

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrAuro-Valsartan HCT

Comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide

Comprimés, 80/12,5 mg, 160/12,5 mg, 160/25 mg, 320/12,5 mg et 320/25 mg,
voie orale

Antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II et diurétique

Auro Pharma Inc.
3700 Steeles Avenue West, Suite # 402
Woodbridge, Ontario, L4L 8K8
Canada

Date de l'autorisation initiale :
18 juin 2013
Date de révision :
29 novembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 276296

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

<u>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conduite d'un véhicule et utilisation de machinerie</u>	11/2023
<u>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique</u>	11/2023
<u>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire</u>	11/2023
<u>9.1 Interactions médicamenteuses graves</u>	11/2023

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE.....	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants (< 18 ans) :	4
1.2 Personnes âgées (> 65 ans) :	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.5 Dose oubliée.....	7
5 SURDOSAGE.....	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières.....	15
7.1.1. Femmes enceintes	15
7.1.2. Femmes qui allaitent.....	17
7.1.3. Enfants.....	17
7.1.4. Personnes âgées.....	17
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	17
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques.....	17
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	20
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives.....	21
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	21
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	23

9.1 Interactions médicamenteuses graves	23
9.4 Interactions médicament-médicament	23
9.5 Interactions médicament-aliment	32
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	32
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire	32
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	32
10.1 Mode d'action	32
10.2 Pharmacodynamie	33
10.3 Pharmacocinétique	34
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	37
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	37
PARTIE II: INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	38
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	38
14 ÉTUDES CLINIQUES.....	39
14.1 Études cliniques par indication	39
14.2 Études comparatives de biodisponibilité.....	39
15 MICROBIOLOGIE	41
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	41
17. MONOGRAPHIES DE PRODUITS À L'APPUI	50
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	51

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Auro- Valsartan HCT (comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide) est indiqué dans :

- le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée chez les patients à qui convient un traitement d'association.

Auro-Valsartan HCT n'est pas indiqué comme traitement initial (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La posologie des deux composantes doit être adaptée individuellement chez chaque patient. Si, à l'issue de cette adaptation, la dose et la fréquence d'administration du produit d'association répondent aux besoins du patient, Auro-Valsartan HCT peut se révéler plus commode pour la prise en charge des patients. S'il faut ajuster les doses pendant le traitement d'entretien, il est préférable d'administrer individuellement.

1.1 Enfants (< 18 ans) :

On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité de comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide chez les enfants et les adolescents (avant l'âge de 18 ans) ; son utilisation chez des patients de ce groupe d'âge n'est donc pas recommandée.

1.2 Personnes âgées (> 65 ans) :

Dans l'ensemble, on n'a noté aucune différence liée à l'âge au chapitre des effets indésirables, mais comme certaines personnes âgées peuvent se montrer plus sensibles aux médicaments, la prudence est de mise.

2 CONTRE-INDICATIONS

- L'emploi d'Auro-Valsartan HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au valsartan, à l'hydrochlorothiazide, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du récipient (voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE).
- En raison de la composante hydrochlorothiazide, le médicament est aussi contre-indiqué chez les personnes souffrant d'anurie ou d'une néphropathie évolutive grave ; une intensification de l'urémie et de l'oligurie en cours de traitement constitue également une contre-indication.
- Le médicament est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à d'autres dérivés des sulfamides.

- Auro-Valsartan -HCT est également contre-indiqué chez les femmes enceintes et qui allaitent (voir 7.1.2 Femmes qui allaitent).
- Les diurétiques thiazidiques sont contre-indiqués en cas d'hyponatrémie, d'hypercalcémie, d'hyper uricémie symptomatique et en présence d'affections qui provoquent une perte accrue de potassium.
- L'emploi concomitant d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine [ARA] – y compris le valsartan – ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IECA] avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez des patients atteints de diabète (diabète de type 1 ou de type 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) est contre-indiqué (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA] et Rénal et 9.4 Interactions médicament-médicament, Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA] par les ARA, les IECA ou l'aliskirène).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Grossesse : le traitement par un **antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine** a été associé à des effets défavorables chez le fœtus, y compris la mort. En cas de grossesse, le traitement par Auro-Valsartan HCT doit être interrompu le plus tôt possible (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7.1 Populations particulières).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La posologie des deux composantes doit être adaptée individuellement chez chaque patient. L'association fixe ne convient pas à un traitement initial. On établira la dose d'Auro-Valsartan HCT (de valsartan et d'hydrochlorothiazide) par adaptation posologique de chacune des composantes du médicament.

- **Insuffisance hépatique**

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie initiale du valsartan chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. En raison de sa composante hydrochlorothiazidique, Auro-Valsartan HCT n'est toutefois pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Étant donné que les diurétiques thiazidiques peuvent déclencher un coma hépatique, la prudence est de rigueur lorsqu'on administre une association médicamenteuse fixe

renfermant de l'hydrochlorothiazide (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). En raison de sa composante valsartan, Auro-Valsartan HCT doit être employé avec prudence chez les patients qui présentent une obstruction des voies biliaires (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

- **Insuffisance rénale**

Aucune adaptation posologique initiale ne s'impose chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (débit de filtration glomérulaire [DFG] ≥ 30 mL/min/1,73 m²). Comme Auro-Valsartan HCT contient de l'hydrochlorothiazide, son emploi est toutefois contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min/1,73 m²) et d'anurie (voir 2 CONTRE-INDICATIONS), et il doit être utilisé avec prudence en présence d'insuffisance rénale grave (DFG < 30 mL/min/1,73 m²) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 10.3 Pharmacocinétique).

- **Personnes âgées**

Aucune adaptation posologique n'est habituellement nécessaire, mais le lecteur est prié de consulter 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Une fois l'état du patient stabilisé au moyen des composantes individuelles tel qu'il est précisé ci-dessous, on peut leur substituer un comprimé Auro-Valsartan HCT à 80/12,5 mg, à 160/12,5 mg, à 160/25 mg, à 320/12,5 mg ou à 320/25 mg, à prendre 1 fois par jour, si les doses ayant permis de stabiliser l'état du patient sont les mêmes que celles de l'association fixe (voir 1 INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

La dose maximale recommandée est de 320 mg de valsartan et de 25 mg d'hydrochlorothiazide. Le réglage posologique doit s'effectuer selon le jugement du médecin, en fonction de la gravité de l'hypertension et des facteurs de risque présents.

Auro-Valsartan HCT peut être pris avec ou sans nourriture, pourvu qu'il soit toujours pris de la même façon.

- **Le valsartan en monothérapie**

La dose initiale recommandée de valsartan est de 80 mg, 1 fois par jour. L'effet antihypertensif se manifeste au cours des deux semaines suivant l'instauration du traitement, l'effet maximal étant habituellement atteint en quatre semaines. Chez les patients dont la tension artérielle n'est pas maîtrisée adéquatement, on peut augmenter la dose quotidienne à un maximum de 320 mg ou y adjoindre un diurétique thiazidique.

- **Patients traités à l'aide d'un diurétique**

Comme les patients qui prennent des diurétiques peuvent présenter un déficit volumique et être, en conséquence, plus sujets à l'hypotension par suite de l'instauration d'un traitement antihypertensif additionnel, il faut amorcer l'administration de valsartan avec prudence. Dans la mesure du possible, la prise de diurétiques devrait cesser de deux à trois jours avant l'administration d'Auro-Valsartan HCT de façon à réduire le risque d'hypotension (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si l'état du patient ne permet pas d'interrompre la prise de diurétiques, lui administrer Auro-Valsartan HCT avec prudence et surveiller de près sa tension artérielle. Il convient par la suite d'adapter la posologie en fonction de la réponse du patient.

4.5 Dose oubliée

Le patient doit s'efforcer de prendre comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide à la même heure chaque jour, le matin de préférence. Toutefois, s'il oublie de le prendre durant toute une journée, il doit prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Il ne doit pas doubler la dose.

5 SURDOSAGE

On ne possède aucune donnée précise sur le traitement des surdoses comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide. En l'occurrence, la prise en charge doit être symptomatique et comprendre l'application de mesures de soutien.

Pour la prise en charge d'une suspicion d'overdose, contactez le centre antipoison de votre région
--

Valsartan

On ne possède que peu de données sur le surdosage de valsartan (valsartan) chez l'être humain. Les manifestations les plus probables seraient l'hypotension, laquelle pourrait entraîner un niveau de conscience altéré, un collapsus circulatoire et/ou un état de choc, et/ou la tachycardie. Un traitement de soutien doit être instauré en cas d'hypotension symptomatique.

La dialyse n'élimine pas le valsartan du plasma.

Hydrochlorothiazide

Les signes et symptômes observés le plus souvent sont ceux que provoquent une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie et hyponatrémie) ainsi qu'une déshydratation consécutive à une diurèse excessive. Si le patient prend également de la digitale, l'hypokaliémie peut accentuer les arythmies cardiaques.

On n'a pas établi dans quelle mesure l'hémodialyse éliminait l'hydrochlorothiazide.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 - Formes galéniques, dosages, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ Dosage/Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés : 80mg/12,5mg 160mg/12,5mg 160mg/25mg 320mg/12,5mg 320mg/25mg Valsartan et d'hydrochlorothiazide	Cellulose microcristalline, crospovidone, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol, stéarate de magnésium, silice, colloïdal anhydre, laurylsulfate de sodium, talc et dioxyde de titane. Ingrédients non médicinaux supplémentaires pour : Comprimés Auro-Valsartan HCT 80 mg/12,5 mg : Oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune Comprimés Auro-Valsartan HCT 160 mg/12,5 mg : Oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune Comprimés Auro-Valsartan HCT 160 mg/25 mg : Oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune et oxyde de fer noir Comprimés Auro-Valsartan HCT 320 mg/12,5 mg : Oxyde de fer rouge et oxyde de fer noir Comprimés Auro-Valsartan HCT 320 mg/25 mg : Oxyde de fer jaune

Description

Auro-Valsartan HCT, 80mg/12,5mg : Comprimés pelliculés biconvexes, ovales, à bords biseautés, de couleur orange clair, portant l'inscription "I" sur une face et « 61" sur l'autre. Ils sont fournis sous Blister de 2 x 14, conteneur PEHD de 30, 90, 100, 500 et 1000.

Auro-Valsartan HCT, 160mg/12,5mg : Comprimés pelliculés biconvexes, ovales, à bords biseautés, de couleur rouge foncé, portant l'inscription "I" sur une face et « 62" sur l'autre. Ils sont fournis sous Blister de 2 x 14, conteneur PEHD de 30, 90, 100, 500 et 1000.

Auro-Valsartan HCT, 160mg/25mg : Comprimés pelliculés biconvexes, ovales, à bords biseautés, de couleur marron-orange, portant l'inscription "I" sur une face et "63" sur l'autre. Ils sont fournis sous Blister de 2 x 14, conteneur PEHD de 30, 90, 100, 500 et 1000.

Auro-Valsartan HCT, 320mg/12,5mg : Comprimés pelliculés biconvexes, ovales, à bords biseautés, de couleur rose, portant l'inscription "I" sur une face et "64" sur l'autre. Ils sont fournis sous Blister de 2 x 14, conteneur PEHD de 30, 90, 100 et 500.

Auro-Valsartan HCT, 320mg/25mg : Comprimés pelliculés biconvexes, ovales, à bords biseautés, de couleur jaune, portant l'inscription "I" sur une face et "65" sur l'autre. Ils sont fournis sous Blister de 2 x 14, conteneur PEHD de 30, 90, 100 et 500.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

Généralités

Œdème de Quincke

Des cas d'œdème de Quincke, touchant notamment le larynx et la glotte, ayant entraîné une obstruction des voies aériennes et/ou une enflure du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue ont été signalés chez des patients traités par le valsartan : certains de ces patients avaient déjà présenté ce type de réaction lors de l'emploi d'autres médicaments, y compris des inhibiteurs de l'ECA. L'administration d'Auro-Valsartan HCT doit être immédiatement interrompue chez les patients qui développent un œdème de Quincke, et Auro-Valsartan HCT ne doit pas être réadministré.

Si un stridor laryngé ou un œdème de Quincke touchant le visage, les membres, les lèvres, la langue ou la glotte survient, on doit interrompre le traitement par Auro-Valsartan HCT sans tarder ; il faut traiter le patient de façon adéquate en lui administrant les soins médicaux standard, et le surveiller étroitement jusqu'à ce que l'œdème disparaisse. Dans les cas où l'œdème est limité au visage et aux lèvres, le problème se résorbe généralement sans traitement, bien que des antihistaminiques puissent être utiles pour soulager les symptômes. Lorsque la langue, la glotte ou le larynx sont touchés et risquent d'obstruer les voies aériennes, il faut rapidement administrer un traitement adéquat (incluant, entre autres choses, l'administration sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'adrénaline à 1:1000) (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché). Auro-Valsartan HCT ne doit pas être administré aux patients présentant une hypersensibilité connue (anaphylaxie) aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ou ayant des antécédents d'œdème de Quincke liés à l'emploi de ces médicaments (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

Cancérogenèse et mutagenèse

Cancer de la peau autre que le mélanome

Un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome (CPAM) [carcinome basocellulaire (CBC) et carcinome spinocellulaire (CSC)] suite à la thérapie avec l'hydrochlorothiazide a été rapporté dans quelques études épidémiologiques. Le risque pourrait être supérieur suite à une utilisation prolongée ou plus intensive. La pertinence des preuves a été évaluée par Santé Canada (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché). L'effet photosensibilisant de l'hydrochlorothiazide pourrait être un des mécanismes menant au CPAM (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Pouvoir carcinogène – Hydrochlorothiazide).

Les patients qui utilisent l'hydrochlorothiazide devraient être informés du risque potentiel de CPAM. Ils devraient être avisés d'inspecter leur peau régulièrement pour signaler rapidement toute nouvelle lésion suspecte ou tout changement à des lésions existantes à leur professionnel de la santé. Les patients devraient limiter leur exposition au soleil, éviter le bronzage artificiel et utiliser une protection solaire adéquate (p. ex., un écran solaire à large spectre avec un FPS de 30 ou plus, des vêtements protecteurs et un chapeau) lorsqu'ils sont exposés à la lumière du soleil ou aux rayons UV, afin de réduire au minimum les risques de cancer de la peau.

Un traitement autre que l'hydrochlorothiazide pourrait être considéré pour les patients qui sont à haut risque de CPAM (p. ex., peau pâle, histoire personnelle ou familiale de cancer de la peau, thérapie immunosuppressive concomitante, etc.; voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

Photosensibilité

Des réactions de photosensibilité ont été rapportées après l'utilisation de diurétiques thiazidiques.

Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement avec un médicament contenant de l'hydrochlorothiazide, le traitement devrait être cessé.

Cardiovasculaire

Hypotension

Une hypotension symptomatique est parfois survenue après l'administration de valsartan, dans certains cas après la première dose. Ce trouble est plus susceptible de se manifester chez les patients qui présentent une hypovolémie imputable à la prise de diurétiques, à un régime hyposodé, à une dialyse, à une diarrhée ou à des vomissements. Étant donné le risque de chute de la tension artérielle chez ces patients, on doit entreprendre le traitement sous étroite surveillance médicale. Ces recommandations s'appliquent également aux patients atteints de

cardiopathie ischémique ou de troubles vasculaires cérébraux de nature ischémique, chez qui une baisse excessive de la tension artérielle pourrait provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Sténose valvulaire

En théorie, les patients qui présentent une sténose aortique sont particulièrement exposés à une diminution du débit coronarien lors de la prise de vasodilatateurs, en raison de la réduction moindre de la postcharge qu'on observe chez ces patients.

Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)

Des données indiquent que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), y compris valsartan, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) avec l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou d'insuffisance rénale modérée ou grave ($DFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Par conséquent, l'emploi d'Auro-Valsartan HCT en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez ces patients. L'administration concomitante d'ARA, y compris Auro-Valsartan HCT, avec d'autres agents qui bloquent le SRA, tels que les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est pas recommandée, étant donné que le risque de résultats défavorables ne peut être exclu chez ces patients.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machinerie

Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Endocrinien/métabolisme

Variation des taux d'électrolytes sériques

L'administration concomitante de suppléments de potassium, de diurétiques d'épargne potassique, de succédanés de sel renfermant du potassium et d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium (l'héparine, par exemple) commande la prudence. Les diurétiques thiazidiques peuvent déclencher une hypokaliémie ou aggraver une hypokaliémie existante. L'emploi de ces agents est contre-indiqué en présence d'affections qui provoquent une perte accrue de potassium (hypokaliémie réfractaire), par exemple une néphropathie avec perte de sel ou une insuffisance rénale prérénale (cardiogénique). On doit demeurer à l'affût des déséquilibres électrolytiques, en ce qui concerne le potassium tout particulièrement, chez tout patient traité par un diurétique thiazidique.

Les diurétiques thiazidiques peuvent déclencher une hyponatrémie et une alcalose hypochlorémique, ou aggraver une hyponatrémie déjà présente. On a observé des cas isolés d'hyponatrémie avec symptômes neurologiques (nausées, désorientation de plus en plus marquée, apathie). On recommande de mesurer régulièrement le taux sérique de sodium. On surveillera attentivement les personnes recevant des diurétiques thiazidiques afin de déceler l'apparition de signes cliniques d'un déséquilibre hydroélectrolytique (hyponatrémie, alcalose hypochlorémique et hypokaliémie). On mesurera à intervalles adéquats le taux d'électrolytes sériques afin de déceler un éventuel trouble électrolytique. Voici certains signes ou symptômes annonciateurs d'un déséquilibre hydroélectrolytique : sécheresse de la bouche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleurs ou crampes musculaires, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements.

Autres perturbations métaboliques

À l'instar d'autres diurétiques, l'hydrochlorothiazide peut élever le taux sanguin d'acide urique en raison d'une clairance réduite de cette substance et, du coup, provoquer ou aggraver une hyperuricémie et mener à une crise de goutte chez les patients vulnérables. Les diurétiques thiazidiques sont contre-indiqués en présence d'hyperuricémie accompagnée de symptômes.

Par ailleurs, les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion urinaire du calcium et peuvent amener une légère hausse du calcium sérique en l'absence de trouble connu du métabolisme calcique. Comme l'hydrochlorothiazide peut augmenter le taux sérique de calcium, on se gardera de le prescrire (voir 2 CONTRE-INDICATIONS) en présence d'hypercalcémie.

On rapporte quelques cas d'altérations pathologiques des glandes parathyroïdes chez quelques patients en hypercalcémie et en hypophosphatémie sous traitement prolongé par des diurétiques thiazidiques. En cas d'hypercalcémie, il convient de se livrer à une exploration diagnostique poussée et de mettre fin au traitement par le diurétique thiazidique.

L'hypokaliémie peut se manifester, particulièrement dans le cas d'une diurèse subite, en présence d'une cirrhose grave ou après un traitement prolongé.

La perturbation de l'apport électrolytique adéquat par voie orale favorise également l'hypokaliémie. Celle-ci peut sensibiliser le cœur aux effets toxiques de la digitale ou amplifier ces effets (par exemple, accroissement de l'irritabilité ventriculaire).

Une carence en chlorure pendant un traitement par un diurétique thiazidique est d'ordinaire légère et ne requiert habituellement pas de mesures thérapeutiques particulières, sauf dans des circonstances extraordinaires (comme dans le cas d'une hépatopathie ou d'une néphropathie). Une hyponatrémie par dilution peut se produire chez les patients œdémateux par temps chaud ; on privilégiera alors la limitation de la consommation d'eau plutôt que l'administration de sel, sauf dans de rares cas, lorsque l'hyponatrémie menace le pronostic

vital. Dans le cas d'une déplétion sodique véritable, une recharge en sodium est le traitement de choix.

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer les taux sériques d'iode lié aux protéines sans qu'il y ait signes de dérèglement thyroïdien.

Une hausse de la cholestérolémie, de la triglycéridémie et de la glycémie peut être associée à un traitement par des diurétiques thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide.

Hépatique/biliaire/pancréatique

L'utilisation d'hydrochlorothiazide en présence d'une insuffisance hépatique ou d'une hépatopathie évolutive commande la prudence, car un léger déséquilibre hydroélectrolytique ou une variation minime de la teneur en ammoniacque du sérum pourrait provoquer un coma hépatique.

En général, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une hépatopathie légère ou modérée. En raison de la composante hydrochlorothiazide, on ne doit pas employer Auro-Valsartan HCT (le médicament n'est pas recommandé) en présence d'une insuffisance hépatique grave (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique). La prudence est toutefois de mise chez les patients atteints d'une maladie du foie, et plus particulièrement chez ceux qui présentent une obstruction des voies biliaires, étant donné que la majeure partie du valsartan est éliminée dans la bile. On ne possède aucune donnée concernant les patients atteints d'une hépatopathie grave (voir 10.3 Pharmacocinétique).

On utilisera avec prudence les diurétiques thiazidiques chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou d'une hépatopathie évolutive, car de légères modifications de l'équilibre liquidien et électrolytique peuvent provoquer un coma hépatique.

Ophthalmologique

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome à angle fermé secondaire

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut provoquer une réaction idiosyncrasique conduisant à un épanchement choroïdien, une myopie aiguë transitoire et/ou un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes – apparition soudaine d'une diminution de l'acuité visuelle, d'une vision trouble ou d'une douleur oculaire – surviennent généralement au cours des heures ou des semaines qui suivent le début du traitement. Faute de traitement, un glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte permanente de la vue.

Devant pareils symptômes, on doit tout d'abord mettre fin au traitement par l'hydrochlorothiazide le plus tôt possible. Si on n'arrive pas à maîtriser la pression intraoculaire, une intervention médicale, voire chirurgicale, rapide pourrait s'imposer. Des

antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline pourraient constituer des facteurs de risque de glaucome aigu à angle fermé.

Rénal

L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) a donné lieu à des altérations de la fonction rénale chez les sujets qui y étaient prédisposés. Chez les patients dont la fonction rénale pourrait dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, notamment ceux qui souffrent d'une sténose artérielle rénale bilatérale ou unilatérale (un seul rein) ou qui sont atteints d'insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement à l'aide d'agents connus pour inhiber ce système a été associé à une oligurie, à une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. L'emploi concomitant de diurétiques peut accroître le risque chez les patients prédisposés.

On a également observé une fréquence plus élevée d'hyperkaliémie d'importance clinique chez les patients traités par le valsartan (voir 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives). Les patients ayant été exposés à des diurétiques d'épargne potassique et/ou à des suppléments de potassium étaient plus susceptibles de présenter une hyperkaliémie. Par conséquent, l'emploi de ces agents devrait être soigneusement surveillé ou évité (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Agents augmentant le taux de potassium sérique).

Certains patients atteints d'insuffisance cardiaque ont présenté une élévation des taux de BUN (azote uréique du sang), de créatinine sérique et de potassium. Ces effets sont plus susceptibles de survenir chez les patients atteints d'une insuffisance rénale préexistante. Il peut être nécessaire de réduire la dose et/ou de mettre fin à l'administration de comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide. Dans le cadre de l'étude Val-HeFT (*Valsartan in Heart Failure Trial*), au cours de laquelle 93 % des patients prenaient des IECA en concomitance, la fréquence d'abandon du traitement en raison d'élévation des taux de créatinine ou de potassium a été de 1,0 % dans le groupe valsartan comparativement à 0,2 % dans le groupe placebo.

L'emploi du valsartan doit s'accompagner d'une évaluation appropriée de la fonction rénale.

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale d'intensité légère à modérée ($DFG \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). En raison de sa composante hydrochlorothiazidique, Auro-Valsartan HCT (comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide) ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ($DFG < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Les diurétiques thiazidiques peuvent déclencher une azotémie en présence d'une néphropathie chronique (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Ils sont inefficaces en présence d'insuffisance rénale grave ($DFG < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale, et 10.3 Pharmacocinétique).

Azotémie

L'hydrochlorothiazide peut accélérer ou intensifier l'azotémie. Les effets cumulatifs du médicament peuvent se manifester chez des patients atteints d'insuffisance rénale. En cas d'aggravation de l'azotémie et de l'oligurie pendant le traitement d'une néphropathie évolutive grave, on cessera l'administration du diurétique (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Patients atteints d'insuffisance rénale

L'emploi d'ARA – y compris valsartan – ou d'IECA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 9.4 Interactions médicament-médicament, Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA] par les ARA, les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène).

Respiratoire

Détresse respiratoire aiguë

Des cas graves de toxicité respiratoire aiguë, y compris le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été signalés après la prise d'hydrochlorothiazide. Un œdème pulmonaire se développe habituellement dans les minutes ou les heures qui suivent la prise d'hydrochlorothiazide. Au moment de l'apparition du SDRA, les symptômes peuvent inclure la dyspnée, la fièvre, la détérioration pulmonaire et l'hypotension. En présence d'un diagnostic soupçonné de SDRA, on cessera d'administrer Auro-Valsartan HCT et on prodiguera le traitement approprié. Auro-Valsartan HCT ne doit pas être administré aux patients ayant déjà présenté un SDRA après avoir pris de l'hydrochlorothiazide ou un autre diurétique thiazidique.

Sensibilité/résistance

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez des patients ayant ou non des antécédents d'allergies ou d'asthme bronchique.

On a signalé la possibilité d'une activation ou d'une exacerbation du lupus érythémateux aigu disséminé chez des patients traités par de l'hydrochlorothiazide.

7.1 Populations particulières

7.1.1. Femmes enceintes

Administrés aux femmes enceintes, les médicaments qui agissent directement sur le système-rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) peuvent provoquer une morbidité et une mortalité fœtales et néonatales. En cas de grossesse, le traitement par Auro-Valsartan HCT doit être interrompu le plus tôt possible.

L'emploi d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine au cours de la grossesse n'est pas recommandé. Les données épidémiologiques sur le risque de tératogénicité consécutif à l'exposition à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (autre classe de médicaments agissant sur le SRAA) durant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes. Cependant, la possibilité d'une légère augmentation du risque ne peut être écartée. À la lumière des données dont on dispose, un risque semblable pourrait exister avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. Chez les patientes qui tentent de concevoir, il faut remplacer l'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine par un autre antihypertenseur dont l'innocuité durant la grossesse est établie. Dès qu'une grossesse est déclarée, il faut interrompre l'administration de l'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et, s'il y a lieu, instaurer un autre traitement.

L'emploi d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine durant les deuxièmes et troisièmes trimestres de la grossesse entraîne des effets toxiques chez le fœtus (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retard de l'ossification crânienne) et le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

Des cas d'avortement spontané, d'oligoamnios et de dysfonctionnement rénal chez le nouveau-né ont été observés chez des femmes ayant pris du valsartan par mégarde durant la grossesse.

On doit observer de près les nourrissons exposés in utero à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine afin de déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut veiller à maintenir une tension artérielle et une perfusion rénale adéquates. Une transfusion d'échange peut être nécessaire afin de contrer l'hypotension ou de pallier l'insuffisance rénale ; cependant, d'après le peu d'expérience dont on dispose, ces interventions ne semblent pas se traduire par des bienfaits cliniques importants. La dialyse n'élimine pas le valsartan du plasma.

Les diurétiques thiazidiques franchissent la barrière placentaire et paraissent dans le sang du cordon. L'emploi régulier de diurétiques, dont l'hydrochlorothiazide, chez des femmes enceintes par ailleurs en bonne santé n'est pas recommandé et expose la mère et le fœtus à des risques inutiles, dont l'ictère fœtal et néonatal, la thrombocytopénie et peut-être d'autres effets indésirables survenus chez l'adulte. Les diurétiques ne préviennent pas la toxémie gravidique, et rien n'indique de façon concluante qu'ils sont utiles dans le traitement de la toxémie.

Données chez l'animal : Aucun effet tératogène n'a été observé par suite de l'administration orale de valsartan à des doses pouvant atteindre 600 mg/kg/jour chez des rates et des souris en gestation, et 10 mg/kg/jour chez des lapines gestantes. Cela dit, des études chez le rat traité oralement par le valsartan à des doses toxiques pour la femelle gravide (réduction du gain pondéral et de l'apport alimentaire), soit de 600 mg/kg/jour durant l'organogenèse ou à la fin de la gestation ou encore au cours de la période de lactation, ont révélé une diminution significative du poids du fœtus, du poids à la naissance et du taux de survie néonatale, de même qu'un léger retard sur le plan du développement. Chez le lapin, une fœtotoxicité

associée à une toxicité maternelle (mortalité) a été observée à des doses de 5 et de 10 mg/kg/jour.

7.1.2. Femmes qui allaitent

On ignore si le valsartan passe dans le lait maternel, mais il se retrouve en quantité importante dans le lait des rates. Les diurétiques thiazidiques passent dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et qu'il peut y avoir un risque pour le nourrisson, il faut cesser soit l'allaitement, soit l'emploi du médicament, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

7.1.3. Enfants

Enfants (< 18 ans) : On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité de comprimés de valsartan-hydrochlorothiazide HCT chez les enfants et les adolescents (avant l'âge de 18 ans) ; son utilisation chez des patients de ce groupe d'âge n'est donc pas recommandée.

7.1.4. Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Dans l'ensemble, on n'a noté aucune différence liée à l'âge au chapitre des effets indésirables, mais comme certaines personnes âgées peuvent se montrer plus sensibles aux médicaments, la prudence est de mise.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

On a évalué l'innocuité comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide chez plus de 7616 patients traités pour de l'hypertension essentielle. De ces patients, 4372 ont reçu de comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, pendant une période moyenne de 8 semaines.

Lors des essais cliniques contrôlés, le taux d'abandon en raison d'effets indésirables a été de 2,3 % chez les patients recevant comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide et de 3,1 % chez ceux prenant le placebo. Les effets indésirables ayant le plus souvent mené à l'abandon du traitement par comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide ont été les étourdissements et les céphalées.

Les effets indésirables graves le plus souvent observés avec comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide ont été l'infarctus du myocarde et la douleur thoracique.

Le tableau ci-après se fonde sur les résultats d'essais contrôlés (par placebo ou traitement actif) à double insu menés chez des patients traités par comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide à raison de 80/12,5 mg, de 80/25 mg, de 160/12,5 mg, de 160/25 mg, de 320/12,5 mg et de 320/25 mg; par valsartan à raison de 80 mg, de 160 mg et de 320 mg; et par l'hydrochlorothiazide (HCTZ) à raison de 12,5 mg et de 25 mg (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES). Ce tableau fait état de tous les effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 1 % dans l'un des 4 groupes (comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide, valsartan en monothérapie, HCTZ en monothérapie ou placebo), indépendamment du lien de causalité avec le médicament à l'étude.

Tableau 2 – Fréquence des effets indésirables observés lors d'études contrôlées à double insu durant lesquelles les sujets ont reçu comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide à raison de 80/12,5 mg, de 80/25 mg, de 160/12,5 mg, de 160/25 mg, de 320/12,5 mg et de 320/25 mg.

	Valsartan / HCTZ N= 4372	Valsartan N=2447	Hydrochlorothiazide N= 535	Placebo N= 262
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Troubles auriculaires et labyrinthiques				
Vertiges	35 (0,8)	10 (0,4)	6 (1,1)	1 (0,4)
Troubles gastrointestinaux				
Diarrhée	48 (1,1)	41 (1,7)	10 (1,9)	3 (1,1)
Nausées	37 (0,8)	21 (0,9)	10 (1,9)	4 (1,5)
Dyspepsie	25 (0,6)	18 (0,7)	6 (1,1)	1 (0,4)
Vomissements	13 (0,3)	11 (0,4)	1 (0,2)	4 (1,5)
Mal de dents	9 (0,2)	4 (0,2)	1 (0,2)	3 (1,1)
Constipation	6 (0,1)	3 (0,1)	12 (2,2)	2 (0,8)
Troubles généraux				
Fatigue	72 (1,6)	26 (1,1)	22 (4,1)	4 (1,5)
Œdème périphérique	25 (0,6)	27 (1,1)	10 (1,9)	3 (1,1)
Infections				
Rhinopharyngite	103 (2,4)	67 (2,7)	15 (2,8)	5 (1,9)
Infection des voies respiratoires supérieures	53 (1,2)	49 (2,0)	23 (4,3)	9 (3,4)
Grippe	37 (0,8)	22 (0,9)	8 (1,5)	3 (1,1)
Bronchite	33 (0,8)	15 (0,6)	6 (1,1)	3 (1,1)
Sinusite	29 (0,7)	23 (0,9)	7 (1,3)	6 (2,3)
Infection des voies urinaires	26 (0,6)	12 (0,5)	7 (1,3)	1 (0,4)

	Valsartan / HCTZ N= 4372	Valsartan N=2447	Hydrochlorothiazide N= 535	Placebo N= 262
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Hypokaliémie	7 (0,2)	2 (0,1)	13 (2,4)	2 (0,8)
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs				
Dorsalgie	52 (1,2)	37 (1,5)	11 (2,1)	7 (2,7)
Arthralgie	44 (1,0)	25 (1,0)	8 (1,5)	3 (1,1)
Myalgie	25 (0,6)	15 (0,6)	6 (1,1)	1 (0,4)
Douleurs dans les membres	21 (0,5)	10 (0,4)	11 (2,1)	0 (0,0)
Crampes musculaires	18 (0,4)	3 (0,1)	10 (1,9)	3 (1,1)
Troubles du système nerveux				
Céphalées	161 (3,7)	126 (5,1)	54 (10,1)	38 (14,5)
Étourdissements	153 (3,5)	49 (2,0)	27 (5,0)	10 (3,8)
Somnolence	11 (0,3)	8 (0,3)	1 (0,2)	3 (1,1)
Hypoesthésie	10 (0,2)	5 (0,2)	2 (0,4)	4 (1,5)
Céphalées sinusales	4 (0,1)	7 (0,3)	3 (0,6)	3 (1,1)
Migraine	2 (0,0)	7 (0,3)	0 (0,0)	4 (1,5)
Troubles psychiatriques				
Insomnie	16 (0,4)	12 (0,5)	3 (0,6)	3 (1,1)
Troubles rénaux et urinaires				
Pollakiurie	30 (0,7)	11 (0,4)	8 (1,5)	2 (0,8)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	52 (1,2)	37 (1,5)	11 (2,1)	2 (0,8)
Douleur pharyngolaryngée	30 (0,7)	12 (0,5)	6 (1,1)	1 (0,4)
Congestion sinusale	19 (0,4)	7 (0,3)	12 (2,2)	3 (1,1)
Congestion nasale	16 (0,4)	14 (0,6)	7 (1,3)	0 (0,0)
Troubles cutanés et souscutanés				
Éruption cutanée	11 (0,3)	10 (0,4)	6 (1,1)	1 (0,4)

D'après l'évaluation des effets indésirables survenus dans l'ensemble des populations traitée et témoin incluses dans les analyses de l'innocuité, les effets observés le plus souvent avec l'association de valsartan à 320 mg et d'HCTZ, sans égard à leur lien avec le traitement, ont été les étourdissements, la rhinopharyngite, les céphalées et la fatigue. La fréquence d'hypotension s'est chiffrée à 0,7 % chez les patients traités par cette association.

Les effets indésirables ci-après ont été signalés chez des patients traités à l'aide de diurétiques thiazidiques seuls, dont l'hydrochlorothiazide :

Effets très fréquents : (surtout à des doses élevées) hypokaliémie, hausse des lipides sanguins (cholestérol total et triglycérides).

Effets fréquents : hyponatrémie, hypomagnésémie, hyperuricémie, urticaire et autres formes d'éruptions cutanées, perte d'appétit, nausées et vomissements légers, hypotension posturale pouvant être aggravée par l'alcool, les anesthésiques ou les sédatifs, impuissance.

Effets rares : hypercalcémie, hyperglycémie, glycosurie et détérioration de l'état métabolique du diabétique, réaction de photosensibilité, malaise abdominal, constipation, diarrhée, cholestase ou ictère, arythmie, céphalées, étourdissements, troubles du sommeil, dépression, paresthésie, troubles visuels, thrombocytopénie s'accompagnant parfois de purpura.

Très rares : alcalose hypochlorémique, vascularite nécrosante, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, réactions cutanées s'apparentant au lupus érythémateux, réactivation du lupus érythémateux, pancréatite, leucopénie, agranulocytose, insuffisance médullaire, anémie hémolytique, réactions d'hypersensibilité, détresse respiratoire, y compris pneumonite et œdème pulmonaire.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Troubles touchant l'organisme entier : arthrite, asthénie, hypersensibilité, grippe, contusion, insomnie, œdème périphérique, pyrexie, entorses et foulures.

Troubles cardiovasculaires : angine de poitrine, hypotension, infarctus du myocarde, palpitations, tachycardie, extrasystoles ventriculaires.

Troubles digestifs : cinétose, maux d'estomac.

Troubles auriculaires et labyrinthiques : otalgie.

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, xérostomie, dyspepsie, flatulence, gastrite, mal de dents, vomissements.

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : arthralgie, myalgie, foulure.

Troubles métaboliques et nutritionnels : diabète, goutte, hypokaliémie, hyperuricémie.

Troubles nerveux et psychiatriques : anxiété, somnolence.

Troubles rénaux et urinaires : miction fréquente, infection des voies urinaires, pollakiurie.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchite, inconfort ou douleur thoracique, dyspnée, douleur pharyngolaryngée, congestion sinusale, sinusite.

Troubles de l'appareil reproducteur : dysfonction érectile. Troubles cutanés et sous-cutanés : éruption cutanée.

Troubles sensoriels : vision brouillée, conjonctivite, vertiges, acouphène, troubles visuels.

Autres : infection virale.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Potassium : Au cours des essais à double insu contrôlés par placebo ou par traitement actif, la baisse > 20 % du taux de potassium a été la plus fréquente avec l'HCTZ à 25 mg (9,7 %), puis avec l'HCTZ à 12,5 mg (6,3 %), l'association de valsartan à 320 mg et d'HCTZ à 25 mg (4,5 %), l'association de valsartan à 320 mg et d'HCTZ à 12,5 mg (3,8 %) et le valsartan à 320 mg (2,0 %), comparativement au placebo (3,1 %). En outre, la kaliémie a augmenté de plus de 20 % chez certains patients, mais aucun lien n'a été établi avec la dose administrée.

Créatinine, azote uréique du sang et acide urique : Au cours d'essais cliniques contrôlés par placebo, la créatinine et l'azote uréique du sang ont augmenté légèrement chez 1,9 % et 14,7 %, respectivement des patients traités par comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide, et chez 0,4 % et 6,3 %, respectivement des patients recevant le placebo. L'augmentation > 50 % de l'acide urique a été la plus fréquente avec l'association de valsartan à 320 mg et d'HCTZ à 25 mg (5,5 %), puis avec l'association de valsartan à 320 mg et d'HCTZ à 12,5 mg (2,8 %), l'HCTZ à 25 mg (2,0 %), le valsartan à 320 mg (1,7 %) et l'HCTZ à 12,5 mg (0,8 %), comparativement au placebo (1,6 %).

Hémoglobine et hématocrite : Des diminutions de plus de 20 % du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite ont été notées chez moins de 0,1 % des patients traités par comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide, comparativement à 0,0 % des patients ayant reçu le placebo.

Neutropénie : Une neutropénie a été observée chez 0,1 % des patients recevant comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide, et chez 0,4 % des patients prenant le placebo.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les données portant sur l'emploi post-commercialisation de valsartan en monothérapie font état de très rares cas d'anaphylaxie, de cas d'œdème de Quincke (avec enflure du visage, des lèvres et/ou de la langue), de dermatite bulleuse (fréquence inconnue), de photosensibilité,

d'élévation de la tension artérielle et d'altération du goût. De très rares cas d'insuffisance rénale ont également été signalés.

Le lecteur trouvera à la fin de ce paragraphe d'autres effets indésirables observés après la commercialisation du médicament. Comme la notification de ces réactions n'est pas obligatoire et que la taille de la population visée est incertaine, on ne peut pas toujours évaluer correctement la fréquence, qui demeure dès lors inconnue. Ces effets sont les suivants : insuffisance rénale aiguë, troubles rénaux, anémie aplasique, érythème polymorphe, fièvre, spasmes musculaires, asthénie et glaucome aigu à angle fermé.

Cancer de la peau autre que le mélanome : Certaines études épidémiologiques ont suggéré un risque plus élevé de carcinome spinocellulaire (CSC) et basocellulaire (CBC) avec une utilisation plus prolongée ou intensive d'hydrochlorothiazide. Prenant en considération l'incertitude importante autour des données probantes, une revue systématique et méta-analyse effectuée par Santé Canada suggère que l'utilisation d'hydrochlorothiazide pour plusieurs années (> 3 ans) pourrait entraîner :

- 122 cas additionnels (IC à 95 %, de 112 à 133 cas additionnels) de CSC par 1000 patients traités comparativement aux patients non traités avec l'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 3 études observationnelles) ;
- 31 cas additionnels (IC à 95 %, de 24 à 37 cas additionnels) de CBC par 1000 patients traités comparativement aux patients non traités avec l'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 2 études observationnelles).

Des cas de douleur musculaire, de faiblesse musculaire, de myosite et de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients recevant des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Des cas de syncope ont été rapportés avec comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide. On ignore si cet effet indésirable était lié au traitement.

Des cas de déshydratation, de vertiges orthostatiques, d'hypoesthésie, de prurit et de rhinite, de leucopénie, de douleur abdominale haute, de bronchite aiguë, d'épistaxis, de gastro-entérite, d'hyperhidrose, de cervicalgie, d'otite moyenne, de paresthésie, de foulure ligamentaire, d'hypersensibilité/de réactions allergiques comprenant la maladie sérique, d'œdème pulmonaire non cardiogène et de baisse de la libido ont également été signalés.

Affections hépatobiliaires : augmentation de la concentration d'enzymes hépatiques, hausse de la bilirubinémie.

Les effets indésirables graves suivants, sans égard à la causalité et de fréquence inconnue, ont été signalés lors des essais cliniques ou après la commercialisation du produit : érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, nécrose cutanée, éruption cutanée avec desquamation, pemphigus et pemphigoïde.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

L'emploi concomitant d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine [ARA] – y compris le valsartan – ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IECA] avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez des patients atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) est contre-indiqué (voir 9.4 Interactions médicament-médicament – Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) par les ARA, les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles avec le valsartan

Médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Agents augmentant le taux de potassium sérique	T	L'emploi concomitant de diurétiques d'épargne potassique (p. ex., la spironolactone, le triamtérène et l'amiloride) ou d'autres médicaments pouvant augmenter le taux de potassium (p. ex., l'héparine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole), de suppléments de potassium ou de succédanés de sel contenant du potassium peut avoir pour effet d'augmenter le taux de potassium sérique.	Surveiller la kaliémie.

Médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		<p>L'administration concomitante d'un diurétique thiazidique peut atténuer l'effet que pourrait avoir le valsartan sur le potassium sérique. Comme le valsartan diminue la production d'aldostérone, l'emploi concomitant de diurétiques d'épargne potassique ou de suppléments de potassium n'est indiqué que dans les cas d'hypokaliémie avérée, et nécessite des dosages fréquents du potassium sérique. Il faut aussi user de prudence avec les succédanés de sel contenant du potassium.</p>	
Lithium	EC, É	<p>Une augmentation réversible des concentrations sériques et de la toxicité du lithium a été signalée lors de l'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ou de thiazides. Si l'on emploie également un diurétique, les risques de toxicité attribuables au lithium pourraient être accrus avec Auro- Valsartan-HCT.</p>	<p>Il est recommandé de surveiller étroitement les concentrations sériques de lithium en cas d'administration concomitante de ces agents.</p>
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2)	EC	<p>L'administration simultanée d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'AINS peut entraîner une atténuation de l'effet antihypertensif. En outre, chez les patients qui sont</p>	<p>On recommande de surveiller la fonction rénale au moment d'amorcer ou de modifier le traitement chez les patients qui prennent le valsartan et des AINS en concomitance.</p>

Médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		âgés ou qui présentent une déplétion volumique (dont ceux qui prennent des diurétiques) ou une altération de la fonction rénale, l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'AINS peut entraîner un risque accru de détérioration de la fonction rénale.	
Transporteurs OATP1B1 et/ou MRP2	T	Les résultats d'une étude in vitro réalisée sur des échantillons de tissu hépatique humain montrent que le valsartan est un substrat des transporteurs OATP1B1 et MRP2 assurant respectivement la capture et l'efflux hépatiques des médicaments. Cela dit, l'administration concomitante d'inhibiteurs du transporteur de capture (rifampine, cyclosporine) ou d'efflux (ritonavir) risque d'accroître l'exposition générale au valsartan.	Surveiller la tension artérielle comme d'habitude.
Warfarine	EC	L'administration concomitante de valsartan et de warfarine pendant 3 jours s'est traduite par une augmentation de 12 % du temps de prothrombine, mais n'a pas eu d'effet sur la biodisponibilité du valsartan ni sur le temps de céphaline activé.	Cette interaction n'a pas de portée clinique. Surveiller le temps de prothrombine comme d'habitude.

Médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) par les ARA, les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène	EC	<u>Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA).</u>	

Légende : É = Étude de cas, EC = étude clinique ; T = théorique

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles avec l'hydrochlorothiazide

Médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Alcool, barbituriques ou narcotiques	C	Ces substances peuvent accentuer l'hypotension orthostatique.	Il faut éviter la prise d'alcool, de barbituriques et de narcotiques, en particulier à l'amorce du traitement.
Amantadine	C	Lorsqu'il y a prise concomitante, les diurétiques thiazidiques (y compris l'hydrochlorothiazide) peuvent augmenter le risque de survenue des effets indésirables de l'amantadine.	Rester à l'affût des effets indésirables de l'amantadine.
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B accroît le risque d'hypokaliémie provoquée par les diurétiques thiazidiques.	La surveillance des taux sériques de potassium est de mise.
Antidiabétiques (p. ex., insuline ou hypoglycémiant par voie orale)	EC	L'hyperglycémie provoquée par les diurétiques thiazidiques peut compromettre l'équilibre glycémique. La baisse des taux sériques de potassium accroît l'intolérance au glucose.	Il faut surveiller l'équilibre glycémique, administrer un supplément de potassium au besoin afin de maintenir une kaliémie appropriée et régler la posologie des antidiabétiques, si nécessaire.
Antihypertenseurs	EC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'effet des autres antihypertenseurs (p. ex., guanéthidine, méthylidopa, bêtabloquants,	

Médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		vasodilatateurs, bloqueurs des canaux calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [ECA], antagonistes des récepteurs de l'angiotensine [ARA] et inhibiteurs directs de la rénine [IDR]).	
Antinéoplasiques, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate	EC	Lorsqu'il y a prise concomitante, les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et intensifier leurs effets myélosuppressifs.	Le bilan hématologique doit faire l'objet d'une surveillance étroite chez les patients qui reçoivent ces médicaments en concomitance. Un réglage de la dose des agents cytotoxiques peut s'avérer nécessaire.
Chélateurs des acides biliaires, comme la cholestyramine	EC	Les chélateurs des acides biliaires se lient aux diurétiques thiazidiques dans l'intestin et diminuent l'absorption gastro intestinale de 43 à 85 %. L'administration de diurétiques thiazidiques 4 heures après celle des chélateurs des acides biliaires réduit l'absorption de l'hydrochlorothiazide de 30 à 35 %.	Administer les diurétiques thiazidiques de 2 à 4 heures avant ou 6 heures après la prise des chélateurs des acides biliaires. Maintenir une séquence d'administration constante. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose des diurétiques thiazidiques si nécessaire.
Suppléments de calcium et de vitamine D	C	La prise de diurétiques thiazidiques réduit l'excrétion rénale du calcium et augmente la libération du calcium par les os.	La surveillance des taux sériques de calcium est de mise, en particulier lors de l'emploi concomitant de suppléments calciques à forte dose. Il peut être nécessaire de diminuer la dose ou de cesser l'administration des suppléments de calcium ou de vitamine D.
Carbamazépine	C	La carbamazépine peut causer	La surveillance des taux

Médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		une hyponatrémie d'importance clinique. Son emploi concomitant avec les diurétiques thiazidiques peut accentuer l'hyponatrémie.	sériques de sodium et la prudence sont de mise.
Corticostéroïdes et corticotrophine (ACTH)	T	Un accroissement de la déplétion électrolytique, notamment une hypokaliémie, peut survenir.	Surveiller le taux sérique de potassium et procéder à un réglage posologique, au besoin.
Cyclosporine	C	Un traitement concomitant par la cyclosporine peut accroître le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutteux.	Surveiller les taux sériques d'acide urique.
Diazoxide	C	Les diurétiques thiazidiques pourraient accentuer l'effet hyperglycémique du diazoxide.	Surveiller la glycémie.
Digoxine	EC	La perturbation électrolytique causée par les diurétiques thiazidiques (principalement hypokaliémie et hypomagnésémie) majore le risque d'intoxication à la digoxine, qui peut provoquer une arythmie mortelle.	Il faut user de prudence lors de l'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de digoxine. Une surveillance étroite des taux d'électrolytes et de digoxine est nécessaire. On peut administrer un supplément de potassium ou régler la dose de la digoxine ou du diurétique thiazidique, au besoin.
Médicaments modifiant la motilité gastro-intestinale, p. ex., anticholinergiques, tels que l'atropine, et procinétiques, comme le métoclopramide et la dompéridone	EC, T	Les anticholinergiques peuvent faire augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en raison d'un ralentissement de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique. À l'inverse, les procinétiques peuvent la faire diminuer.	Un réglage de la dose du diurétique thiazidique peut s'avérer nécessaire.
Antigoutteux	T, ECR	Une hyperuricémie provoquée	Un réglage de la dose de

Médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
(allopurinol, agents uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase)		par les diurétiques thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la goutte conférée par l'allopurinol et le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut accroître la fréquence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	l'antigoutteux peut s'avérer nécessaire.
Lithium	EC	Les diurétiques thiazidiques réduisent la clairance rénale du lithium et intensifient ses risques toxiques.	L'emploi concomitant des diurétiques thiazidiques et du lithium n'est généralement pas recommandé. Si leur utilisation conjointe est néanmoins jugée nécessaire, la dose de lithium doit être réduite de moitié, et les concentrations de lithium doivent être étroitement surveillées.
Médicaments altérant la kaliémie	EC, C	L'effet hypokaliémique des diurétiques peut être aggravé, pour cause de synergie, par la prise concomitante des composés suivants : diurétiques kaliurétiques, corticostéroïdes, corticotrophine, amphotéricine, carbénoxolone, pénicilline G, dérivés de l'acide salicylique ou antiarythmiques, agonistes β_2 , pseudoéphédrine, éphédrine, chloroquine et antibiotiques.	On recommande de surveiller l'équilibre électrolytique sérique. La prise concomitante de suppléments de potassium pourrait s'imposer.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	La rétention sodique et aqueuse liée à la prise d'AINS s'oppose aux effets diurétiques et	Si l'emploi concomitant est nécessaire, il faut surveiller de près la fonction rénale, les taux sériques de potassium

Médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		antihypertenseurs des diurétiques thiazidiques. L'inhibition de la synthèse rénale des prostaglandines provoquée par les AINS entraîne une diminution du débit sanguin rénal. La diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) provoquée par les diurétiques thiazidiques peut entraîner une insuffisance rénale aiguë. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque sont particulièrement exposés à ce risque.	ainsi que la tension artérielle. Un réglage de la dose peut s'avérer nécessaire.
Amines pressives (par exemple, la noradrénaline)	T	L'hydrochlorothiazide peut atténuer la réponse aux amines pressives telles que la noradrénaline.	La portée clinique de cet effet n'est pas importante au point d'interdire l'emploi de ces médicaments.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS, p. ex., citalopram, escitalopram, sertraline)	T, C	L'emploi concomitant de ces agents avec les diurétiques thiazidiques peut accentuer l'hyponatrémie.	La surveillance des taux sériques de sodium et la prudence sont de mise.
Myorelaxants de la famille des curare, p. ex., tubocurarine	C	Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la réponse aux myorelaxants tels que les dérivés du curare.	
Topiramate	EC	Effet additif sur l'hypokaliémie. Augmentation possible des concentrations sériques de topiramate provoquée par les diurétiques thiazidiques.	La surveillance des taux sériques de potassium et de topiramate est de mise. Administrer des suppléments de potassium ou régler la dose de topiramate au besoin.
Médicaments modifiant la motilité gastro-intestinale,	EC, T	Les anticholinergiques peuvent faire augmenter la biodisponibilité des	Un réglage de la dose du diurétique thiazidique peut s'avérer nécessaire.

Médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
p. ex., anticholinergiques, tels que l'atropine, et prokinétiques, comme le métoclopramide et la dompéridone		diurétiques thiazidiques en raison d'un ralentissement de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique. À l'inverse, les prokinétiques peuvent la faire diminuer.	
Myorelaxants de la famille des curare, p. ex., tubocurarine	C	Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la réponse aux myorelaxants tels que les dérivés du curare.	
Suppléments de calcium et de vitamine D	C	La prise de diurétiques thiazidiques réduit l'excrétion rénale du calcium et augmente la libération du calcium par les os.	La surveillance des taux sériques de calcium est de mise, en particulier lors de l'emploi concomitant de suppléments calciques à forte dose. Il peut être nécessaire de diminuer la dose ou de cesser l'administration des suppléments de calcium ou de vitamine D.
Topiramate	EC	Effet additif sur l'hypokaliémie. Augmentation possible des concentrations sériques de topiramate provoquée par les diurétiques thiazidiques.	La surveillance des taux sériques de potassium et de topiramate est de mise. Administrer des suppléments de potassium ou régler la dose de topiramate au besoin.

Légende : C = étude de cas ; ECR = étude de cohortes rétrospective ; EC = étude clinique ; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Auro-Valsartan HCT peut être pris avec ou sans aliments, pourvu qu'il soit pris de la même façon chaque jour (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Auro-Valsartan HCT (de valsartan et d'hydrochlorothiazide) réunit les effets du valsartan, antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II actif par voie orale, et ceux d'un diurétique, l'hydrochlorothiazide.

10.1 Mode d'action

Valsartan

Le valsartan agit de façon sélective sur les récepteurs de type AT1, qui assurent la médiation des actions cardiovasculaires connues de l'angiotensine II, principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine. Les récepteurs de type AT2, présents dans les tissus du cerveau, de l'endomètre, du myomètre ainsi que dans les tissus des reins et des glandes surrénales chez le fœtus, ne semblent pas intervenir dans l'homéostasie cardiovasculaire, selon les connaissances actuelles. Le valsartan ne démontre aucune activité agoniste partielle au regard des récepteurs AT1 et n'exerce pour ainsi dire aucune activité sur les récepteurs AT2. Le valsartan ne se lie pas à d'autres récepteurs hormonaux ni aux canaux ioniques connus pour jouer un rôle important dans la régulation cardiovasculaire, non plus qu'il ne les bloque. Le principal métabolite du valsartan, le valéryl 4-hydroxy valsartan, est essentiellement inactif.

L'angiotensine II exerce une vaste gamme d'effets physiologiques. Nombre de ces effets participent directement ou indirectement à la régulation de la tension artérielle. Puissant vasoconstricteur, l'angiotensine II provoque une réponse vasopressive directe. De plus, elle favorise la rétention sodique et la sécrétion d'aldostérone.

Le blocage des récepteurs AT1 de l'angiotensine II double sinon triple les concentrations plasmatiques de rénine et d'angiotensine II chez les patients hypertendus. On ne connaît pas les effets à long terme d'une stimulation accrue des récepteurs AT2 par l'angiotensine II.

Le valsartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), également appelée kinase II, qui assure la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II, ainsi que la dégradation de la bradykinine.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Ce type de diurétique agit sur le mécanisme tubulaire de la réabsorption électrolytique, augmentant directement l'excrétion de quantités plus ou moins égales de sodium et de chlorure. De façon indirecte, l'action diurétique de l'hydrochlorothiazide réduit le volume plasmatique et entraîne, du coup, une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique, une hausse de la sécrétion d'aldostérone, un accroissement de la perte de potassium dans l'urine et une diminution du potassium sérique. Le lien rénine-aldostérone est assuré par l'angiotensine II, de sorte que l'administration concomitante d'un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II tend à renverser la perte de potassium associée aux diurétiques thiazidiques.

L'hydrochlorothiazide est utile dans le traitement de l'hypertension. On peut l'employer seul ou en association avec d'autres antihypertenseurs. L'hydrochlorothiazide n'a pas d'effets sur la tension artérielle normale.

10.2 Pharmacodynamie

Valsartan

Le valsartan inhibe l'effet vasopresseur de l'angiotensine II administrée en perfusion. À une dose orale de 80 mg, l'inhibition maximale est d'environ 80 % et l'effet inhibiteur persiste pendant 24 heures dans une proportion d'environ 30 %.

Après l'administration d'une dose unique par voie orale, le délai d'action du valsartan est d'environ 2 heures, l'activité antihypertensive de cet agent atteignant son maximum en 4 à 6 heures chez la plupart des patients.

L'effet antihypertensif du valsartan dure 24 heures. Le ratio de l'effet minimal par rapport à l'effet maximal varie de 0,54 à 0,76. Le valsartan abaisse la tension artérielle des patients hypertendus sans modifier leur fréquence cardiaque.

Après l'administration de doses répétées, la réduction maximale de la tension artérielle est généralement atteinte en 4 semaines, quelle que soit la dose, et persiste durant un traitement à long terme. L'ajout d'hydrochlorothiazide abaisse davantage la tension artérielle.

L'interruption soudaine du traitement par le valsartan ne semble pas provoquer d'effet de rebond.

Bien que les données disponibles à ce jour indiquent que le profil pharmacodynamique du valsartan est le même chez les patients hypertendus de race noire et de race blanche, il n'en demeure pas moins que les antihypertenseurs agissant sur le système rénine-angiotensine, notamment les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II, se révèlent en général moins efficaces chez les hypertendus présentant de faibles concentrations de rénine (fait courant dans la population noire). La prudence est donc de mise.

Hydrochlorothiazide

L'effet diurétique à la suite de la prise d'une dose par voie orale se fait sentir en 2 heures, et atteint son maximum dans un délai d'environ 4 heures. L'effet diurétique dure approximativement de 6 à 12 heures.

Valsartan-hydrochlorothiazide

On a montré que les composantes comprimées de valsartan et d'hydrochlorothiazide, ont un effet additif sur la baisse de la tension artérielle : elles abaissent davantage la tension artérielle que si elles sont utilisées seules.

L'effet antihypertenseur de comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide, dure 24 heures. Lors d'essais cliniques d'une durée d'au moins un an, l'effet antihypertenseur s'est maintenu tout au long du traitement. Malgré la baisse marquée de la tension artérielle, l'administration de comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide, n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la fréquence cardiaque.

10.3 Pharmacocinétique

Valsartan

Étant donné que le profil pharmacocinétique du valsartan est linéaire à des doses variant de 80 à 320 mg, on n'observe pas d'accumulation notable du valsartan dans le plasma par suite de l'administration répétée de cet agent. Les concentrations plasmatiques sont similaires chez l'homme et la femme.

Absorption : Les concentrations plasmatiques maximales de valsartan sont atteintes dans les 2 à 4 heures qui suivent l'administration orale du médicament en monothérapie. La biodisponibilité absolue moyenne du valsartan est d'environ 23 %, mais elle varie largement.

Distribution : Le valsartan se lie aux protéines sériques, principalement à l'albumine, dans des proportions variant de 94% à 97 %. Après administration intraveineuse, le volume de

distribution du valsartan à l'état d'équilibre est d'environ 17 L, ce qui veut dire que la répartition du valsartan dans les tissus n'est pas très étendue.

Métabolisme : Le valsartan ne subit pas de biotransformation importante : seulement environ 20 % de la dose est récupérée sous forme de métabolites. Un métabolite de type hydroxy a été détecté dans le plasma à de faibles concentrations (moins de 10 % de la valeur de l'ASC du valsartan). Ce métabolite est considéré comme inactif sur le plan pharmacologique.

Le système du cytochrome P450 ne semble pas intervenir dans la biotransformation du valsartan. L'enzyme ou les enzymes responsables du métabolisme du valsartan n'ont pas été identifiées.

Élimination : Par suite d'une administration intraveineuse, le valsartan présente un profil cinétique d'élimination bi-exponentiel ($t_{1/2} < 1$ heure et $t_{1/2}$ de 5 à 9 heures). À la suite de l'administration d'une solution orale de valsartan marqué au ^{14}C , 83 % du valsartan absorbé est essentiellement excrété dans les fèces et 13 %, dans l'urine, principalement sous forme inchangée. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique du valsartan s'établit à environ 2 L/h. Le valsartan a une demi-vie de 6 heures.

Hydrochlorothiazide

Absorption : Par suite de son administration par voie orale, l'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement (T_{max} d'environ 2 heures). L'augmentation de l'ASC moyenne est linéaire et proportionnelle à la dose dans la plage thérapeutique. L'administration en concomitance avec des aliments a parfois augmenté, parfois diminué, la disponibilité générale de l'hydrochlorothiazide par rapport à l'administration au sujet à jeun. Cela dit, ces effets sont peu marqués et revêtent peu d'importance sur le plan clinique. La biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide pris par voie orale est de 70 %.

Distribution : On semble s'entendre pour dire que la cinétique de distribution et d'élimination de l'hydrochlorothiazide s'effectue selon une fonction d'extinction bi-exponentielle. Le volume de distribution apparent est de 4-8 L/kg. L'hydrochlorothiazide en circulation est lié aux protéines sériques (40-70 %), principalement à l'albumine sérique. Par ailleurs, on retrouve environ 3 fois plus d'hydrochlorothiazide dans les érythrocytes que dans le plasma.

Métabolisme : L'hydrochlorothiazide est éliminé essentiellement sous forme inchangée.

Élimination : La demi-vie de la phase terminale d'élimination plasmatique est en moyenne de 6 à 15 heures. La prise de doses multiples ne modifie en rien le comportement cinétique de l'hydrochlorothiazide, et son accumulation est minime chez le patient traité une fois par jour. Plus de 95 % de la dose absorbée est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

L'hydrochlorothiazide franchit la barrière placentaire, mais pas la barrière hématoencéphalique. Il est excrété dans le lait maternel.

Valsartan-hydrochlorothiazide

La biodisponibilité générale de l'hydrochlorothiazide est réduite d'environ 30 % lorsque cet agent est administré avec le valsartan. Or, l'hydrochlorothiazide n'altère pas de façon marquée les paramètres cinétiques du valsartan. Cette interaction n'a aucune répercussion sur l'emploi concomitant de valsartan et d'hydrochlorothiazide.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : La pharmacocinétique du valsartan n'a pas été évaluée chez des patients âgés de moins de 18 ans.
- **Personnes âgées** : Chez les sujets âgés, l'exposition au valsartan (mesurée d'après l'ASC et la C_{max}) est environ 50 % plus grande et la demi-vie, plus longue, que chez les sujets plus jeunes. Cependant, cette différence ne s'est pas révélée significative sur le plan clinique.
- **Sexe** : La concentration plasmatique est similaire chez les hommes et les femmes.
- **Insuffisance hépatique** : Chez les patients atteints d'une hépatopathie chronique légère ou modérée, l'exposition au valsartan (mesurée d'après l'ASC et la C_{max}) est en moyenne deux fois plus élevée que chez les volontaires sains (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Auro-Valsartan HCT doit être employé avec prudence chez les patients qui présentent une obstruction des voies biliaires. En raison de sa composante hydrochlorothiazidique, Auro-Valsartan HCT n'est toutefois pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).

- **Insuffisance rénale** : La clairance rénale ne représente que 30 % de la clairance plasmatique totale. Il ne semble pas y avoir de corrélation entre la fonction rénale et l'exposition au valsartan, d'après l'ASC et la C_{max}, chez les patients atteints à divers degrés d'un dysfonctionnement rénal. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale qui subissent une hémodialyse, les données limitées dont on dispose révèlent que l'exposition au valsartan est comparable à celle que l'on observe chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 10 mL/min.

En présence d'insuffisance rénale modérée ou sévère, la concentration plasmatique maximale moyenne et l'ASC de l'hydrochlorothiazide sont multipliées respectivement par 2,27 et 8,46, et le taux d'excrétion urinaire cumulatif moyen est réduit de 35 % ; normalement, le taux se situe à 51 % de la dose administrée par voie orale.

L'état de la fonction rénale influe de façon marquée sur la pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide, comme on peut s'y attendre lorsqu'un composé est éliminé presque exclusivement par les reins. Conséquemment, l'emploi d'Auro-Valsartan HCT n'est pas recommandé en présence d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

La dialyse n'élimine pas le valsartan du plasma.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à température ambiante entre 15 à 30 °C.

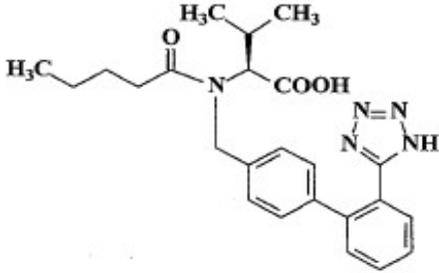
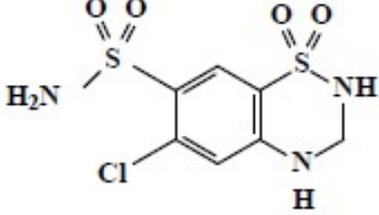
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Noms propres :	
Valsartan	Hydrochlorothiazide
Noms chimiques:	
(2S)-3-Méthyl-2-[pentanoyl[[2'-(1 <i>H</i> -tétrazol-5-yl) biphenyl-4-yl] méthyl] amino]acide butanoïque.	6-Chloro-3, 4-dihydro-2 <i>H</i> -1, 2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxyde
Formules moléculaires :	
C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₃	C ₇ H ₈ ClN ₃ O ₄ S ₂
Masse moléculaire :	
435,52 g/mol	297,7 g/mol
Formule structurale :	
	
Propriétés physico-chimiques :	
Poudre hygroscopique blanche ou presque blanche. Facilement soluble dans l'éthanol anhydre, peu soluble dans le chlorure de méthylène et pratiquement insoluble dans l'eau.	Poudre cristalline blanche ou presque blanche Très légèrement soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, peu soluble dans l'alcool et dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Hypertension

Au cours d'essais cliniques contrôlés menés auprès de plus de 7600 patients souffrant d'hypertension essentielle, 4372 patients ont reçu une association de valsartan (doses de 80, de 160 et de 320 mg) et d'hydrochlorothiazide (doses de 12,5 et de 25 mg). Deux études factorielles à double insu et à répartition aléatoire ont comparé la combinaison de diverses doses de valsartan et d'hydrochlorothiazide (80/12,5 mg, 80/25 mg, 160/12,5 mg, 160/25 mg, 320/12,5 mg et 320/25 mg) au valsartan et à l'hydrochlorothiazide en monothérapie (aux mêmes doses) et à un placebo. L'association de valsartan et d'hydrochlorothiazide s'est révélée additive, entraînant une réduction supplémentaire des tensions systolique et diastolique (corrigées d'après les valeurs obtenues avec le placebo), dont les valeurs minimales se sont chiffrées comme suit : 14-21/8-11 mm Hg avec les doses de 80/12,5 mg à 320/25 mg, comparativement à 7-10/4-5 mm Hg avec le valsartan à raison de 80 à 320 mg et à 5-11/2-5 mm Hg avec l'hydrochlorothiazide à raison de 12,5 et de 25 mg.

Trois autres essais contrôlés ont évalué l'ajout d'hydrochlorothiazide au valsartan (doses de 80 à 320 mg) chez des patients qui ne répondaient pas suffisamment à ce dernier employé seul. L'association a produit une baisse supplémentaire des tensions systolique et diastolique de l'ordre de 4-12/2-5 mm Hg.

L'effet antihypertensif maximal a été obtenu 4 semaines après l'amorce du traitement, soit le moment prévu pour la première lecture de la tension artérielle au cours de ces essais.

Lors d'un essai de suivi mené en mode ouvert (sans témoin placebo) d'une durée de 1 an, les effets additifs du valsartan et de l'hydrochlorothiazide se sont maintenus. L'effet antihypertenseur ne dépendait ni de l'âge, ni du sexe, et s'est révélé semblable, dans l'ensemble, chez les personnes de race noire ou autre.

La fréquence cardiaque des patients traités par l'association de valsartan et d'hydrochlorothiazide lors d'essais cliniques contrôlés n'a pratiquement pas changé.

14.2 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude croisée à deux voies, randomisée et à dose unique, portant sur les comprimés Auro-Valsartan HCT 320 mg/25 mg (Auro Pharma Inc.) et les comprimés ^{Pr}DIOVAN-HCT® 320 mg/25 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) a été menée chez des sujets masculins adultes en bonne santé et à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité des 48 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Valsartan (1 x 320 mg de valsartan/25 mg d'hydrochlorothiazide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètres	Test ¹	Référence ²	% Rapport des moyennes géométriques	intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng-h/mL)	55095,32 58929,49 (36,5)	57921,95 61955,81 (36,8)	95,1	85,9 - 105,4
ASC _I (ng-h/mL)	55694,60 59536,51 (36,4)	58505,46 62546,52 (36,7)	95,2	86,0 - 105,4
C _{max} (ng/mL)	7942,71 8291,67 (27,7)	8078,15 8593,55 (34,2)	98,3	89,0 - 108,6
T _{max} ³ (h)	3,50 (1,00 - 4,50)	2,84 (1,33 - 8,00)		
T _{1/2} ⁴ (h)	8,31 (19,4)	8,24 (18,7)		

¹ Comprimés Auro-Valsartan HCT (valsartan et hydrochlorothiazide), 320 mg/25 mg (Auro Pharma Inc.)

² PrDIOVAN® (valsartan et hydrochlorothiazide) en comprimés, 320 mg/25 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)

³ Exprimé en tant que médiane (fourchette) uniquement

⁴ Exprimé en moyenne arithmétique (CV %) uniquement

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Hydrochlorothiazide (1 x 320 mg de valsartan/25 mg d'hydrochlorothiazide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètres	Test ¹	Référence ²	% Rapport des moyennes géométriques	intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	1303,03 1342,74 (24,9)	1249,97 1304,16 (28,8)	104,2	98,3 - 110,6
ASC _I (ng.h/mL)	1350,47 1390,73 (24,8)	1299,58 1353,94 (28,4)	103,9	98,2 - 110,0
C _{max} (ng/mL)	151,88 155,93 (23,0)	157,19 164,17 (29,6)	96,6	90,6 - 103,1
T _{max} ³ (h)	2,67 (1,33 - 4,50)	2,00 (1,00 - 4,50)		

Hydrochlorothiazide (1 x 320 mg de valsartan/25 mg d'hydrochlorothiazide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètres	Test ¹	Référence ²	% Rapport des moyennes géométriques	intervalle de confiance à 90 %
T _{1/2} ⁴ (h)	9,88 (12,4)	9,83 (14,5)		

¹ Comprimés Auro-Valsartan HCT (valsartan et hydrochlorothiazide), 320 mg/25 mg (Auro Pharma Inc.)

² PrDIOVAN® (valsartan et hydrochlorothiazide) en comprimés, 320 mg/25 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)

³ Exprimé en tant que médiane (fourchette) uniquement

⁴ Exprimé en moyenne arithmétique (CV %) uniquement

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Pharmacodynamie

Les données in vitro confirment que le valsartan est un antagoniste spécifique des récepteurs AT1, qu'il n'agit pas sur d'autres récepteurs et que son affinité pour ce récepteur est semblable chez le rat, le marmouset et l'être humain, alors qu'elle est significativement plus faible chez le chien. Les données d'essais in vivo et la littérature étayent ces faits. Par ailleurs, aucune étude animale ou clinique n'a montré que l'inhibition des récepteurs AT1 par le valsartan, jumelée à l'augmentation du taux d'angiotensine II qui en résulte, provoque des effets arythmogènes.

Chez le rat, la réactivité vasculaire à l'angiotensine II exogène est atténuée par une restriction en sodium et accrue par une charge en ce minéral. Ces effets sont contraires à ceux qu'on observe dans les glomérules rénaux, où la sensibilité à l'angiotensine II augmente suivant une restriction en sodium. Ce phénomène résulte de la variation des taux d'angiotensine II circulante en réponse à l'altération de l'équilibre sodique. Comme prévu, on observe chez le rat, après un traitement par le valsartan, un taux élevé d'angiotensine II circulante. On pourrait donc s'attendre à une régulation négative des récepteurs, ce qui réduirait l'efficacité du valsartan. Or, la densité des récepteurs vasculaires, et donc la réactivité vasculaire dans le foie, ne sont pas réduites par suite d'un traitement prolongé. Ainsi, le valsartan ne devrait pas, en théorie, mener à l'internalisation du récepteur de l'angiotensine II ni, par conséquent, entraîner une tolérance. L'augmentation du taux d'angiotensine II circulante peut s'accompagner d'effets résultant de la stimulation des récepteurs AT2. Le rôle de ces

récepteurs est actuellement inconnu. Aucun effet défavorable n'a été imputé à la stimulation des récepteurs AT2 lors des études précliniques et cliniques.

On ne comprend pas pleinement la corrélation entre les concentrations plasmatiques et la réponse pharmacologique. Un effet semblable a été observé chez l'homme ; le rapport entre les concentrations plasmatiques et la baisse tensionnelle n'est pas très clair. La variabilité des concentrations plasmatiques résulte fort probablement de la variabilité de l'absorption, qui dépend du pH ; l'intervalle propice à l'absorption dans le tube digestif est donc restreint. Cependant, un facteur critique en jeu dans la corrélation entre les concentrations plasmatiques du médicament et ses effets tient au fait que, une fois les récepteurs AT1 inhibés, l'augmentation des concentrations plasmatiques n'intensifie que très peu l'action du médicament. La variabilité interindividuelle ne revêt donc qu'une importance négligeable.

Pharmacocinétique

Les résultats d'études sur l'absorption, la distribution, la biotransformation et l'excrétion montrent que le comportement du valsartan est sensiblement le même chez le rat, le marmouset et l'être humain, bien que le volume de distribution soit plus élevé chez le rat et le marmouset. Chez le rat, le valsartan diffuse rapidement, principalement dans le sang, le plasma, le foie, les poumons et le cortex rénal. Chez les trois espèces, l'étendue de la liaison aux protéines s'inscrit entre 94 % et 97 %, et la biotransformation est relativement faible (> 10 %). Le produit est excrété principalement par la bile. La majeure partie de la dose est éliminée en l'espace de 24 heures, et l'administration de doses répétées ne semble pas entraîner d'accumulation. Le valsartan ne franchit pas les barrières hématoencéphaliques ni placentaire.

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Valsartan

Espèce	Voie d'adm.	Dose (mg/kg)	Principales observations
Rat	Gavage	100	Aucun effet indésirable observé.
Rat	Gavage	1000, 2000	2000 mg/kg : diarrhée, présence d'une substance blanche (similaire à la substance utilisée dans le cadre de l'épreuve) dans les fèces. DL50 approx. > 2000 mg/kg.

Marmouset	Gavage	600, 1000	Aucun effet à 600 mg/kg. 1 000 mg/kg : vomissements, présence d'une substance blanche (similaire à la substance utilisée dans le cadre de l'épreuve) dans les vomissures. DL50 approx. > 1000 mg/kg
-----------	--------	-----------	---

Valsartan et hydrochlorothiazide

Espèce	Voie d'adm.	Dose (mg/kg)		Principales observations
		Valsartan	HCTZ	
Rat	Gavage	1524	476	Aucun effet indésirable observé DL50 approx. > 1524,0:476,0 mg/kg
Marmouset	Gavage	320,0 761,9	100,0 238,1	Aucun effet indésirable observé DL50 approx. > 761,9:238,1 mg/kg

Toxicité chronique

Valsartan

Lors d'études de toxicité effectuées chez plusieurs espèces animales, les principales observations précliniques concernant l'innocuité du valsartan sur les reins et ses effets connexes étaient attribuables à l'action pharmacologique du composé.

Dans le cadre d'études précliniques visant à évaluer l'innocuité du valsartan, l'administration de fortes doses du médicament (de 200 à 600 mg/kg de poids corporel) à des rats a entraîné une réduction des paramètres concernant les globules rouges (numération érythrocytaire, hémoglobine, hématocrite) de même qu'une modification des effets hémodynamiques rénaux (légère élévation des concentrations plasmatiques d'urée, et hyperplasie des tubules rénaux et basophilie chez les mâles). Ces doses chez les rats (200 et 600 mg/kg/jour) sont environ 6 et 18 fois plus élevées, respectivement, que la dose maximale recommandée chez l'humain, calculée en mg/m² (supposant une dose orale de 320 mg/jour pour un patient de 60 kg). L'administration de doses comparables à des marmousets a donné lieu à des altérations similaires, mais plus graves, particulièrement au niveau du rein, où les modifications ont évolué vers une néphropathie notamment caractérisée par une élévation des taux d'urée et de créatinine. Une hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales a également été constatée chez les deux espèces animales. Tous les changements observés ont été considérés comme étant liés à l'action pharmacologique du valsartan, laquelle a entraîné une hypotension prolongée, surtout chez les marmousets.

Espèce	Voie d'adm.	Durée	Dose (mg/kg)	Principales observations
Rat	Gavage	14 jours	60, 200, 600	Groupes ayant reçu les doses moyenne et élevée : ↑ de l'urée DSEO = 60 mg/kg
Marmouset	Gavage	14 jours	60, 200, 600	Groupe ayant reçu la dose élevée : vomissements et ↑ légère ou modérée de l'urée DSEO = 200 mg/kg
Rat	i.v.	14 jours	10, 30, 100	Aucun effet indésirable observé DSEIO = 100 mg/kg
Marmouset	i.v.	14 jours	6, 20, 60	Aucun effet indésirable observé DSEIO = 60 mg/kg
Rat	Gavage	91 jours	60, 200, 600	Groupes ayant reçu les doses moyenne et élevée : ↑ de l'urée Groupe ayant reçu la dose élevée : hyperplasie tubulaire rénale, hypertrophie de l'artériol glomérulaire ; anémie avec réponse régénératrice DSEO = 60 mg/kg
Marmouset	Gavage	91 jours	30, 60, 200, 600 → 400	↑ de l'urée et de la créatinine plasmatiques à partir de 200 mg/kg Néphropathie à 200 et 600 mg/kg ↑ de la phos. alc. à 400 mg/kg Anémie à partir de 200 mg/kg Hypertrophie de l'artériole glomérulaire à 400 mg/kg Hypertrophie du cortex surrénalien à partir de 200 mg/kg chez les F Cachexie, dont 3 décès à 600 mg/kg ; un décès à 200 mg/kg Un décès à 400 mg/kg pendant la période de rétablissement DSEO = 60 mg/kg
Rat	Gavage	12 mois	20, 60, 200	Groupe ayant reçu la dose moyenne : ↑ de l'urée à 60 mg/kg Groupe ayant reçu la dose élevée : anémie et hypertrophie de l'artériole glomérulaire DSEIO = 20 mg/kg
Marmouset	Gavage	12 mois	12, 40, 120	Groupes ayant reçu les doses moyenne et élevée : ↑ de l'urée et de la créatinine DSEIO = 12 mg/kg

DSEO Dose sans effet observable
DSEIO Dose sans effet indésirable observable

Valsartan et hydrochlorothiazide

On a évalué la toxicité de l'association valsartan/hydrochlorothiazide chez le rat et le marmouset pendant une période maximale de 6 mois. Les observations liées au traitement découlaient principalement de l'amplification des effets pharmacologiques du valsartan et/ou de l'hydrochlorothiazide et consistaient en une réduction des paramètres érythrocytaires, en des altérations des concentrations d'électrolytes et d'eau dans l'organisme, en une hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire et en des modifications touchant les tubules rénaux. Le marmouset s'est révélé une espèce beaucoup plus sensible à ces effets, car l'association de valsartan et d'hydrochlorothiazide a entraîné chez lui une baisse de la tension artérielle environ 10 fois plus importante que le valsartan employé seul. L'hydrochlorothiazide utilisé seul n'a pas eu d'effet sur la tension artérielle des marmousets. On n'a pas observé une telle accentuation de l'effet chez les sujets humains ; l'effet du valsartan et de l'hydrochlorothiazide est additif.

Espèce	Voie d'adm.	Durée	Dose (mg/kg)		Principales observations
			Valsartan	HCTZ	
Marmouset	Gavage	14 jours	-- -- --	100 300 1000	Aucun effet indésirable observé Tous les groupes : ↓ du Na ⁺ et du K ⁺ plasmatiques
Rat	Gavage	1 mois	50,0 200,0 600,0 --	15,625 62,5 187,5 187,5	Tous les groupes : observations liées à la dose et aux effets pharmacologiques ; ↑ de l'urée DSEIO > 600,0:187,5 mg/kg
Marmouset	Gavage	1 mois	30,0 120,0 400,0 --	9,375 37,5 125 125	Groupe ayant reçu la dose élevée : décès prématuré des 3 F. Groupe ayant reçu la dose élevée et groupes HCTZ : modifications rénales, y compris une basophilie des tubules Groupes ayant reçu les doses faibles et moyenne : légères modifications liées à la dose et aux effets pharmacologiques. DSEIO = 30,0:9,375 mg/kg

Rat	Gavage	6 mois	30,0 100,0 300,0 --	9,375 31,25 93,75 93,75	Tous les groupes : observations liées à la dose et aux effets pharmacologiques ; ↑ de l'urée Groupe ayant reçu la dose élevée : modification des paramètres des lipides plasmatiques DSEIO = 100,0:31,25 mg/kg
Marmouset	Gavage	6 mois	30,0 60,0 120,0 240,0→120,0	9,375 18,75 37,5 75,0→37,5 75,0	Toutes les doses (pas l'HCTZ) : décès associés à des modifications rénales liées à de graves effets pharmacologiques HCTZ : effets légers DSEIO indéterminée
Marmouset	Gavage	6 mois	3,0 10,0 30,0	0,93 3,125 9,325	Aucun effet indésirable observé DSEIO = 10,0:3,125

DSEO Dose sans effet observable

DSEIO Dose sans effet indésirable observable

Cancérogénicité :

Valsartan

Espèce	Voie d'adm.	Durée	Dose (mg/kg)	Principales observations
Souris	Alimentation	2 ans	10, 40, 160	Hyperplasie de la muqueuse gastrique chez les mâles ↓ du gain pondéral à ≥ 10 mg/kg Aucun effet carcinogène
Rat	Alimentation	2 ans	10, 50, 200	↓ du gain pondéral, anémie et néphropathie à ≥ 50 mg/kg. ↑ de l'urée et de la créatinine, ainsi que ↓ des protéines totales et de l'albumine à 200 mg/kg. Aucun effet carcinogène

Hydrochlorothiazide

Selon les données expérimentales disponibles, l'hydrochlorothiazide a révélé une activité carcinogénique mitigée chez le rat et la souris. Chez la souris mâle, la dose supérieure d'hydrochlorothiazide a été associée à des adénomes hépatiques ; chez le rat, des phéochromocytomes surrénaux ont été observés dans une étude, mais une seconde étude

était négative. Les données actuelles sont inadéquates pour tirer des conclusions claires vis-à-vis l'effet carcinogénique de l'hydrochlorothiazide chez les animaux.

Le potentiel mutagénique a été évalué dans une série de tests *in vitro* et *in vivo*. Bien que certains résultats positifs aient été obtenus *in vitro*, toutes les études *in vivo* se sont avérées négatives. L'hydrochlorothiazide a augmenté la formation de dimères de pyrimidine induits par les UVA *in vitro* ainsi que dans la peau de souris suite à un traitement oral. En résumé, même si aucun potentiel mutagénique pertinent n'a été relevé *in vivo* l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter les effets génotoxiques des rayons UVA. Ce mécanisme photosensibilisant pourrait être associé à un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome.

Génotoxicité :

Pouvoir mutagène

Valsartan

Le valsartan n'a été associé à aucun effet mutagène, clastogène ni carcinogène, ni anomalie de la capacité de reproduction lors des études effectuées.

In vitro

Test	Système	µg/mL ou *boîte de Pétri	Commentaires
Pouvoir mutagène	Bactérie**	*5,0 - 5000,0	Négatif
Pouvoir mutagène	Bactérie***	*5000,0	Négatif
Mutation génétique	Cellules de hamsters chinois (V79)	81,88 - 5550,00	Négatif
Aberration chromosomique	Cellules de hamsters chinois (ovaire)	81,88 - 1310,00	Négatif

In vivo

Test	Système	mg/kg	Commentaires
Micronoyau	Rat	781,3 - 3125,0	Négatif

** S. typhimurium — TA98, TA100, TA1537 ; E. coli - WP2uvrA

*** S. typhimurium — TA98, TA100, TA1535, TA1537 ; E. coli — WP2uvrA

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Valsartan

Lors d'études portant sur la reproduction menée chez des rats, des souris et des lapins, on n'a constaté que des effets légers. Chez les lapins, on a observé de faibles poids foetaux, des pertes de portée et des avortements, mais aucun effet tératogène à des doses de 5 et de 10 mg/kg. Les lapins sont extrêmement sensibles aux composés agissant sur le SRAA, de sorte qu'une telle constatation n'est pas surprenante. On a aussi noté une légère réduction de la survie et du développement postnatal de la première génération filiale (F1) ainsi qu'une baisse du gain pondéral de la mère chez les rats lors de l'administration d'une dose de 600 mg/kg. Par ailleurs, les doses les plus élevées mises à l'essai n'ont pas eu d'effets sur la fertilité ni sur la capacité de reproduction chez les rats (200 mg/kg) non plus que sur l'embryotoxicité, la fœtotoxicité et la tératogénicité chez les rats et les souris (600 mg/kg).

Dans le cadre d'études portant sur le développement embryofœtal (segment II) des souris, des rats et des lapins, une fœtotoxicité a été observée en association avec une toxicité maternelle chez les rates et l'administration de doses ≥ 200 mg/kg/jour de valsartan, de même qu'à des doses ≥ 10 mg/kg/jour chez le lapin. Lors d'une étude de toxicité sur le développement périnatal et postnatal (segment III), la progéniture de rates traitées à raison de 600 mg/kg au cours du dernier trimestre de gestation et durant la lactation affichait un taux de survie légèrement inférieur ainsi qu'un faible retard de développement (voir 7.1.1 Femmes enceintes).

Segment I

Espèce	Voie d'adm.	Durée	Dose (mg/kg)	Principales observations
Rat	Gavage	M : 90 jours F : du 14 ^e au 19 ^e jour ou du 14 ^e au 20 ^e jour et +	10, 50, 200	Dose élevée : ↓ de l'activité motrice chez les F ; aucun effet sur la fertilité, sur la capacité de reproduction de Fo et de F1 ni sur le développement de F1 Aucun effet sur le développement des reins

Segment II

Espèce	Voie d'adm.	Durée	Dose (mg/kg)	Principales observations
Souris	Gavage	Du 6 ^e au 15 ^e jour	60, 200, 600	Tous les groupes : aucune embryotoxicité, fœtotoxicité ni tératogénicité.

Rat	Gavage	Du 6 ^e au 15 ^e jour	60, 200, 600	Groupes ayant reçu les doses moyenne et élevée : ↓ du gain pondéral de la mère Groupe ayant reçu la dose élevée : ↓ des poids fœtaux Tous les groupes : aucune embryotoxicité, fœtotoxicité ni tératogénicité
Lapin ¹	Brevage	Du 6 ^e au 18 ^e jour	2,5, 15, 30, 45, 50, 150	Pertes de portée et décès à des doses de 15 mg/kg et plus. Une perte de portée (1/5) à la dose de 2,5 mg/kg
Lapin	Gavage	Du 6 ^e au 18 ^e jour Du 7 ^e au 19 ^e jour	2, 5, 10	Groupe ayant reçu la dose moyenne : ↑ de la fréquence des faibles poids fœtaux Groupes ayant reçu les doses moyenne et élevée : perte de portée et avortement Tous les groupes : aucune tératogénicité

1. Recherche de portée

Segment III

Rat	Gavage	Du 15 ^e au 20 ^e ou 20 ^e jour et +	60, 200, 600	Groupe ayant reçu la dose élevée : légère diminution de la survie et du développement postnatal de F1 en présence d'une réduction du gain pondéral de la mère. Aucun effet sur le développement des reins
-----	--------	--	--------------	--

+ - nombre de jours après la parturition

Valsartan et hydrochlorothiazide

Des études sur la reproduction ayant trait à l'association valsartan/hydrochlorothiazide ont été menées chez des rats, des souris et des lapins. Chez ces 3 espèces, on n'a observé aucun signe de tératogénicité. Chez les rats, des changements se sont produits chez la mère, à savoir principalement une baisse de la consommation de nourriture, du poids corporel ou du gain pondéral à 50 :115,6 mg/kg et plus, ainsi que des décès à 200 :62,5 mg/kg et plus. On a observé de la fœtotoxicité à 262,5 mg/kg et plus ; on a imputé cet effet aux effets toxiques survenus chez la mère. On n'a noté aucun effet chez les souris à 600 :187,5 mg/kg. Chez les lapins, on a constaté des effets semblables à ceux que produit le valsartan administré seul à des doses équivalentes.

Segment II

Espèce	Voie d'adm.	Durée	Dose (mg/kg)		Principales observations
			Valsartan	HCTZ	
Rat	Gavage	Du 6 ^e au 15 ^e jour	50,0 200,0 600,0	15,6 62,5 187,5 187,5	Tous les groupes : effets toxiques chez la mère et le fœtus, ↓ de la consommation de nourriture, du poids corporel et du gain pondéral Groupes ayant reçu les doses moyenne et élevée : décès de la mère (3/26 et 11/26), altération de la salivation et des fèces et ↓ du poids fœtal Aucune embryotoxicité ni tératogénicité
Rat	Gavage	Du 6 ^e au 15 ^e jour	10,0 25,0 100,0	3,1 7,8 31,3 31,3	Groupe ayant reçu la dose élevée : ↓ de la consommation de nourriture et du gain pondéral Aucun signe d'embryotoxicité ni de fœtotoxicité DSEO (mère) : 25,0 :7,8 mg/kg DSEO (fœtus) : 100:31,3 mg/kg
Lapin	Gavage	Du 7 ^e au 19 ^e jour	1,0 3,0 10,0	0,3 0,9 3,1 3,1	Tous les groupes : légère de la consommation de nourriture Groupe ayant reçu la dose moyenne : décès de la mère (1/18) Groupe ayant reçu la dose élevée : ↑ du n ^{bre} de résorptions tardives, du n ^{bre} total de résorptions ainsi que ↓ du n ^{bre} moyen et du pourcentage de pertes postimplantation ; légère du n ^{bre} de fœtus vivants Aucun signe de tératogénicité DSEIO (fœtus) : 3,0:0,9 mg/kg
Souris	Gavage	Du 6 ^e au 15 ^e jour	50 200 600	15,6 62,5 187,5 187,5	Aucun effet chez la mère et aucune embryotoxicité, fœtotoxicité ni tératogénicité DSEIO (fœtus et mère) : 600,0:187,5 mg/kg

17. MONOGRAPHIES DE PRODUITS À L'APPUI

1. Comprimés PrDIOVAN-HCT®, comprimés de 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg, 320 mg/12,5 mg et 320 mg/25 mg), contrôle de présentation 266715, monographie de produit, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. 28 février 2023.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

^{Pr}Auro-Valsartan HCT

Comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide

Veillez lire ce dépliant attentivement avant d'entreprendre votre traitement par Auro-Valsartan HCT et chaque fois que vous renouvellez votre ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'Auro-Valsartan HCT.

Mises en garde et précautions importantes

Grossesse : La prise d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), incluant le valsartan contenu dans Auro-Valsartan HCT, peut être néfaste, voire mortelle pour l'enfant à naître. Par conséquent, Auro-Valsartan HCT ne doit pas être pris durant la grossesse. Si vous devenez enceinte ou si vous pensez l'être, cessez immédiatement de prendre Auro-Valsartan HCT et communiquez avec votre professionnel de santé.

Pour quoi Auro-Valsartan HCT est-il utilisé ?

Auro-Valsartan HCT est utilisé chez les adultes pour le traitement de l'hypertension (haute pression) essentielle légère ou modérée.

Comment Auro-Valsartan HCT agit-il ?

Auro-Valsartan HCT est un comprimé qui renferme deux ingrédients médicinaux : le valsartan et l'hydrochlorothiazide. Le valsartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ; il aide à relaxer les vaisseaux sanguins, ce qui facilite le travail de pompage du cœur et aide à faire circuler le sang dans tout l'organisme. L'hydrochlorothiazide est un diurétique (aussi appelé *pilule d'eau*), c'est-à-dire un médicament qui augmente l'émission d'urine. Ensemble, ces deux ingrédients abaissent la tension artérielle élevée.

Quels sont les ingrédients d'Auro-Valsartan HCT ?

Ingrédients médicinaux : valsartan et hydrochlorothiazide

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, crospovidone, hypromellose, lactose

monohydraté, macrogol, stéarate de magnésium, silice, colloïdal anhydre, laurylsulfate de sodium, talc et dioxyde de titane.

Les comprimés contiennent aussi les ingrédients suivants :

- Comprimés de 80 mg/12,5 mg : Oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune
- Comprimés de 160 mg/12,5 mg : Oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune
- Comprimés de 160 mg/25 mg : Oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune et oxyde de fer noir
- Comprimés de 320 mg/12,5 mg : Oxyde de fer rouge et oxyde de fer noir
- Comprimés de 320 mg/25 mg : Oxyde de fer jaune

Auro-Valsartan HCT est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés :

- 80 mg de valsartan/12,5 mg d'hydrochlorothiazide (orange pâle)
- 160 mg de valsartan/12,5 mg d'hydrochlorothiazide (rouge foncé)
- 160 mg de valsartan/25 mg d'hydrochlorothiazide (brun-orange)
- 320 mg de valsartan/12,5 mg d'hydrochlorothiazide (rose)
- 320 mg de valsartan/25 mg d'hydrochlorothiazide (jaune)

Ne pas utiliser Auro-Valsartan HCT si :

- vous êtes allergique au valsartan, à l'hydrochlorothiazide ou à un autre ingrédient contenu dans Auro-Valsartan HCT ;
- vous souffrez de l'une de ces maladies héréditaires rares : ou
- intolérance au galactose,
- déficit en lactase de Lapp,
- malabsorption du glucose et du galactose,
- car le lactose fait partie des ingrédients non médicinaux contenus dans Auro-Valsartan HCT ;
- vous êtes allergique à un médicament dérivé des sulfamides (aussi appelés *sulfas*). La plupart de ces produits ont un nom qui se termine en « **MIDE** ». En cas de doute sur la nature de ces médicaments, veuillez consulter votre professionnel de la santé ;
- vous êtes atteint d'anurie (difficulté à uriner ou à produire de l'urine) ;
- vous avez des problèmes de rein graves ;
- durant le traitement par Auro-Valsartan HCT, vous présentez :
- une oligurie (vous évacuez peu d'urine) ; ou
- une azotémie progressive (des taux élevés d'azote dans le sang) ;
- vous présentez des déséquilibres électrolytiques tels que :
- une hyponatrémie (faibles taux de sodium dans le sang) ; ou
- une hypercalcémie (taux élevés de calcium dans le sang) ;
- vous avez un trouble médical à l'origine d'un faible taux de potassium dans le sang ;

- vous souffrez de la goutte ou de calculs rénaux en raison de taux élevés d'acide urique dans votre sang ;
- vous êtes enceinte ou prévoyez devenir enceinte ;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter ;
- vous prenez des médicaments contenant de l'aliskirène (ex., RASILEZ), qui aident à réduire la tension artérielle, et que vous êtes diabétique ou atteint de maladie rénale.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Auro-Valsartan HCT, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous prenez d'autres médicaments, notamment :
 - médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle élevée tels qu'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), diurétiques (pilules d'eau) et médicaments contenant de l'aliskirène ;
 - substances qui augmentent le taux de potassium dans le sang, p. ex., un succédané du sel contenant du potassium, des suppléments de potassium, des diurétiques d'épargne potassique (un type de pilule d'eau), de l'héparine (utilisée pour traiter et prévenir les caillots de sang), etc. ;
- vous avez déjà présenté une réaction allergique, pouvant provoquer une enflure des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou une difficulté soudaine à respirer ou à avaler (œdème de Quincke), après avoir pris d'autres médicaments, tels que :
 - médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, p. ex., inhibiteurs de l'ECA et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ;
 - pénicilline (utilisée pour traiter les infections bactériennes) ;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes cardiaques (p. ex., insuffisance cardiaque, rétrécissement d'une artère ou d'une valvule du cœur) ;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes touchant la circulation sanguine et les vaisseaux sanguins cérébraux (p. ex., un AVC) ;
- vous êtes diabétique ;
- vous avez des problèmes de foie, y compris un trouble médical provoquant un blocage des canaux biliaires (par lesquels la bile provenant du foie et de la vésicule biliaire se rend à l'intestin grêle) ;
- vous avez des problèmes de reins ;
- vous êtes sous dialyse (intervention qui consiste à retirer du sang les déchets et l'excès de liquide lorsque les reins cessent de bien fonctionner) ;
- vous êtes déshydraté, souffrez de diarrhée ou de vomissements excessifs, ou transpirez abondamment ;
- vous suivez un régime alimentaire faible en sel ;
- vous êtes atteint de lupus érythémateux (une maladie auto-immune) ;
- vous avez des antécédents d'allergies ou d'asthme bronchique ;
- vous prévoyez subir une chirurgie ou une anesthésie ;

- vous avez été informé par un professionnel de la santé que vous présentez une hyperuricémie (un taux élevé d'acide urique dans le sang), et que vous risquez de souffrir de la goutte (un type d'arthrite qui provoque une douleur aux articulations) ;
- vous souffrez d'œdème (une enflure causée par un excès de liquide dans les tissus du corps) par temps chaud ;
- vous êtes exposé à un plus haut risque de cancer de la peau parce que, entre autres, vous avez le teint pâle, vous avez des antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau, ou vous prenez des médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire ;
- vous avez déjà éprouvé des problèmes respiratoires ou pulmonaires (notamment une inflammation ou du liquide dans les poumons) après avoir utilisé un médicament contenant de d'hydrochlorothiazide. Si vous devenez très essoufflé ou si vous avez de la difficulté à respirer après avoir pris Auro-Valsartan HCT, cessez de prendre le médicament et faites immédiatement appel à des soins médicaux.

Autres mises en garde :

Auro-Valsartan HCT peut provoquer :

- **Œdème de Quincke** (enflure des tissus sous la peau) : Le traitement par le valsartan, un composant d'Auro-Valsartan HCT, peut causer un œdème de Quincke, lequel peut mettre la vie en danger. Dans sa surveillance de votre état de santé, votre professionnel de la santé sera à l'affût des signes d'un œdème de Quincke. Si vous notez une enflure dans une partie de votre corps ou si vous avez de la difficulté à avaler ou à respirer, cessez de prendre Auro-Valsartan HCT et dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé.
- **Cancer de la peau** : L'hydrochlorothiazide contenu dans Auro-Valsartan HCT pourrait augmenter le risque de développer un cancer de la peau tel que le cancer de la peau autre que le mélanome (CPAM), le carcinome basocellulaire (CBC) et le carcinome spinocellulaire (CSC). Le risque est plus grand si vous prenez Auro-Valsartan HCT pendant plusieurs années (plus de 3 ans) ou à des doses élevées. Pendant votre traitement avec Auro-Valsartan HCT :
 - inspectez régulièrement votre peau et soyez à l'affût de nouvelles lésions (comme une masse, une bosse, une plaie ou une tache). Les zones qui sont le plus exposées au soleil comme le visage, les oreilles, les mains, les épaules, le torse et le dos sont les plus vulnérables ;
 - limitez votre exposition au soleil, évitez le bronzage artificiel et protégez-vous du soleil quand vous allez à l'extérieur, notamment en utilisant un écran solaire (FPS de 30 ou plus) et en portant des vêtements protecteurs et un chapeau ;
 - informez immédiatement votre professionnel de santé si vous devenez plus sensible au soleil ou aux rayons UV, ou si vous développez une lésion cutanée inattendue.
- **Photosensibilité** : Il se peut que vous deveniez sensible aux rayons du soleil pendant votre traitement par Auro-Valsartan HCT. Il vaudrait donc mieux éviter de vous exposer au soleil

le plus possible tant que vous ne saurez pas comment vous y réagissez. Si vous devenez photosensible, dites-le à votre professionnel de la santé. Il pourrait décider de mettre fin à votre traitement par Auro-Valsartan HCT.

- **Hypotension** (basse pression) : Le traitement par Auro-Valsartan HCT peut provoquer une hypotension, parfois même après la toute première dose. Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé et pourrait ajuster votre dose au besoin. Si vous constatez que vous transpirez davantage, que vous vous sentez déshydraté, que vous vomissez ou que vous avez la diarrhée, dites-le à votre professionnel de la santé.
- **Déséquilibre hydroélectrolytique** : L'hydrochlorothiazide contenu dans Auro-Valsartan HCT peut perturber l'équilibre hydroélectrolytique et provoquer notamment :
 - une hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang),
 - une hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang),
 - une alcalose hypochlorémique (faible taux de chlorure dans le sang),
 - une hyperuricémie (taux élevé d'acide urique dans le sang), et
 - une crise de goutte (un type d'arthrite qui cause de la douleur aux articulations).

Si vous présentez des signes ou des symptômes attribuables à un déséquilibre hydroélectrolytique, dites-le à votre professionnel de la santé.

- **Problèmes oculaires** : L'hydrochlorothiazide contenu dans Auro-Valsartan HCT peut provoquer des troubles visuels soudains :
 - **Épanchement choroïdien** (accumulation anormale de liquide dans l'œil pouvant entraîner des changements de la vision),
 - **Myopie** (difficulté soudaine à voir de loin ou vue brouillée), et
 - **Glaucome** (hausse de la pression dans les yeux). S'il n'est pas traité, le glaucome peut rendre aveugle.

Si votre vision change, cessez de prendre Auro-Valsartan HCT et faites immédiatement appel à des soins médicaux. Ces troubles de la vue sont associés à Auro-Valsartan HCT et peuvent se manifester de quelques heures à quelques semaines après le début du traitement.

- **Problèmes de reins** : Le traitement par Auro-Valsartan HCT peut entraîner des problèmes rénaux et provoquer une diminution de la production d'urine, une azotémie progressive (taux élevé d'azote dans le sang), une insuffisance rénale et même la mort. Votre professionnel de la santé évaluera soigneusement votre fonction rénale avant et durant le traitement. Il pourrait décider de réduire votre dose ou de mettre fin à votre traitement.

Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre**, ci-dessous, pour avoir de plus amples renseignements sur ces manifestations et sur d'autres effets secondaires graves.

Anesthésie : Avant une intervention chirurgicale et une anesthésie générale (même chez le dentiste), dites au médecin ou au dentiste que vous prenez Auro-Valsartan HCT, car l’anesthésie générale peut causer une chute soudaine de la tension artérielle.

Conduite d’un véhicule et utilisation de machinerie : Auro-Valsartan HCT peut faire baisser votre pression artérielle et provoquer une sensation de tête légère, des étourdissements et un évanouissement. Cela se produit plus souvent après la prise de la première dose d’Auro-Valsartan HCT ou lorsque la dose du médicament est augmentée. Attendez de savoir comment vous réagissez à votre traitement par Auro-Valsartan HCT avant de conduire un véhicule ou d’effectuer des tâches qui exigent de la vigilance.

Examens et analyses sanguines :

- Vous pourriez avoir des consultations périodiques chez votre professionnel de la santé avant, durant et après votre traitement. Les examens effectués dans le cadre de ces consultations pourraient servir à surveiller la santé de vos reins et de votre foie, votre pression artérielle et votre bilan sanguin.
- Votre professionnel de la santé pourrait mettre fin à votre traitement par Auro-Valsartan HCT avant de procéder aux examens afin d’évaluer la santé de vos glandes parathyroïdes.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

N’utilisez pas Auro-Valsartan HCT si vous prenez :

- des médicaments contenant de l’aliskirène, qui sont utilisés pour abaisser la tension artérielle, **et** si vous êtes diabétique ou atteint d’une maladie rénale.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Auro-Valsartan HCT :

- les autres médicaments employés pour faire baisser la tension artérielle élevée, y compris la guanéthidine, le méthyl dopa, les inhibiteurs de l’ECA, les ARA, les bêtabloquants, les vasodilatateurs, les bloqueurs des canaux calciques et les inhibiteurs directs de la rénine ;
- les médicaments diurétiques (pilules d’eau), tels que les diurétiques d’épargne potassique (p. ex., spironolactone, triamtérène ou amiloride) ;

- les substances qui augmentent le taux de potassium dans le sang, p. ex., les succédanés de sel contenant du potassium, les suppléments de potassium et les diurétiques d'épargne potassique (un type de pilule d'eau) ;
- les médicaments utilisés pour traiter et prévenir les caillots de sang, p. ex., l'héparine ;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure, p. ex., l'ibuprofène, le naproxen, le célécoxib, l'indométhacine et l'acide acétylsalicylique (aspirine) ;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, p. ex., l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, la rifampine et la pénicilline ;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, p. ex., l'amphotéricine B ;
- les médicaments utilisés pour traiter le trouble bipolaire, p. ex., le lithium ;
- les médicaments utilisés pour affaiblir le système immunitaire, p. ex., la cyclosporine ;
- les médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH/le sida, p. ex., le ritonavir ;
- les médicaments utilisés pour faciliter le sommeil, p. ex., les barbituriques ;
- les médicaments utilisés pour soulager la douleur intense, p. ex., les narcotiques ;
- les médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson, p. ex., l'amantadine ;
- les médicaments utilisés pour traiter le diabète (antidiabétiques), dont l'insuline et les hypoglycémifiants administrés par voie orale (pour abaisser le taux de sucre dans le sang) ;
- les médicaments utilisés pour traiter le cancer, tels que le cyclophosphamide et le méthotrexate ;
- les médicaments utilisés pour abaisser le taux de cholestérol, p. ex., les résines fixatrices des acides biliaires (cholestyramine) ;
- les vitamines et les suppléments minéraux tels que le calcium ou la vitamine D ;
- les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, dont la carbamazépine et le topiramate ;
- les médicaments appelés *corticostéroïdes*, utilisés entre autres dans le traitement de l'enflure et des douleurs articulaires ;
- les médicaments utilisés pour traiter le syndrome de West, p. ex., la corticotrophine (ACTH) ;
- les médicaments utilisés pour corriger le faible taux de sucre sanguin, p. ex., le diazoxide ;
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles cardiaques, p. ex., la digoxine ;
- les médicaments qui ralentissent ou accélèrent le transit intestinal, tels que l'atropine, le métoclopramide et la dompéridone ;
- les médicaments employés pour le traitement de la goutte (un type d'arthrite qui cause des douleurs articulaires), y compris l'allopurinol, le probénécide, les uricosuriques et les inhibiteurs de la xanthine oxydase ;
- les médicaments utilisés pour traiter l'œsophagite peptique, p. ex., la carbénoxolone ;
- les médicaments utilisés pour traiter les battements de cœur anormaux ;
- les médicaments appelés *sympathomimétiques*, qui réduisent la congestion nasale (p. ex., les médicaments contre la toux et le rhume) ou qui servent à traiter l'asthme ;
- les médicaments utilisés pour prévenir et traiter la malaria, p. ex., la chloroquine ;

- les médicaments qui ont le potentiel d'augmenter la tension artérielle, p. ex., la noradrénaline ;
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression (antidépresseurs), notamment les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), y compris le citalopram, l'escitalopram et la sertraline ;
- les médicaments utilisés pour lever les spasmes musculaires (p. ex., la tubocurarine);
- les médicaments appelés *anesthésiques*, qui bloquent la douleur durant une chirurgie ou certaines interventions médicales ;
- les médicaments qui ralentissent l'activité cérébrale, tels les sédatifs ;
- l'alcool.

Comment prendre Auro-Valsartan HCT :

- Auro-Valsartan HCT ne doit pas être administré comme traitement initial.
- Avant de commencer à prendre Auro-Valsartan HCT, vous devez d'abord prendre le valsartan et d'hydrochlorothiazide séparément ; une fois votre état stabilisé, et si les doses dont vous avez besoin correspondent à celles d'un comprimé Auro-Valsartan HCT, votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire Auro-Valsartan HCT (au lieu de chaque médicament sous forme de comprimé individuel).
- Votre professionnel de la santé déterminera la dose et la durée d'Auro-Valsartan HCT qui vous convient. Il pourrait d'abord vous prescrire une dose faible, qu'il ajustera graduellement selon vos besoins. Prenez Auro-Valsartan HCT exactement comme vous l'a prescrit votre professionnel de la santé.
- Auro-Valsartan HCT peut être pris avec ou sans aliments, mais il doit être pris de la même façon chaque jour. Si le d'Auro-Valsartan HCT médicament vous irrite l'estomac, prenez-le avec de la nourriture ou du lait.
- Il est recommandé de prendre votre dose de médicament à peu près à la même heure chaque jour, de préférence le matin.
- Votre professionnel de la santé fera un suivi de votre état de santé tout au long de votre traitement et pourrait décider de réduire votre dose ou encore d'interrompre ou d'arrêter votre traitement.

Dose habituelle :

- Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient le mieux.
- La dose quotidienne maximale est de 320 mg de valsartan et de 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Surdosage :

Les signes possibles d'un surdosage d'Auro-Valsartan HCT comprennent :

- une basse pression artérielle pouvant entraîner un état de choc (respiration rapide, teint pâle, peau froide et moite), une baisse du niveau de conscience ou des battements de cœur accélérés ;

- un faible taux d'électrolytes dans le sang pouvant entraîner une sensation de faiblesse, des étourdissements, de la confusion, de la fatigue, des crampes et des vomissements ;
- une déshydratation.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'Auro-Valsartan HCT, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre dose une journée, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne doublez pas vos doses.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Auro-Valsartan HCT ?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Auro-Valsartan HCT. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles d'Auro-Valsartan HCT comprennent les suivants :

- étourdissements, difficulté à garder son équilibre en position debout, mal des transports, évanouissement
- diarrhée, constipation, nausées, vomissements, flatulence, indigestion, perte d'appétit, gastro-entérite ou maux d'estomac, bouche sèche, mal de dents
- infection des voies respiratoires supérieures, congestion ou écoulement nasal, toux, mal de gorge, bronchite (inflammation de la membrane qui tapisse les poumons)
- fatigue, manque d'énergie
- douleur ou enflure aux mains, aux bras, aux jambes ou aux pieds
- sensation de brûlure ou de picotement sur la peau, engourdissement, démangeaisons cutanées
- infection de la vessie, besoin fréquent d'uriner au cours de la journée
- difficultés sexuelles, impuissance, baisse du désir sexuel
- problèmes de sommeil, anxiété
- maux de tête
- fièvre
- sensation d'être déshydraté
- douleur au dos ou au cou
- entorses et foulures, spasmes musculaires
- tintement dans les oreilles, douleur aux oreilles
- conjonctivite
- transpiration excessive
- saignement de nez
- changements du goût

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Réaction allergique/œdème de Quincke : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, effets sur les yeux, démangeaisons, fièvre, respiration sifflante, chute de la tension artérielle ou malaises à l'estomac et vomissements.			✓
Hypotension (basse pression) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère (pouvant se produire lorsque vous vous levez après vous être couché ou assis), vision brouillée, nausées, vomissements ou fatigue	✓		
Baisse ou hausse des taux de potassium dans le sang : battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire, malaise général, spasmes ou crampes musculaires, constipation, sensation de battements de cœur sautés ou de palpitations, fatigue, picotements ou engourdissement		✓	
Cancer de la peau autre que le mélanome : bosse ou tache sur la peau, qui reste présente et évolue lentement pendant plusieurs semaines ; les bosses peuvent être rouges ou roses, fermes et parfois se transformer en ulcères ; les taches cancéreuses sont habituellement plates et écailleuses		✓	
PEU COURANT			

Troubles rénaux : augmentation ou diminution du besoin d'uriner, nausées, vomissements, enflure des membres, fatigue, fièvre, soif, sécheresse de la peau, irritabilité, urine foncée, sang dans l'urine, éruption cutanée, gain de poids (dû à la rétention d'eau), perte d'appétit, résultats anormaux aux analyses sanguines ou changement de l'état mental (sommolence, confusion, coma)		✓	
Troubles du foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), urine foncée, douleur ou enflure abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit ou fatigue inhabituelle		✓	
Hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) : besoin fréquent d'uriner, soif et faim, sécheresse de la peau, maux de tête, vision brouillée ou fatigue	✓		
Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, battements de cœur irréguliers			
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : sensation douloureuse de pression ou de serrement entre les omoplates ou dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, peau moite et froide, transpiration, indigestion, anxiété, sensation d'être sur le point de s'évanouir, palpitations ou battements de cœur irréguliers			✓
Douleurs abdominales			
RARE			

Rhabdomyolyse (décomposition de muscle endommagé) : sensibilité musculaire, faiblesse, urine de couleur brun rougeâtre (couleur du thé)		✓	
Diminution du nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes de grippe		✓	
Diminution du nombre de plaquettes : formation de bleus, saignements, fatigue et faiblesse		✓	
Arythmie (rythme cardiaque anormal) : battements de cœur rapides, lents ou irréguliers		✓	
Augmentation du taux d'acide urique dans le sang : enflure et rougeur des articulations, crises subites et intenses de douleur articulaire (crises de goutte)		✓	
Photosensibilité (sensibilité à la lumière du soleil) : démangeaisons et rougeurs lorsque la peau est exposée au soleil			✓
Dépression (humeur triste persistante) : difficulté à dormir ou sommeil excessif, changements de l'appétit ou du poids, sentiments de dévalorisation, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, évitement des situations sociales, de la famille, des rencontres et des activités entre amis, baisse du désir sexuel (libido) et pensées de mort ou de suicide ; si vous avez des antécédents de dépression, celle-ci pourrait s'aggraver			✓
TRÈS RARE			
Vascularite nécrosante : inflammation des vaisseaux sanguins, accompagnée ou non de douleur	✓		

<p>Détresse respiratoire aiguë (inflammation du tissu pulmonaire ou excès de liquide dans les poumons) : essoufflement sévère ou grande difficulté à respirer, fièvre, faiblesse et confusion</p>			✓
<p>Insuffisance médullaire, anémie aplasique (incapacité du corps à produire suffisamment de nouvelles cellules sanguines) : faiblesse, ecchymoses (bleus) et infections fréquentes</p>	✓		
<p>Aggravation ou déclenchement du lupus : fatigue, fièvre, douleur, raideur et enflure des articulations, éruption cutanée localisée sur les joues et le nez ou éruptions cutanées ailleurs sur le corps, lésions cutanées, essoufflement, douleur à la poitrine, yeux secs, maux de tête, confusion et perte de mémoire</p>		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
<p>Troubles oculaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myopie : difficulté soudaine à voir de loin ou vision brouillée • Glaucome : hausse de la pression dans les yeux, douleur oculaire, baisse de la vue • Épanchement choroïdien (accumulation de liquide dans l'œil) : tache aveugle, douleur oculaire ou vision brouillée 			✓

<p>Réactions cutanées graves : plaques surélevées rouges ou pourpres sur la peau, possiblement avec cloques ou croûtes au centre, possiblement avec lèvres enflées, légères démangeaisons ou sensations de brûlure ; cloques (ampoules) de différentes grosseurs ; rougeur de la peau, vésication et/ou desquamation de la peau et/ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, pouvant s'accompagner de fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou enflure des glandes</p>			✓
<p>Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement, battements de cœur irréguliers ou teint pâle</p>		✓	
<p>Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur abdominale haute persistante qui s'aggrave en position couchée, nausées, vomissements, fièvre, battements de cœur rapides ou sensibilité de l'abdomen au toucher</p>		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canda :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Conserver à température ambiante entre 15 et 30 °C.
- Ne pas prendre Auro-Valsartan HCT passé la date de péremption qui figure sur l'emballage.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'Auro-Valsartan HCT :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant <http://www.auropharma.ca>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-855 648-6681.

Le présent dépliant a été rédigé par Auro Pharma Inc.

Dernière révision le 29 novembre 2023