

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

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

VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg, 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/12,5 mg est un comprimé pelliculé une fois par jour.

Une titration de la dose de chaque composant est recommandée. Dans chaque cas, l'augmentation de la dose d'un composant, à la dose immédiatement supérieure doit être surveillée afin de réduire le risque d'hypotension et d'autres effets indésirables.

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

La réponse clinique à VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE 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.

Mode d'administration

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

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine \geq 30 ml/min). Du fait du composant hydrochlorothiazide, VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (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). VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Sujets âgés

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

Patients pédiatriques

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.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au valsartan, à l'hydrochlorothiazide, aux autres produits dérivés des 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.
- Hypokaliémie réfractaire, hyponatrémie, hypercalcémie et hyperuricémie symptomatique.

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.

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 (p.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.

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).

Lupus érythémateux

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

Autres troubles métaboliques

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

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 (ARAI) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse, de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Général

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

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 des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été rapportées lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et de thiazidiques, notamment l'hydrochlorothiazide. En raison de l'absence d'expérience sur l'administration concomitante de valsartan et de lithium, cette association est déconseillée. Si cette association est nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Autres antihypertenseurs

VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA peut majorer les effets des autres agents ayant des effets antihypertenseurs (par exemple IEC, bêta-bloquants, inhibiteurs calciques).

+ Amines pressives (par exemple noradrénaline, adrénaline)

Diminution possible de la réponse aux amines pressives, mais 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

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.

Absence d'interaction

Dans les études d'interaction médicamenteuse avec valsartan, aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre le valsartan et l'une des substances suivantes : cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide. La digoxine et l'indométhacine pourraient interagir avec le composant hydrochlorothiazide de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA (voir interactions liées à l'hydrochlorothiazide).

Interactions liées à l'hydrochlorothiazide

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Médicaments associés à une perte de potassium et une hypokaliémie (par exemple diurétiques kaliurétiques, corticoïdes, laxatifs, ACTH, amphotéricine, carbénoxolone, pénicilline G, acide salicylique et dérivés)

Une surveillance de la kaliémie est recommandée si ces médicaments doivent être prescrits avec l'association valsartan-hydrochlorothiazide. Ces médicaments peuvent potentialiser l'effet de l'hydrochlorothiazide sur le potassium sérique (voir rubrique 4.4).

+ **Médicaments qui pourraient induire des torsades de pointe**

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

Du fait du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide devrait être administré avec précaution en association avec des médicaments qui pourraient entraîner des torsades de pointe.

+ **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.

+ **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.

+ **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 (probenécide, sulfapyrazone et allopurinol)**

Il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments uricosuriques car l'hydrochlorothiazide peut augmenter le taux sérique d'acide urique. Une augmentation de la dose de probenécide ou de sulfapyrazole peut être nécessaire. L'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol peut être majorée en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide.

+ **Anticholinergiques (par exemple atropine, bipéridène)**

Les agents anticholinergiques peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques, du fait apparemment de la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique.

+ **Amantadine**

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

+ **Résines de cholestyramine et colestipol**

L'absorption des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, est diminuée en présence de résines échangeuses d'anions.

+ **Agents cytotoxiques (par exemple cyclophosphamide, méthotrexate)**

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

+ **Myorelaxants non dépolarisants (par exemple tubocurarine)**

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, potentialisent l'action des 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, anesthésiques et sédatifs**

Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir.

+ Méthildopa

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

+ Carbamazépine

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

+ Produits de contraste iodés

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

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Valsartan

L'utilisation d'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. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des inhibiteurs des récepteurs à l'angiotensine II (ARAI) au 1er trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 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 à partir du 2ème trimestre de la grossesse il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

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

Hydrochlorothiazide

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

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le deuxième et le troisième trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion foeto-placentaire et entraîner des effets foetaux 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 passe dans le lait maternel. Par conséquent, l'utilisation de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA pendant l'allaitement est déconseillé. 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 de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, en raison du risque occasionnel de sensation vertigineuse et de fatigue.

4.8. Effets indésirables

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

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

Tableau 1. Fréquence des effets indésirables avec valsartan/hydrochlorothiazide

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent Déshydratation

Affections du système nerveux

Très rare Sensations vertigineuses

Peu fréquent Paresthésies

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 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 secondaires avec 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
------------------------	-----------------------------------

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent	Vertige
--------------	---------

Affections vasculaires

Fréquence indéterminée	Vascularite
------------------------	-------------

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent	Douleurs abdominales
--------------	----------------------

Affections hépatobiliaires

Fréquence indéterminée	Elévation des valeurs de la fonction hépatique
------------------------	------------------------------------------------

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée	Angioedème, éruption cutanée, prurit
------------------------	--------------------------------------

Troubles rénaux et urinaires

Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale
------------------------	---------------------

Table 3. Fréquence des effets secondaires avec 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 des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, en monothérapie :

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare	Thrombopénie, parfois accompagnée de purpura
Très rare	Agranulocytose, leucopénie, anémie hémolytique, aplasie médullaire

Affections du système immunitaire

Très rare	Réactions d'hypersensibilité
-----------	------------------------------

Affections psychiatriques

Rare	Dépression, troubles du sommeil
------	---------------------------------

Affections du système nerveux

Rare	Céphalée
------	----------

Affections cardiaques

Rare Arythmies cardiaques

Affections vasculaires

Fréquent Hypotension orthostatique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très rare Détresse respiratoire, incluant pneumopathie et oedème pulmonaire

Affections gastro-intestinales

Fréquent Perte d'appétit, nausées et vomissements bénins

Rare Constipation, gêne gastro-intestinale

Très rare Pancréatite

Affections hépatobiliaires

Rare Cholestase intrahépatique ou ictère

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent Urticaire et autres formes d'éruptions

Rare Photosensibilisation

Très rare Vascularite nécrosante et syndrome de Lyell, réactions de type lupus érythémateux cutané, réactivation d'un lupus érythémateux cutané

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquent Impuissance

4.9. Surdosage

Symptômes

Le surdosage avec valsartan peut se manifester par une hypotension importante pouvant aller jusqu'à une diminution du niveau de conscience, un collapsus cardio-vasculaire et/ou un état de choc. De plus, les signes et symptômes suivants peuvent survenir du fait du surdosage 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 : Antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques, valsartan et diurétiques ; code ATC : C09D A03.

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 \geq 20 mmHg ou réduction de la PAD \geq 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 \geq 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 \geq 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 hypokaliémant 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 AT₁, responsable des effets connus de l'angiotensine II. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'angiotensine II secondaire au blocage du récepteur AT₁ pourrait stimuler le récepteur AT₂ non bloqué, ce qui semble compenser l'effet du récepteur AT₁. Aucune activité agoniste partielle sur le récepteur AT₁ n'a été mise en évidence pour le valsartan dont l'affinité pour le récepteur AT₁ est beaucoup plus forte (environ 20 000 fois) que pour le récepteur AT₂. 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 significative de la pression artérielle.

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

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

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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Valsartan/hydrochlorothiazide

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

Valsartan

Absorption

Après administration orale de valsartan seul, les pics de concentration plasmatique de valsartan sont atteints après 2 à 4 heures. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 %. Les concentrations sanguines de valsartan (mesurées par l'ASC) et les pics plasmatiques (C_{max}) diminuent respectivement d'environ 40 % et 50 % si le valsartan est administré au cours d'un repas, mais les taux plasmatiques sont similaires 8 heures après la prise, que le patient ait été à jeun ou non. Toutefois, cette réduction de l'ASC n'est pas associée à une diminution cliniquement significative de l'effet thérapeutique, c'est pourquoi le valsartan peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre du valsartan après administration intraveineuse est d'environ 17 litres, ce qui indique qu'il n'y a pas de distribution importante du valsartan dans les tissus. La liaison du valsartan aux protéines sériques est forte (94 à 97 %) ; il se lie principalement à l'albumine.

Biotransformation

Le valsartan n'est pas largement biotransformé puisque seuls 20 % de la dose sont retrouvés sous forme de métabolites. De faibles concentrations plasmatiques d'un métabolite hydroxy ont été retrouvées (moins de 10 % de l'ASC du valsartan). Ce métabolite est inactif sur le plan pharmacologique.

Elimination

Le valsartan se caractérise par une décroissance cinétique multiexponentielle ($t_{1/2\alpha} < 1$ h et $t_{1/2\beta}$ 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), les caractéristiques d'absorption étant comparables pour les formulations en suspension et en comprimé. Après administration orale, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 60 % à 80 %. Il a été rapporté que l'administration avec un repas peut augmenter ou diminuer la disponibilité systémique de l'hydrochlorothiazide par rapport à l'administration à jeun. L'amplitude de ces effets est faible et a peu de signification clinique. L'augmentation de l'ASC moyenne est linéaire et dose-proportionnelle dans l'intervalle thérapeutique. 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.

Distribution

La cinétique de distribution et d'élimination est généralement décrite par une fonction de décroissance bi-exponentielle. 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 1,8 fois la concentration plasmatique.

Elimination

Pour l'hydrochlorothiazide, 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. La demi-vie terminale est de 6 à 15 heures.

Populations particulières

Sujets âgés

Chez certaines personnes âgées, une exposition sanguine au valsartan légèrement plus élevée que chez des sujets jeunes a été constatée, sans toutefois que cela ait une signification clinique.

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

Insuffisance rénale

A la posologie recommandée de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine comprise 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 (clairance de la créatinine < 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.

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

Insuffisance hépatique

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

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/m². 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/m². (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, hémocrite, 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/m². 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/m². (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 artéioles 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/m². 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/m². (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 (600 mg/kg/jour) dans les derniers jours de la gestation et de la lactation, ont entraîné une survie et un gain pondéral inférieurs ainsi qu'un retard de développement (décollement de l'auricule, ouverture du conduit auditif) chez la progéniture (voir rubrique 4.6). Ces doses chez le rat (600 mg/kg/jour) représentent environ 18 fois la dose recommandée chez l'homme sur la base de mg/m² (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-foetal (segment II) menées avec le valsartan/hydrochlorothiazide chez le rat et le lapin n'ont pas révélé de tératogénicité, mais une foetotoxicité associée à la toxicité maternelle a été observée.

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.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

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 18 juillet 2005 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 THERMOUSOUES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Plaquettes thermoformées.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

Valsartan/Hydrochlorothiazide

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

VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA, comprimé pelliculé, contient deux substances actives appelées valsartan et hydrochlorothiazide. Ces deux substances aident à contrôler la pression artérielle élevée (hypertension).

- Le **Valsartan** appartient à la famille des antagonistes de l'angiotensine II qui aident à contrôler l'hypertension artérielle. L'angiotensine II est une substance présente dans l'organisme, qui stimule la contraction des vaisseaux sanguins, ce qui conduit à une augmentation de la pression artérielle. Le Valsartan agit en bloquant l'effet de l'angiotensine II. Ceci entraîne un relâchement des vaisseaux sanguins et une diminution de la pression artérielle.
- **L'hydrochlorothiazide** appartient à une classe de médicaments appelés diurétiques thiazidiques. L'hydrochlorothiazide augmente le débit urinaire, ce qui fait également baisser la pression artérielle.

Indications thérapeutiques

VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle qui n'est pas suffisamment contrôlée par une des substances administrée seule.

L'hypertension artérielle augmente l'effort fourni par le cœur et les artères. En l'absence de traitement, l'hypertension peut endommager les vaisseaux sanguins du cerveau, du cœur et des reins et peut entraîner un accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale. L'hypertension artérielle augmente le risque de crise cardiaque. Le fait d'abaisser votre pression artérielle jusqu'à un niveau normal permet de diminuer le risque d'apparition de ces pathologies.

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 :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au valsartan, à l'hydrochlorothiazide, aux dérivés des sulfamides (des substances apparentées chimiquement à l'hydrochlorothiazide) ou à l'un des autres composants contenus dans Valsartan/Hydrochlorothiazide Teva
- si vous êtes **enceinte depuis plus de 3 mois** (il est également préférable d'éviter de prendre Valsartan/Hydrochlorothiazide Teva en début de grossesse - voir rubrique Grossesse et allaitement).
- si vous avez une maladie du foie **sévère**.
- si vous avez une maladie rénale **sévère**.
- si vous avez des difficultés pour uriner.
- si vous êtes sous dialyse (rein artificiel).
- si votre taux sanguin de potassium ou de sodium est inférieur à la normale ou si votre taux sanguin de calcium est supérieur à la normale malgré un traitement.
- si vous souffrez de crises de goutte.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

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

- si vous prenez des médicaments épargneurs de potassium, des suppléments potassiques, des substituts de sel contenant du potassium ou d'autres médicaments qui augmentent la quantité de potassium dans le sang tels que l'héparine. Votre médecin pourra avoir besoin de vérifier régulièrement la quantité de potassium dans votre sang.
- si votre taux sanguin de potassium est faible.
- si vous présentez des diarrhées ou vomissements sévères.
- si vous prenez de fortes doses de diurétiques.
- si vous avez une maladie cardiaque sévère.
- si vous présentez une sténose (rétrécissement) des artères du rein.
- si vous avez reçu récemment une transplantation rénale.
- si vous souffrez d'hyperaldostéronisme. Il s'agit d'une maladie dans laquelle les glandes surrénales fabriquent une quantité trop importante d'hormone aldostérone. L'utilisation de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA est déconseillée si vous êtes dans ce cas.
- si vous avez une maladie du foie ou des reins.
- si vous présentez une fièvre, une éruption cutanée et des douleurs articulaires, qui peuvent être des signes de lupus érythémateux disséminé (LED, une maladie auto-immune).
- si vous êtes diabétique, si vous souffrez de la goutte ou si vous avez des taux sanguins élevés de cholestérol ou de graisses.
- si vous avez développé des réactions allergiques en prenant d'autres médicaments antihypertenseurs de cette classe (antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II) ou si vous êtes allergique ou asthmatique.
- ce médicament peut augmenter la sensibilité de la peau au soleil.

L'utilisation de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA chez l'enfant et l'adolescent (de moins de 18 ans) est déconseillée.

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

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.

L'effet du traitement peut être influencé si VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA est pris avec certains autres médicaments. Il peut être nécessaire de changer la dose, de prendre d'autres précautions, et dans certains cas d'arrêter un des médicaments. Ceci concerne particulièrement les médicaments suivants :

- le lithium, un médicament utilisé pour traiter certains types de maladies psychiatriques,
- les médicaments qui affectent ou peuvent être affectés par le taux sanguin de potassium, tels que la digoxine, un médicament utilisé pour réguler le rythme cardiaque, certains médicaments neuroleptiques,
- les médicaments qui peuvent augmenter la quantité de potassium dans votre sang, tels que les suppléments potassiques, les substituts de sel contenant du potassium, les médicaments épargneurs de potassium, l'héparine,
- les médicaments qui peuvent diminuer la quantité de potassium dans votre sang, tels que les corticoïdes, certains laxatifs,
- les diurétiques, les médicaments utilisés pour traiter la goutte tels que l'allopurinol, la vitamine D thérapeutique et les suppléments de calcium, les médicaments utilisés pour traiter le diabète (antidiabétiques oraux ou insulines),
- les autres médicaments qui font baisser la pression artérielle, tels que les bêta-bloquants ou la méthildopa, ou les médicaments qui resserrent les vaisseaux sanguins ou stimulent le coeur, tels que la noradrénaline ou l'adrénaline,
- les médicaments qui augmentent le taux de sucre dans le sang, tels que le diazoxide,
- les médicaments anticancéreux tels que le méthotrexate ou le cyclophosphamide,
- les médicaments utilisés pour soulager la douleur (antalgiques),
- les médicaments utilisés pour traiter l'arthrite,
- les médicaments destinés à détendre les muscles (myorelaxants) tels que la tubocurarine,
- les médicaments anti-cholinergiques tels que l'atropine ou le bipéridène,
- l'amantadine (un médicament utilisé en prévention de la grippe),
- la cholestyramine et le colestipol (des médicaments utilisés pour traiter l'hyperlipidémie [taux de graisses élevé dans le sang]),
- la ciclosporine, un médicament utilisé pour empêcher le rejet de l'organe après une transplantation,
- certains antibiotiques (tétracyclines), anesthésiques et sédatifs,
- la carbamazépine, un médicament utilisé pour traiter les états épileptiques.

Interactions avec les aliments et les boissons

Aliments et boissons

Vous pouvez prendre VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA avec ou sans aliments.

Évitez de consommer de l'alcool avant d'avoir parlé à votre médecin. L'alcool peut provoquer une diminution plus importante de votre pression artérielle et/ou augmenter le risque de vertiges ou d'évanouissement.

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.

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 en début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant.

Informez votre médecin si vous allaitez ou si vous êtes sur le point de commencer l'allaitement.

VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA est déconseillé chez les femmes qui allaitent. Votre médecin pourrait choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter, surtout si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

Sportifs

Sportifs

Sans objet.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Avant de conduire un véhicule, d'utiliser des outils ou des machines ou d'effectuer toute autre activité nécessitant de la concentration, assurez-vous de savoir comment vous réagissez à VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA. Comme avec beaucoup d'autres médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA peut, dans de rares cas, entraîner des sensations vertigineuses et affecter la capacité à se concentrer.

Liste des excipients à effet notoire

Informations importantes concernant certains composants de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé

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

Prenez toujours VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA comme votre médecin vous l'a indiqué afin d'obtenir les meilleurs résultats et réduire le risque d'effets indésirables. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Les personnes souffrant d'hypertension artérielle ne remarquent souvent aucun signe de la présence de cette maladie. De nombreuses personnes peuvent se sentir plutôt normales. C'est pourquoi il est d'autant plus important que vous respectiez les rendez-vous avec le médecin, même si vous vous sentez bien.

Votre médecin vous dira combien de comprimés de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA vous devez prendre. En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin pourra vous prescrire une dose plus élevée ou plus faible.

- La dose habituelle de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA est un comprimé par jour.
- Vous ne devez pas modifier la dose ou arrêter de prendre les comprimés sans l'avis de votre médecin.
- Ce médicament doit être pris à la même heure chaque jour, en général le matin.
- Vous pouvez prendre VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA avec ou sans aliments.
- Avalez le comprimé avec un verre d'eau.

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 :

Si vous avez des sensations vertigineuses sévères et/ou des évanouissements, allongez-vous et consultez immédiatement votre médecin. Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés, consultez votre médecin, votre pharmacien ou l'hôpital.

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 avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Toutefois, ne prenez pas la dose oubliée si le moment de votre prochaine prise est proche.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Risque de syndrome de sevrage

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

L'arrêt de votre traitement par VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA peut entraîner une aggravation de votre hypertension.

N'arrêtez pas votre traitement sauf avis contraire de votre médecin.

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.

Ces effets indésirables peuvent survenir à certaines fréquences définies ci-dessous :

- très fréquent : affecte plus de 1 utilisateur sur 10
- fréquent : affecte 1 à 10 utilisateur(s) sur 100
- peu fréquent : affecte 1 à 10 utilisateur(s) sur 1 000
- rare : affecte 1 à 10 utilisateur(s) sur 10 000
- très rare : affecte moins de 1 utilisateur sur 10 000
- indéterminée : la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Certains effets indésirables peuvent être graves et nécessitent une prise en charge médicale immédiate :

Vous devez immédiatement consulter votre médecin en cas de symptômes d'angioedème, tels que :

- gonflement du visage, de la langue ou du pharynx,
- difficultés à avaler,
- urticaire et difficultés à respirer.

Les autres effets indésirables incluent :

Peu fréquent :

- toux,
- pression artérielle basse,
- étourdissements,
- déshydratation (avec les symptômes suivants : soif, bouche et langue sèches, uriner peu fréquemment, urines sombres, peau sèche),
- douleurs musculaires,
- fatigue,
- sensations de picotements ou d'engourdissement,
- vision trouble,
- bruits (par exemple sifflements, bourdonnements) dans les oreilles,

Très rare

- sensations vertigineuses,
- diarrhées,
- douleurs articulaires.

Fréquence indéterminée

- difficultés respiratoires,
- diminution importante du débit urinaire,
- taux faible de sodium dans le sang (accompagné parfois de nausées, de fatigue, de confusion, de malaise et de convulsions),
- taux faible de potassium dans le sang (accompagné parfois de faiblesse musculaire, de spasmes musculaires et d'anomalies du rythme cardiaque),

- taux faible de globules blancs dans le sang (avec des symptômes tels que fièvre, infections cutanées, mal de gorge ou aphtes dans la bouche dus à des infections, faiblesse),
- augmentation du taux de bilirubine dans le sang (ce qui peut, dans des cas sévères, entraîner un jaunissement de la peau et des yeux),
- augmentation du taux d'urée et de créatinine dans le sang (qui peut indiquer une fonction rénale anormale),
- augmentation du taux d'acide urique dans le sang (ce qui peut, dans des cas sévères, provoquer des crises de goutte),
- syncope (évanouissement).

Effets indésirables rapportés avec le valsartan ou l'hydrochlorothiazide administrés seuls, mais qui n'ont pas été observés avec Valsartan/Hydrochlorothiazide Teva :

Valsartan

Peu fréquent

- sensation de la tête qui tourne,
- douleurs abdominales,

Fréquence indéterminée

- éruption cutanée avec ou sans démangeaisons, accompagnées de certains des signes ou symptômes suivants : fièvre, douleur articulaire, douleur musculaire, gonflement des ganglions lymphatiques, et/ou symptômes grippaux,
- éruption cutanée, taches violacées à rougeâtres, fièvre, démangeaisons (signes d'inflammation des vaisseaux sanguins),
- taux faible de plaquettes sanguines (avec parfois des saignements ou ecchymoses (bleus) inhabituels),
- augmentation du taux de potassium dans le sang (qui peut provoquer des spasmes musculaires, ou une anomalie du rythme cardiaque),
- réactions allergiques (avec des symptômes tels qu'éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficultés pour respirer ou avaler, vertiges),
- gonflement, essentiellement du visage et de la gorge ; éruption cutanée ; démangeaisons,
- augmentation des valeurs de la fonction hépatique,
- diminution du taux d'hémoglobine et du pourcentage de globules rouges dans le sang (ce qui peut, dans des cas sévères, entraîner une anémie),
- Insuffisance rénale.

Hydrochlorothiazide

Fréquent

- éruption cutanée accompagnée de démangeaisons ou autres types d'éruptions,
- diminution de l'appétit,
- nausées et vomissements légers,
- évanouissements, évanouissement en passant en position debout,
- impuissance.

Rare

- gonflement et formation d'ampoules sur la peau (due à une plus grande sensibilité au soleil),
- constipation, gêne gastrique ou intestinale, troubles hépatiques (jaunissement de la peau ou des yeux),
- rythme cardiaque irrégulier,
- maux de tête,
- troubles du sommeil,
- humeur triste (dépression),
- taux faible de plaquettes sanguines (ce qui peut parfois entraîner des saignements ou des ecchymoses (bleus) sous la peau).

Très rare

- inflammation des vaisseaux sanguins accompagnée de symptômes tels qu'éruption cutanée, taches violacées à rougeâtres, fièvre,
- démangeaisons ou rougeur de la peau,
- formation de vésicules (ampoules) sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche,
- desquamation de la peau (la peau qui pèle),
- fièvre,
- éruption sur le visage associée à des douleurs articulaires,

- troubles musculaires,
- fièvre (lupus érythémateux cutané),
- douleurs gastriques hautes sévères ; manque ou taux faible des différentes cellules sanguines,
- réactions allergiques sévères,
- difficultés pour respirer,
- infection pulmonaire ; essoufflement.

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

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

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.