-II.

Liées à l'hydrochlorothiazide

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Hypokaliémiant (p.ex. diurétiques hypokalémiants, corticostéroïdes, laxatifs, corticotrophine, amphotéricine, carbenoxolone, pénicilline G, acide salicylique et dérivés)**

Ces médicaments peuvent potentialiser l'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide, en cas d'association avec hydrochlorothiazide-valsartan, il est recommandé de surveiller la kaliémie. (voir rubrique 4.4).

+ **Sels de calcium et vitamine D**

L'administration de diurétiques thiazidiques avec la vitamine D ou les sels de calcium potentialise l'augmentation de la calcémie.

+ **Colestyramine et résines de colestipol**

L'absorption des diurétiques thiazidiques est affectée par la présence de résines anioniques. Les diurétiques de type sulfamide doivent être pris au moins une heure avant ou quatre à six heures après ces résines.

+ **Digitaliques**

L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie induites par les diurétiques thiazidiques peuvent se produire favorisant l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques.

+ **Médicaments affectés par des modifications de la kaliémie**

Une surveillance régulière de la kaliémie et de l'ECG est recommandée lorsque valsartan/hydrochlorothiazide est administré avec des médicaments affectés par des troubles de la kaliémie (p.ex. digitaliques, anti-arythmiques) et avec les médicaments suivants induisant des torsades de pointes (notamment certains anti-arythmiques), l'hypokaliémie étant un facteur de prédisposition aux torsades de pointes.

- Anti-arythmiques de classe Ia (p.ex. quinidine, hydroquinidine, disopyramide)
- Anti-arythmiques de classe III (p.ex. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- Certains antipsychotiques (p.ex. thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozone, halopéridol, dropéridol)
- Autres (p.ex. bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine i.v., halofantrine, kétansérine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfénaire, vincamine i.v.)

+ **Bêta-bloquants et diazoxide**

L'utilisation concomitante des diurétiques thiazidiques avec des bêta-bloquants peut augmenter le risque d'hyperglycémie. Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter l'effet hyperglycémiant du diazoxide.

+ **Médicaments utilisés dans le traitement de la goutte (probénécide, sulfapyrazone et allopurinol)**

Un ajustement posologique des médicaments uricosuriques peut s'avérer nécessaire car l'hydrochlorothiazide peut augmenter le taux d'urémie. Une augmentation de la posologie du probénécide ou du sulfapyrazone peut s'avérer nécessaire. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

+ **Anticholinergiques (p.ex. atropine, bipéridène)**

La biodisponibilité des diurétiques thiazidiques peut être augmentée par les agents anticholinergiques, apparemment en raison d'une diminution de la motilité gastro-intestinale et du taux de vidange gastrique.

+ **Amines pressives (p.ex. noradrénaline, adrénaline)**

L'effet des amines pressives peut être diminué.

+ **Amantadine**

Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter le risque d'effets indésirables causés par l'amantadine.

+ **Agents cytotoxiques (ex. cyclophosphamide, méthotrexate)**

Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et potentialiser leurs effets myélogépessifs.

+ **Myorelaxants non dépolarisants (p.ex. tubocurarine)**

Les diurétiques thiazidiques potentialisent l'action des dérivés du curare.

+ **Ciclosporine**

L'association avec la Ciclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutteux.

Tétracyclines

L'association de tétracyclines et diurétiques thiazidiques augmente le risque d'une élévation de l'urée induite par les tétracyclines. Cette interaction ne s'applique probablement pas à la doxycycline.

+ **Méthylidopa**

Des cas d'anémie hémolytique se présentant après l'utilisation concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthylidopa ont été publiés.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) est déconseillée pendant le premier trimestre de 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 permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue.

Bien qu'il n'y ait pas d'études épidémiologiques contrôlées avec les ARAll, un risque similaire aux IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement avec un ARAll soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par un ARAll doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAll au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition aux ARAll au cours du 2ème trimestre de la grossesse il est recommandé de faire une échographie foetale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

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

Il y a peu d'expérience de l'utilisation de l'hydrochlorothiazide au cours de la grossesse, notamment au cours du premier trimestre. Les études sur l'animal ne sont pas suffisantes. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Selon le mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse peut compromettre l'irrigation sanguine entre le fœtus et le placenta, et provoquer des effets indésirables foetaux et néonataux tels qu'un ictère, des troubles de l'équilibre électrolytiques et une thrombocytopénie.

Allaitement

En raison de l'absence de données concernant l'utilisation de valsartan/hydrochlorothiazide au cours de l'allaitement, son utilisation 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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il devra être pris en compte que des sensations vertigineuses ou de la fatigue peuvent survenir lors du traitement.

4.8. Effets indésirables

De l'association

Des effets indésirables ont été rapportés lors des essais cliniques, ils se produisent plus fréquemment avec l'association valsartan et hydrochlorothiazide qu'avec le placebo, et ils sont décrits ci-dessous classés par système d'organe. Les effets indésirables se produisant avec chaque composant administré individuellement mais qui n'ont pas été observés au cours des essais cliniques peuvent se produire pendant le traitement sous valsartan/hydrochlorothiazide.

Les réactions indésirables ont été classées selon leur fréquence en utilisant la convention suivante :

Très fréquent / $\geq 1/10$

Fréquent / $\geq 1/100, < 1/10$

Peu fréquent / $\geq 1/1\ 000, < 1/100$

Rare $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$

Très rare / $< 1/10\ 000$

Inconnu / La fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles

Investigations

Peu fréquent : Augmentation de l'urémie, de la créatinémie et de la bilirubinémie, hypokaliémie, hyponatrémie

Affections cardiaques

Peu fréquent : Douleurs thoraciques, palpitations.

Très rare : Arythmie cardiaque.

Affections des systèmes sanguin et lymphatique

Très rare : Thrombocytopénie, anémie.

Affections du système nerveux

Peu fréquent : Sensation vertigineuse, insomnie.

Affections de la vision

Peu fréquent : Vision anormale.

Affections auriculaires et du labyrinthe

Rare : Vertige, acouphène.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Toux.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Diarrhée.

Peu fréquent : Nausées, dyspepsie, douleurs abdominales.

Affections rénales et urinaires

Peu fréquent : Augmentation de la fréquence des mictions.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare : Angioedème, éruption cutanée, prurit, vascularite cutanée.

Affections musculo-squelettiques, des tissus conjonctifs et osseux

Peu fréquent : Douleurs dans les membres, entorses et foulures, arthrose.

Rare : Myalgie, faiblesse musculaire.

Infections et infestations

Fréquent : Rhinopharyngite.

Peu fréquent : Infections du tractus respiratoire supérieur, bronchite, infections du tractus urinaire, infections virales, rhinite.

Affections vasculaires

Rare : Hypotension.

Troubles généraux et atteintes au niveau du site d'administration

Fréquent : Fatigue.

Rare : Transpiration.

Très rare : Saignement, œdème, alopecie.

Affections du système immunitaire

Très rare : Réactions d'hypersensibilité et réactions allergiques, maladie sérique.

Affections des organes de reproduction et des seins

Peu fréquent : Impuissance.

Affections psychiatriques

Peu fréquent : Anxiété, diminution de la libido

Informations supplémentaires sur les composants individuels

Les effets indésirables précédemment rapportés avec chacun des composants individuels peuvent également être des effets indésirables de Valsartan/hydrochlorothiazide, même s'ils n'ont pas été observés au cours des essais cliniques.

Valsartan

Peu fréquent : Arthralgie, dorsalgie, sinusite

Rare : Gastro-entérite, névralgie, asthénie, conjonctivite, épistaxis, dépression, crampes dans les jambes, crampes musculaires, insomnie et vertige

Depuis la commercialisation, de rares cas d'angioedème, d'éruption cutanée, de prurit et d'autres réactions allergiques/d'hypersensibilité ont été rapportés, y compris maladie sérique et vascularite et de très rares cas d'insuffisance rénale. Dans quelques cas, une insuffisance rénale préexistante a été intensifiée de façon transitoire.

Une augmentation des valeurs de la fonction hépatiques a été observée quelque fois chez des patients sous valsartan.

Hydrochlorothiazide

Les réactions indésirables suivantes ont été décrites chez les patients traités par des diurétiques thiazidiques en monothérapie, y compris l'hydrochlorothiazide, souvent à des doses plus élevées que celles contenues dans VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg.

Fréquent : Urticaire et autres formes d'éruptions cutanées, perte d'appétit, nausées et vomissements modérés, hypotension orthostatique, impuissance.

Rare : Photosensibilité, constipation, diarrhée et gêne gastro-intestinale, cholestase intra-hépatique ou jaunisse, arythmies cardiaques, céphalées, sensations vertigineuses ou tête qui tourne, troubles du sommeil, dépression, paresthésie, troubles de la vision, thrombocytopenie, parfois accompagnée de purpura.

Très rare : Vascularite nécrosante et syndrome de Lyell, réactions ressemblant au lupus érythémateux cutané, réactivation d'un lupus érythémateux cutané, pancréatite, leucopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique, réactions d'hypersensibilité, détresse respiratoire y compris pneumonie et œdème pulmonaire.

Troubles du métabolisme et des électrolytes (voir rubrique 4.4).

4.9. Surdosage

A ce jour, il n'y a pas d'expérience de surdosage avec valsartan/hydrochlorothiazide. Le principal symptôme de surdosage au valsartan pourrait être une hypotension accentuée accompagnée de sensations vertigineuses. De plus, les signes et symptômes suivants peuvent se présenter à la suite d'un surdosage à l'hydrochlorothiazide : nausées, somnolence, hypovolémie et troubles électrolytiques associés à des arythmies cardiaques et des spasmes musculaires.

Le traitement dépend du moment de l'ingestion ainsi que du type et de la gravité des symptômes, la stabilisation de l'état circulatoire étant d'importance primordiale.

Le patient doit recevoir une quantité suffisante de charbon activé.

Si une hypotension survient, le patient doit être mis en position couchée sur le côté, et doit recevoir des suppléments en sel et en eau rapidement.

Le valsartan ne peut pas être éliminé par hémodialyse en raison d'une forte liaison plasmatique, alors que l'hydrochlorothiazide pourra être éliminé par dialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et diurétiques,

code ATC : C09DA03

Valsartan

Le valsartan est un antagoniste sélectif des récepteurs de l'angiotensine II, actif par voie orale. Il agit de manière sélective sur le sous-type de récepteur AT₁ qui est responsable des effets connus de l'angiotensine II. L'augmentation des taux plasmatiques de l'angiotensine II consécutive à l'inhibition des récepteurs AT₁ par le valsartan peut stimuler le récepteur AT₂ non inhibé, qui semble contrebalancer l'effet du récepteur AT₁. Le valsartan ne présente pas d'activité agoniste partielle au niveau des récepteurs AT₁ et a une plus grande affinité (environ 20 000 fois plus grande) pour le récepteur AT₁ que le récepteur AT₂.

Le valsartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine, également connus sous le nom de kininase II, qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II et qui dégrade la bradykinine. Aucun effet secondaire lié à la potentialisation de la bradykinine n'est attendu. Au cours des études cliniques comparant le valsartan et un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), l'incidence des toux sèches était significativement plus faible (P <0,05) sous valsartan que sous IEC (2,6 % contre 7,9 % respectivement). Au cours d'une étude clinique incluant des patients avec des antécédents de toux sèche sous IEC, cette toux est apparue chez 19,5 % des

sujets sous valsartan et chez 19,0 % sous diurétique thiazidique contre 68,5 % de ceux sous IEC (P < 0,05). Le valsartan ne se lie à aucun autre récepteur hormonal et ne bloque aucun canal ionique dont l'importance pour la régulation cardiovasculaire soit connue.

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

L'effet antihypertenseur se manifeste dans les 2 heures chez la plupart des patients après une dose orale unique, la réduction tensionnelle maximale étant obtenue dans les 4-6 heures. L'effet antihypertenseur persiste pendant les 24 heures qui suivent la prise.

Lors d'administration itérative, une baisse tensionnelle maximale est généralement obtenue en 2-4 semaines, quelle que soit la dose choisie, et elle se maintient pendant le traitement au long cours. L'ajout de l'hydrochlorothiazide permet d'obtenir une réduction de la tension artérielle supplémentaire significative.

Hydrochlorothiazide

Le site d'action des diurétiques thiazidiques est principalement dans le tube contourné distal rénal. L'existence d'un récepteur à grande affinité dans le cortex rénal a été identifiée comme le site de liaison principal pour l'action des diurétiques thiazidiques et l'inhibition du transport de NaCl dans le tubule contourné distal. Le mode d'action des diurétiques thiazidiques par l'inhibition du transport de Na+Cl-, peut-être par concurrence pour le site du Cl-, affecte les mécanismes de réabsorption des électrolytes, augmentant directement l'excrétion de sodium et de chlorure à un taux approximativement égal, et indirectement réduisant le volume plasmatique par l'action diurétique, ce qui entraîne une augmentation de l'activité rénine plasmatique, la sécrétion de l'aldostérone et augmentation de la kaliurie, ainsi qu'une diminution de la kaliémie. Le lien rénine-aldostérone est assuré par l'angiotensine II, la coadministration de valsartan entraîne une diminution moindre de la kaliémie que celle observée au cours de la monothérapie sous hydrochlorothiazide.

Valsartan / hydrochlorothiazide

Un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, à groupes parallèles et contrôlé contre un agent actif, a démontré la normalisation de la pression artérielle chez les non-répondeurs à l'hydrochlorothiazide, définie par une pression diastolique assise TA < 90 mmHg à la fin de l'essai, chez 42,6 % des patients traités par valsartan/hydrochlorothiazide 80 mg/12,5 mg.

Un second essai randomisé, en double aveugle, à groupes parallèles et contrôlé contre un agent actif a démontré que l'association valsartan 160 mg + HCTZ (hydrochlorothiazide) 12,5 mg ou 25 mg, améliorait le contrôle de la pression artérielle dans une plus grande proportion de patients que la monothérapie sous valsartan 160 mg. De plus, l'association fixe avec HCTZ 25 mg était significativement plus efficace que l'association fixe avec la dose inférieure de HCTZ. Les taux de réponse suivants ont été observés : valsartan 160 mg : 49 % ; valsartan 160 mg + HCTZ 12,5 mg : 61,7 % ; valsartan 160 mg + HCTZ 25 mg : 68 %.

Une hypokaliémie dose-dépendante est apparue au cours d'études cliniques contrôlées avec valsartan + HCTZ. L'hypokaliémie se présentait plus souvent chez les patients recevant 25 mg HCTZ que chez ceux recevant la dose de 12,5 mg.

Les réactions orthostatiques dose-dépendantes ont été observées chez moins d'1 % des patients ayant reçu l'association valsartan + HCTZ. Une augmentation dose-dépendante de la fréquence des « sensations vertigineuses » a été observée chez les patients traités avec des doses allant de 80 mg valsartan + HCTZ 12,5 mg à 160 mg valsartan + HCTZ 25 mg. Au cours d'une étude non contrôlée dans laquelle valsartan/hydrochlorothiazide 160 mg/25 mg était administré pendant 4 semaines à des patients n'ayant pas été traités de manière adéquate par valsartan 160 mg et HCTZ 12,5 mg, le taux de cholestérol total a augmenté de 209 à 220 mg/dl.

Les effets bénéfiques du valsartan en association à l'hydrochlorothiazide sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaire sont à ce jour inconnus. Les études épidémiologiques ont démontré que le traitement à long terme sous hydrochlorothiazide réduit le risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaire. Des études sont en cours pour évaluer les effets du valsartan et du valsartan en association à l'hydrochlorothiazide sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaire.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Valsartan

L'absorption du valsartan est rapide après administration orale, mais les variations quantitatives sont importantes. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 %. Le valsartan se caractérise par une décroissance cinétique multiexponentielle ($t_{1/2\alpha}$ < 1 h et $t_{1/2\beta}$ environ 9 h).

La pharmacocinétique du valsartan est linéaire dans l'éventail des doses testées.

L'administration répétée ne modifie pas la cinétique du valsartan et l'accumulation est faible avec une prise par jour. Les concentrations plasmatiques ont été similaires chez les hommes et chez les femmes.

Le valsartan se lie fortement aux protéines sériques (94-97 %), notamment l'albumine sérique. A l'état d'équilibre le volume de distribution est d'environ 17 l. La clairance plasmatique est relativement lente (environ 2 l/h) comparée au flux de sang hépatique (environ 30 l/h). Le valsartan est principalement éliminé sans changement dans la bile et les urines. A un taux de filtration glomérulaire normal (120 ml/min), la clairance rénale est responsable d'environ 30 % de la clairance plasmatique totale. Un hydroxy-métabolite a été identifié dans le plasma à de faibles concentrations (moins de 10 % de l'ASC du valsartan). Ce métabolite est pharmacologiquement inactif. Après administration orale, 83 % de la dose sont excrétés dans les selles et 13 % dans les urines, principalement en tant que composé inchangé.

Les aires sous courbe (ASC) diminuent de 48 % 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. Cependant, cette réduction de l'aire sous la courbe ne s'accompagne pas d'une réduction cliniquement significative de l'effet thérapeutique.

Hydrochlorothiazide

L'absorption d'hydrochlorothiazide après l'administration orale est rapide (t_{max} environ 2 h), avec des caractéristiques d'absorption similaires pour les formulations en suspension et en comprimés. La cinétique de distribution et d'élimination est généralement décrite par une fonction bi-exponentielle, avec une demi-vie terminale de 6 à 15 h.

L'augmentation de l'aire sous la courbe moyenne est linéaire et proportionnelle de la dose aux doses thérapeutiques. Il n'y a pas de changement dans la cinétique de l'hydrochlorothiazide lors de l'administration répétée, et l'accumulation est minimale lors d'administration une fois par jour. Le volume de distribution apparent est de 4 à 8 l/kg. L'hydrochlorothiazide circulant se lie aux protéines sériques (40-70 %), notamment l'albumine sérique. L'hydrochlorothiazide s'accumule également dans les érythrocytes à environ 1,8 fois le taux plasmatique.

La biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 60 à 80 % après administration orale, avec plus de 95 % de la dose absorbée excrétée inchangée dans les urines.

L'administration concomitante avec de la nourriture a entraîné à la fois une augmentation et une diminution de la disponibilité systémique de l'hydrochlorothiazide par rapport à l'état de jeun. L'impact de ces effets est faible et ne présente que peu d'importance clinique.

Valsartan / hydrochlorothiazide

La disponibilité systémique de l'hydrochlorothiazide est réduite d'environ 30 % lorsque ce dernier est administré en association avec du valsartan. La cinétique du valsartan n'est pas affectée de manière marquée lors de l'administration en association avec l'hydrochlorothiazide. Cette interaction n'a pas d'impact sur l'utilisation combinée de valsartan + hydrochlorothiazide, les essais cliniques contrôlés ayant démontré un effet antihypertenseur clair, supérieur à celui obtenu par l'un ou l'autre des médicaments en monothérapie ou par le placebo.

Populations particulières

Personnes âgées

Une exposition systémique au valsartan un peu supérieure a été observée chez quelques sujets âgés par rapport à des sujets plus jeunes ; cependant, il n'a pas été démontré que ceci avait une importance clinique.

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

Insuffisance rénale

A la dose recommandée de valsartan/hydrochlorothiazide, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine de 30-70 ml/min.

Il n'y a pas de données disponibles avec valsartan/hydrochlorothiazide chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et les patients sous dialyse. Valsartan se lie fortement aux protéines plasmatiques et ne s'élimine pas par dialyse, alors que l'hydrochlorothiazide s'éliminera par dialyse.

La clairance rénale de l'hydrochlorothiazide se compose de filtration passive et de sécrétion active dans le tubule rénal. Comme attendu pour un composant qui est éliminé presque exclusivement par les reins, la fonction rénale a un effet important sur la cinétique de l'hydrochlorothiazide (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

Dans un essai de pharmacocinétique avec des patients atteints de trouble hépatique léger (n = 6) à modéré (n = 5), l'exposition au valsartan était presque deux fois celle des volontaires sains. Il n'y a pas de données disponibles concernant l'utilisation du valsartan chez les patients atteints de trouble hépatique grave (voir rubrique 4.3).

La maladie hépatique n'affecte pas de manière significative les propriétés pharmacocinétiques de l'hydrochlorothiazide. La dose de 160 mg/12,5 mg ne doit pas être utilisée chez ces patients (voir rubrique 4.2).

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 marmouset au cours d'études allant jusqu'à 6 mois. Aucun élément pouvant entraîner une interdiction d'utilisation aux doses thérapeutiques chez l'homme n'a été identifié.

Il est probable que les changements produits par l'association dans les études de toxicité chronique aient été causés par le valsartan. L'organe cible toxicologique était le rein, la réaction étant plus visible chez le marmouset que chez le rat. L'association a entraîné des lésions rénales (néphropathie avec basophilie tubulaire, augmentation de l'urée plasmatique, de la créatinine plasmatique et de la kaliémie, augmentation du volume urinaire 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 + 3 mg/kg/jour chez le marmouset), probablement par la modification de l'hémodynamique rénale.

De fortes doses de valsartan + hydrochlorothiazide ont entraîné une chute des indices des globules rouges (numération des globules rouges, hémoglobine, hématocrite, à partir de 100 + 31 mg/kg/jour chez le rat et à partir de 30 + 9 mg/kg/jour chez le marmouset).

Chez le marmouset, des lésions ont été observées dans la muqueuse gastrique (à partir de 30 + 9 mg/kg/jour). L'association a aussi entraîné au niveau des reins une hyperplasie des artéioles afférentes (à 600 + 188 mg/kg/jour chez le rat et à partir de 30 + 9 mg/kg/jour chez le marmouset).

Il semble que les effets mentionnés ci-dessus sont causés par les effets pharmacologiques de fortes doses de valsartan (blocage de l'inhibition de la libération de la rénine par l'angiotensine II, avec stimulation des cellules produisant la rénine) et ces effets apparaissent aussi avec les IEC. Ces découvertes ne semblent pas pertinentes pour l'utilisation aux doses thérapeutiques de valsartan chez l'homme.

L'association valsartan + hydrochlorothiazide n'a pas été testée pour la mutagenèse, l'altération chromosomique ou la carcinogenèse, du fait de l'absence d'interaction entre les deux substances. Toutefois, ces tests ont été menés séparément avec valsartan et hydrochlorothiazide, et n'ont produit aucune preuve de mutagenèse, d'altération chromosomique ou de carcinogenèse.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau

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

Pelliculage : Opadry 03F25380 rouge (Hypromellose, macrogol, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172)).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées transparente en en PVC/PE/
PVDC/aluminium

Présentations :

1, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 et 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Sans objet.

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

TEVA SANTE

LE PALATIN 1

1 COURS DU TRIANGLE

92936 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 396 025-5 ou 34009 396 025 5 4 : 1 comprimé sous plaquette thermoformée (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 396 026-1 ou 34009 396 026 1 5 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 396 027-8 ou 34009 396 027 8 3 : 15 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 396 028-4 ou 34009 396 028 4 4 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 396 029-0 ou 34009 396 029 0 5 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 396 030-9 ou 34009 396 030 9 4 : 56 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 396 031-5 ou 34009 396 031 5 5 : 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 396 032-1 ou 34009 396 032 1 6 : 84 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 396 033-8 ou 34009 396 033 8 4 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 575 674-8 ou 34009 575 674 8 4 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 575 675-4 ou 34009 575 675 4 5 : 98 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 575 676-0 ou 34009 575 676 0 6 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

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

[à compléter 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.

Liste I.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé

Valsartan/Hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Valsartan 160 mg

Hydrochlorothiazide. 12,5 mg

Pour un comprimé pelliculé

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sans objet.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

Boite de 1, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 et 100 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

Sans objet.

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

Titulaire

TEVA SANTE
LE PALATIN 1
1 COURS DU TRIANGLE
92936 PARIS LA DEFENSE CEDEX

Exploitant

TEVA SANTE
LE PALATIN 1
1 COURS DU TRIANGLE
92936 PARIS LA DEFENSE CEDEX

Fabricant

Sans objet.

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

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Plaquettes thermoformées.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé

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

Titulaire

TEVA SANTE

Exploitant

TEVA SANTE

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DE LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé
Valsartan/Hydrochlorothiazide

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé ?
3. Comment prendre VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé ?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique

Le valsartan appartient à un groupe de médicaments appelés antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, qui permettent aux vaisseaux sanguins de se dilater entraînant une diminution de la tension artérielle.

L'hydrochlorothiazide appartient à un groupe de médicaments appelés diurétiques qui aident à réduire la tension artérielle en réduisant la quantité de sel et d'eau dans le corps et en augmentant l'élimination d'urine.

Indications thérapeutiques

VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg est utilisé pour traiter une hypertension qui n'est pas suffisamment contrôlée par le valsartan seul.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

Ne prenez jamais VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au valsartan, à l'hydrochlorothiazide ou à l'un des autres composants de ce médicament

- Si vous êtes allergique (hypersensible) aux sulfamides (p.ex. d'autres thiazidiques, certains antibactériens tels que co-trimoxazole ; demandez conseil à votre médecin en cas de doute).
- Pendant les 6 derniers mois de grossesse (voir « Grossesse et allaitement » ci-dessous)
- Si vous êtes atteint d'une maladie hépatique grave (fonction hépatique gravement atteinte, cirrhose biliaire ou cholestase)
- Si vous avez d'une fonction rénale gravement atteinte ou que vos reins ne produisent pas d'urine
- Si vous êtes sous dialyse
- Si votre taux de potassium ou de sodium sanguin est trop bas
- Si votre calcémie ou votre taux d'acide urique sanguin est trop élevé.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé:

Consultez votre docteur avant de prendre VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA

- Si vous avez des taux réduits de sel et/ou d'eau, qui peuvent entraîner des symptômes tels que soif accentuée, bouche sèche ou apathie.
- Si vous souffrez d'insuffisance cardiaque chronique grave ou de toute autre maladie affectant la tension artérielle.
- Si vous avez un rétrécissement des artères rénales (sténose de l'artère rénale) ou si vous n'avez qu'un rein fonctionnel, ou si vous avez récemment reçu une greffe de rein.
- Si vous souffrez d'hyperaldostérionisme primaire (syndrome de Conn), une tumeur de la glande surrénale associée à une faiblesse musculaire, soif excessive et besoin d'uriner fréquemment.
- Si vous souffrez de « sténose de la valve mitrale ou aortique » (rétrécissement des valves du cœur) ou d'une « cardiomyopathie hypertrophique » (une maladie entraînant un épaississement du myocarde).
- Si vous avez une maladie hépatique.
- Si vous présentez ou avez présenté une maladie allergique, de l'asthme ou une maladie qui provoque des douleurs articulaires, des éruptions cutanées et une fièvre (lupus érythémateux systémique).
- Si vous souffrez de goutte, de diabète ou avez un taux de cholestérol élevé.
- Si vous utilisez d'autres médicaments, notamment le lithium (pour les troubles mentaux) (voir rubrique « Utilisation d'autres médicaments »)
- Si vous êtes hypersensible aux médicaments de la même catégorie que le VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II)

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA est déconseillé au début de la grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant en cas d'utilisation à partir de ce stade de la grossesse (voir « Grossesse et allaitement » ci-dessous).

Si vous devez subir des tests pour contrôler votre fonction parathyroïdienne, vous devrez informer le docteur ou le personnel médical que vous prenez VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA.

Il se peut que VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA ne soit pas aussi efficace chez la population noire.

Interactions avec d'autres médicaments

Prise d'autres médicaments :

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Médicaments déconseillés avec VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA :

- Lithium, utilisé pour traiter les troubles mentaux,
- Diurétiques épargneurs de potassium, tels que spironolactone, triamterène, canrénoate de potassium ou amiloride,
- Suppléments en potassium ou substituts de sel contenant du potassium,
- IEC tels que fosinopril ou énalapril,
- Héparines pour empêcher la formation et disperser les caillots de sang,
- Ciclosporine, un immunodépresseur.

Médicaments faisant l'objet de précautions d'emploi lorsque utilisés en même temps que VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA :

- Autres médicaments pour traiter l'hypertension, tels que les bêta-bloquants (p.ex. bisoprolol), les inhibiteurs calciques (p.ex. vérapamil), la méthildopa, les nitrates (p.ex. nitroglycérine), les vasodilatateurs (p.ex. minoxidil),
- Diurétiques non-épargneurs de potassium,
- Corticostéroïdes, tels que béclo méthasone ou prednisolone, qui sont parfois utilisés pour supprimer l'inflammation causée par des réactions allergiques,
- Laxatifs stimulants tels que senné ou bisacodyl,
- Tétracosactide (également connu sous le nom corticotrophine, qui stimule l'hypophyse pour produire certaines hormones et est utilisé dans certains tests de la fonction surrénale),
- Amphotéricine B, pénicilline G, sparfloxacine, érythromycine i.v., tétracyclines (antibiotiques),
- Carbenoxolone (pour le reflux gastro-œsophagien),
- Digitaliques pour les arythmies cardiaques, telles que digoxine ou digitoxine,
- Médicaments pour arythmies cardiaques, tels que quinidine, hydroquinidine, disopyramide, amiodarone, dofetilide, ibutilide ou sotalol,
- Médicaments utilisés pour traiter les maladies psychotiques tels que chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine, amisulpride, sulpiride, tiapride, dropéridol, halopéridol ou pimozide,
- Bépridil (pour l'angine de poitrine),
- Cisapride (pour l'indigestion ou les brûlures d'estomac),
- Diphémanil (pour les ulcères peptiques et les problèmes gastriques),
- Halofantrine, qui est un antipaludique,
- Mizolastine, qui est un antihistaminique utilisé pour traiter les allergies,
- Pentamidine (utilisé pour traiter les maladies protozoaires telles que la leishmaniose et la maladie du sommeil africaine),
- Terfénaire, utilisée pour traiter les allergies,
- Vincamine, un extrait de plante utilisé pour promouvoir le flux sanguin vers le cerveau,
- Vitamine D ou sels de calcium,
- Antidiabétiques, tels qu'insuline ou sulfamides hypoglycémisants
- Diazoxide, utilisée pour traiter l'hypoglycémie
- Médicaments utilisés pour traiter la goutte (p.ex. probénécide, sulfinpyrazone, allopurinol)
- Agents anticholinergiques (p.ex. atropine, bipéridène)
- Amines pressives (p.ex. adrénaline (épinéphrine))
- Amantadine, qui est utilisée dans le cadre du traitement de la maladie de Parkinson et du zona, et en prévention de la grippe,
- Résine cholestyramine ou colestipol (pour réduire le cholestérol sanguin),
- Cytostatiques (p.ex. cyclophosphamide, méthotrexate) qui peuvent être utilisés dans le cadre du traitement anticancéreux,
- Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), qui sont utilisés pour diminuer la douleur et l'inflammation, p.ex. acide acétylsalicylique ou ibuprofène,
- Myorelaxants tels que tubocurarine,
- Anesthésiants ou sédatifs,

Veillez noter que les informations ci-dessus sont également valables si vous avez déjà utilisé ces médicaments ou si vous devez les utiliser à l'avenir.

Interactions avec les aliments et les boissons

Aliments et boissons

Veillez éviter de consommer de l'alcool pendant que vous prenez ce médicament, car l'effet hypotenseur pourrait être intensifié.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Grossesse

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA avant d'être enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte. Il vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA. VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA est déconseillé au début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant. Un traitement antihypertenseur approprié doit normalement remplacer VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA avant d'envisager une grossesse. Ce médicament ne doit pas être utilisé au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse.

Votre médecin vous conseillera normalement d'arrêter de prendre VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA dès que vous savez que vous êtes enceinte. Si vous tombez enceinte pendant que vous recevez le traitement par Valsartan/Hydrochlorothiazide, veuillez en informer votre médecin immédiatement.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou si vous êtes sur le point de commencer à allaiter. VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA est déconseillé chez les femmes qui allaitent, et votre médecin pourra choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter, surtout si vous avez un nouveau-né ou un prématuré.

Sportifs

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Votre médicament peut parfois provoquer des sensations vertigineuses ou une fatigue (voir rubrique 4 « Effets indésirables éventuels »). Si vous souffrez de ces effets, vous ne devez pas conduire ou utiliser de machines.

Liste des excipients à effet notoire

Sans objet.

3. COMMENT PRENDRE VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Posologie

Respectez toujours la posologie de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Vous devez continuer de prendre VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA tant que votre médecin vous le demande.

VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA peut être pris en dehors des repas. Vous devez boire un verre d'eau lors de la prise du médicament.

Adultes

La dose habituelle est 1 comprimé une fois par jour.

L'effet hypotenseur maximal sera atteint dans les 2 à 4 semaines.

Enfants et adolescents

VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, car les effets dans cette population ne sont pas encore connus.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire si vous souffrez d'une insuffisance rénale légère à modérée.

Vous ne devez pas utiliser VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA si vous souffrez d'insuffisance rénale grave (voir rubrique 2 « Avant d'utiliser VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé »).

Insuffisance hépatique

Vous ne devez pas utiliser VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA si vous souffrez d'insuffisance hépatique (voir rubrique 2 « Avant d'utiliser VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé »).

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé que vous n'auriez dû :

Prévenez immédiatement le service d'urgence de l'hôpital le plus proche ou votre médecin si vous vous rendez compte que vous (ou une autre personne) avez pris plusieurs comprimés d'un coup ou si vous pensez qu'un enfant a pu avaler des comprimés. Un surdosage pourrait entraîner une hypotension associée à des sensations vertigineuses, des nausées, une somnolence, des crampes musculaires et/ou des battements cardiaques irréguliers. Prenez avec vous cette notice, tous les comprimés restant ainsi que la boîte quand vous vous rendez à l'hôpital ou dans le cabinet de votre médecin afin que l'on sache le nombre de comprimés ingérés.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez de prendre VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé :

Si vous oubliez de prendre votre médicament, prenez-le dès que vous remarquez votre oubli, ou omettez la dose si vous arrivez à l'heure de votre dose suivante. Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre. En cas de doute ou si vous avez pris plusieurs doses, veuillez contacter votre docteur.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez de prendre VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé :

Si vous arrêtez de prendre votre traitement par Valsartan/Hydrochlorothiazide Teva, votre hypertension pourrait s'aggraver. N'arrêtez pas de prendre votre médicament, sauf si votre médecin vous le demande.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Les effets indésirables suivants sont importants et vous aurez besoin d'une aide médicale immédiate si vous en faites l'expérience. Vous devrez arrêter de prendre Valsartan/Hydrochlorothiazide TEVA et consulter votre médecin immédiatement si les symptômes suivants surviennent :

Très rarement (affectant moins d'un patient sur 10 000)

- Gonflement du visage, de la langue et de la trachée qui peut entraîner des difficultés pour respirer,
- Eruption cutanée grave étendue et vésicante
- Arythmie cardiaque

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés (certains lors de l'administration de valsartan ou d'hydrochlorothiazide seul) :

Effets indésirables fréquents (affectant 1 à 10 patients sur 100) :

- Diarrhée, nausées, vomissements et perte d'appétit
- Urticaire et autres éruptions cutanées
- Inflammation du nez et de la gorge
- Évanouissement en se mettant debout
- Fatigue
- Impuissance.

Effets indésirables peu fréquents (affectant 1 à 10 patients sur 1 000) :

- Changements des résultats sanguins des fonctions hépatique et rénale
- Douleurs thoraciques, palpitations
- Sensations vertigineuses, insomnie
- Troubles de la vision
- Toux
- Indigestion, douleur abdominale
- Mictions excessives
- Douleurs musculaires et articulaires, dorsalgies
- Infections du tractus urinaire ou du tractus respiratoire supérieur (p.ex. sinusite, nez qui coule), bronchite, infections virales
- Anxiété, diminution de la libido.

Effets indésirables rares (affectant 1 à 10 patients sur 10 000) :

- Saignement ou hématomes faciles
- Céphalées, troubles du sommeil, fourmillements, douleur névralgique
- Conjonctivite (inflammation de l'œil avec démangeaisons, rougeur et gonflement)
- Bourdonnements d'oreilles
- Saignements de nez
- Constipation, brûlures d'estomac
- Démangeaisons, augmentation de la sensibilité de la peau à la lumière, transpiration
- Crampes, douleurs ou faiblesse musculaire
- Hypotension
- Jaunisse (peau ou yeux jaunes)
- Dépression.

Effets indésirables très rares (affectant moins d'1 patient sur 10 000) :

- Faibles taux de globules sanguins entraînant fatigue et souffle court ou une augmentation de la sensibilité aux infections
- Problèmes respiratoires causés par une pneumonie ou des fluides dans les poumons
- Inflammation du pancréas
- Diminution de la fonction rénale
- Perte de cheveux
- Inflammation des vaisseaux sanguins, souvent associée à une éruption cutanée
- Saignement, oedème causé par une rétention hydrique

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé ?

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

Date de péremption

Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption qui est mentionnée sur la plaquette thermoformée et sur le carton après l'inscription EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Conditions de conservation

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

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égoût ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé ?

Les substances actives sont le valsartan et l'hydrochlorothiazide. Chaque comprimé contient 160 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Les autres composants sont :

Silice colloïdale anhydre, carboxyméthylamidon sodique (type A), crospovidone, cellulose microcristalline, amidon de maïs, stéarate de magnésium et Opadry 03F25380 rouge (hypromellose, macrogol, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172)).

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est ce que VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur ?

- Les comprimés pelliculés de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg, sont des comprimés ronds convexe et de couleur rouge, pelliculés, gravés avec « VH » sur une face.
- Ils sont disponibles en boîtes de 1, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 et 100 comprimés pelliculés.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

TEVA SANTE
LE PALATIN 1
1 COURS DU TRIANGLE
92936 PARIS LA DEFENSE CEDEX

Exploitant

TEVA SANTE
LE PALATIN 1
1 COURS DU TRIANGLE
92936 PARIS LA DEFENSE CEDEX

Fabricant

TEVA UK LTD
BRAMPTON ROAD
HAMPDEN PARK
EASTBOURNE
EAST SUSSEX, BN22 9AG
ROYAUME UNI

ou

PHARMACHEMIE B.V.
SWENSWEG 5
POSTBUS 552
2003 RN HAARLEM
PAYS BAS

ou

TEVA SANTE
RUE BELLOCIER
89107 SENS
FRANCEI

ou

TEVA PHARMACEUTICAL WORKS PRIVATE LIMITED COMPANY
PALLAGI UT 13
4042 DEBRECEN
HONGRIE

ou

TEVA PHARMACEUTICAL WORKS PRIVATE LIMITED COMPANY
TANCSICS MIHALY UT 82
H-2100 GODOLLO
HONGRIE

ou

IVAX PHARMACEUTICALS S.R.O.
OSTRAVSKA 29, C.P. 305
747 70 OPAVA-KOMAROV
REPUBLIQUE TCHEQUE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Conformément à la réglementation en vigueur.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.