

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

^{Pr}**TEVA-VALSARTAN/HCTZ**

Comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide

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

Inhibiteur des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II et diurétique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto, Ontario
Canada M1B 2K9

Date d'autorisation initiale :
Le 16 février 2011
Date de révision :
Le 12 décembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 275824

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conduite de véhicules et utilisation de machines	12/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle	12/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire	12/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE	2
TABLE 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 Dose recommandée et ajustement posologique	6
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Cas particuliers.....	16
7.1.1 Grossesse	16
7.1.2 Allaitement	17
7.1.3 Enfants	18
7.1.4 Personnes âgées	18
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	18
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	18
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques.....	21
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	22
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	22
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
9.1 Interactions médicamenteuses graves	24
9.4 Interactions médicament-médicament	24
9.5 Interactions médicament-aliments.....	32
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales	32
9.7 Interactions médicament-aliments.....	32
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	32

10.1	Mode d'action.....	32
10.2	Pharmacodynamique	33
10.3	Pharmacocinétique.....	34
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	37
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	37
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		38
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	38
14	ESSAIS CLINIQUES	39
14.1	Essais cliniques par indication.....	39
14.2	Études de biodisponibilité comparatives	39
15	MICROBIOLOGIE	41
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	42
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	51
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS		52

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Teva-Valsartan/HCTZ (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.

Teva-Valsartan/HCTZ n'est pas indiqué pour le traitement initial de l'hypertension (*voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)*).

La posologie de chaque agent doit être ajustée séparément. Si la teneur de l'association fixe correspond à la dose et à la fréquence déterminées par l'ajustement posologique, l'emploi de Teva-Valsartan/HCTZ peut se révéler plus commode pour le traitement du patient. Toutefois, si la posologie doit être rajustée durant le traitement d'entretien, il est alors préférable d'administrer chacun des médicaments séparément.

1.1 Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité des comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide n'ayant pas été établies chez les enfants et les adolescents (de moins de 18 ans), l'emploi de ce médicament n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge.

1.2 Personnes âgées (> 65 ans) :

Dans l'ensemble, aucune différence n'a été notée eu égard aux effets indésirables observés chez les patients âgés et ceux observés chez les patients plus jeunes. Toutefois, comme on ne peut exclure la possibilité que certaines personnes âgées soient plus sensibles, la prudence demeure de mise.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Teva-Valsartan/HCTZ est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au valsartan, à l'hydrochlorothiazide, à tout autre ingrédient de la préparation ou à l'un des constituants du contenant (*voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)*).
- Compte tenu de la présence d'hydrochlorothiazide dans la préparation, cet agent est également contre-indiqué chez les patients souffrant d'anurie, ou d'une néphropathie évolutive grave; une intensification de l'azotémie et de l'oligurie en cours de traitement constitue également une contre-indication.

- Ce médicament est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à d'autres dérivés des sulfamides.
- Teva-Valsartan/HCTZ est également contre-indiqué chez les femmes enceintes et qui allaitent (voir [7.1.2 Allaitement](#)).
- Les diurétiques thiazidiques sont contre-indiqués en cas d'hyponatrémie, d'hypercalcémie, d'hyperuricémie 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, Appareil cardiovasculaire, Double blocage du système rénine-angiotensine \[SRA\], Fonction rénale 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](#)).

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 (ARA)** a été associé à des effets défavorables chez le fœtus, y compris la mort. En cas de grossesse, le traitement par Teva-Valsartan/HCTZ doit être interrompu le plus tôt possible (voir [2 CONTRE-INDICATIONS et 7.1 Cas particuliers](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La posologie doit être individualisée. L'association fixe ne doit pas être employée pour le traitement initial. La dose de Teva-Valsartan/HCTZ doit être déterminée par l'évaluation de la dose nécessaire de chacun des deux agents.

- **Insuffisance hépatique**

Aucun ajustement posologique initial n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Étant donné que Teva-Valsartan/HCTZ contient de l'hydrochlorothiazide, l'emploi de cet agent n'est pas recommandé chez les patients qui souffrent 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](#)). Étant donné que Teva-Valsartan/HCTZ contient du valsartan, ce médicament 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). Étant donné que Teva-Valsartan/HCTZ contient de l'hydrochlorothiazide, l'emploi de cet agent est 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 Dose recommandée et ajustement posologique

On peut administrer, une fois par jour, un comprimé Teva-Valsartan/HCTZ à 80 mg/12,5 mg, à 160 mg/12,5 mg, à 160 mg/25 mg, à 320 mg/12,5 mg ou à 320 mg/25 mg chez les patients dont la tension artérielle a pu être stabilisée à l'aide des deux agents, administrés séparément, aux doses correspondant à celles de l'association fixe valsartan/hydrochlorothiazide ([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, l'ajustement posologique devant être établi d'après le jugement du médecin et la gravité de l'hypertension ainsi qu'en fonction des autres facteurs de risque associés.

Teva-Valsartan/HCTZ peut être administré avec ou sans nourriture, mais de préférence toujours de la même manière à cet égard.

- **Valsartan en monothérapie**

La dose de départ de TEVA-VALSARTAN recommandée est de 80 mg une fois par jour. L'effet hypotenseur s'observe en moins de 2 semaines et, en général, il faut moins de 4 semaines pour que la réduction de la tension soit maximale. Chez les patients dont l'hypertension n'est pas adéquatement maîtrisée, on peut augmenter la dose quotidienne jusqu'à 320 mg ou administrer un diurétique thiazidique en sus.

- **Patients sous diurétiques**

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. Lorsque cela est possible, il faut cesser l'administration de tout diurétique 2 ou 3 jours avant le début du traitement par Teva-Valsartan/HCTZ, afin de réduire le risque d'hypotension ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Si l'état du patient ne le permet pas, on doit administrer l'association médicamenteuse avec prudence et surveiller la tension artérielle de près. Par la suite, on ajustera la posologie selon la réponse du patient.

4.5 Dose oubliée

Le patient doit s'efforcer de prendre sa dose à la même heure chaque jour — de préférence le matin. Toutefois, s'il a oublié de la prendre, il doit attendre qu'il soit temps de prendre la dose suivante, le lendemain, et poursuivre ensuite son traitement comme d'habitude. Il ne faut pas prendre deux doses à la fois.

5 SURDOSAGE

Il n'existe pas de directives spécifiques concernant le traitement du surdosage par Teva-Valsartan/HCTZ. Il faut administrer un traitement de soutien symptomatique.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Valsartan

Il existe peu de données concernant le surdosage de valsartan chez l'humain. La manifestation la plus probable d'un surdosage par le valsartan devrait être l'hypotension — une réaction susceptible d'entraîner une diminution du niveau de conscience, un collapsus circulatoire ou un choc, ou de la tachycardie. En cas d'hypotension symptomatique, il faut administrer un traitement de soutien approprié.

Le valsartan n'est pas éliminé du plasma par la dialyse.

Hydrochlorothiazide

Les signes et les symptômes le plus souvent observés avec l'ingestion de doses trop fortes sont ceux d'une déplétion des électrolytes (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et une

déshydratation résultant d'une diurèse excessive. Si le patient reçoit également des digitaliques, l'hypokaliémie peut alors accentuer les arythmies cardiaques.

On ignore quelle quantité d'hydrochlorothiazide est éliminée par hémodialyse.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés : 80 mg/12,5 mg 160 mg/12,5 mg 160 mg/25 mg 320 mg/12,5 mg 320 mg/25 mg valsartan et hydrochlorothiazide	Alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol, povidone, stéarate de magnésium, talc. Ingrédients non médicinaux additionnels : Comprimés Teva-Valsartan/HCTZ à 80 mg/12,5 mg : oxyde de fer noir et oxyde de fer rouge. Comprimés Teva-Valsartan/HCTZ à 160 mg/12,5 mg : oxyde de fer rouge. Comprimés Teva-Valsartan/HCTZ à 160 mg/25 mg : oxyde de fer noir et oxyde de fer rouge. Comprimés Teva-Valsartan/HCTZ à 320 mg/12,5 mg : oxyde de fer rouge.

Présentation

Les comprimés Teva-Valsartan/HCTZ (valsartan et hydrochlorothiazide) à 80 mg/12,5 mg sont offerts en flacons de 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Les comprimés Teva-Valsartan/HCTZ (valsartan et hydrochlorothiazide) à 160 mg/12,5 mg sont offerts en flacons de 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Les comprimés Teva-Valsartan/HCTZ (valsartan et hydrochlorothiazide) à 160 mg/25 mg sont offerts en flacons de 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Les comprimés Teva-Valsartan/HCTZ (valsartan et hydrochlorothiazide) à 320 mg/12,5 mg sont offerts en flacons de 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Les comprimés Teva-Valsartan/HCTZ (valsartan et hydrochlorothiazide) à 320 mg/25 mg sont offerts en flacons de 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Description

Comprimés Teva-Valsartan/HCTZ à 80 mg/12,5 mg

Chaque comprimé de forme ovoïde et de couleur orange pâle portant de part et d'autre les inscriptions « rph » et « V45 » contient 80 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, les deux ingrédients actifs.

Comprimés Teva-Valsartan/HCTZ à 160 mg/12,5 mg

Chaque comprimé de forme ovoïde et de couleur rouge foncé portant de part et d'autre les inscriptions « rph » et « V44 » contient 160 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, les deux ingrédients actifs.

Comprimés Teva-Valsartan/HCTZ à 160 mg/25 mg

Chaque comprimé de forme ovoïde et de couleur brune portant de part et d'autre les inscriptions « rph » et « V43 » contient 160 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide, les deux ingrédients actifs.

Comprimés Teva-Valsartan/HCTZ à 320 mg/12,5 mg

Chaque comprimé de forme ovoïde et de couleur rose pâle portant de part et d'autre les inscriptions « rph » et « V42 » contient 320 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, les deux ingrédients actifs.

Comprimés Teva-Valsartan/HCTZ à 320 mg/25 mg

Chaque comprimé de forme ovoïde et de couleur jaune pâle portant de part et d'autre les inscriptions « rph » et « V41 » contient 320 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide, les deux ingrédients actifs.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consulter la section [3 ENCADRE 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. Les patients qui présentent un œdème de Quincke doivent immédiatement mettre fin au traitement par Teva-Valsartan/HCTZ et ne jamais le reprendre.

Si un stridor laryngé ou un œdème de Quincke touchant le visage, les membres, les lèvres, la langue ou la glotte survient, on doit immédiatement interrompre le traitement par Teva-Valsartan/HCTZ; 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 signalés après la commercialisation du produit](#)).

Teva-Valsartan/HCTZ 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 signalés après la commercialisation du produit](#)).

Carcinogénèse et mutagénèse

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 signalés après la commercialisation du produit](#)). 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 doivent également limiter leur exposition au soleil, éviter l'utilisation

d'équipement de bronzage intérieur 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 s'exposent au soleil ou aux rayons UV afin de minimiser 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 signalés après la commercialisation du produit](#)).

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.

Appareil cardiovasculaire

Hypotension

On a signalé, à l'occasion, une hypotension symptomatique après l'administration de valsartan et, dans certains cas, après la prise de la première dose. Ce trouble est toutefois plus susceptible de se manifester chez les patients qui présentent une hypovolémie due à la prise de diurétiques, à un régime hyposodé, à la dialyse, à une diarrhée ou à des vomissements. Chez ces patients, on devrait amorcer le traitement sous étroite surveillance médicale en raison du risque de chute de la tension artérielle. Il faut aussi tenir compte de ce phénomène chez les patients souffrant d'ischémie cardiaque ou de maladie vasculaire cérébrale, chez qui une baisse excessive de la tension artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Sténose valvulaire

Étant donné que la diminution de la postcharge consécutive à l'administration de vasodilatateurs est moins prononcée chez les patients qui souffrent de sténose aortique, on peut craindre, sur le plan théorique, que l'irrigation coronarienne de ces patients soit plus faible.

Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)

Des données indiquent que l'administration concomitante 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 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 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'emploi de Teva-Valsartan/HCTZ en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez ces patients. L'administration concomitante d'ARA, y compris Teva-Valsartan/HCTZ, 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 de véhicules et utilisation de machines

Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

Système endocrinien et 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 (p. ex. l'héparine) 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 accompagnée de symptômes neurologiques (nausées, désorientation de plus en plus marquée, apathie). On recommande de mesurer régulièrement le taux sérique de sodium. Il faut donc surveiller de près les signes cliniques de déséquilibre hydroélectrolytique (hyponatrémie, alcalose hypochlorémique et hypokaliémie) chez les patients à qui l'on administre de tels agents. On recommande aussi d'effectuer des mesures périodiques des électrolytes sériques, afin de déceler, le cas échéant, une perturbation du bilan électrolytique. Les signes et symptômes avant-coureurs d'un déséquilibre hydroélectrolytique comprennent les manifestations suivantes : xérostomie, 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.

Les diurétiques thiazidiques réduisent l'excrétion urinaire du calcium, ce qui peut entraîner une légère élévation intermittente des concentrations sériques de calcium en l'absence de troubles connus du métabolisme du calcium. Comme l'hydrochlorothiazide peut augmenter le taux sérique de calcium, on se gardera de le prescrire ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)) en présence d'hypercalcémie.

Des cas d'altérations pathologiques des glandes parathyroïdes ont été observés chez quelques patients en hypercalcémie et en hypophosphatémie sous traitement prolongé par des diurétiques thiazidiques. En cas d'hypercalcémie, il convient d'effectuer une exploration diagnostique poussée et de mettre fin au traitement par le diurétique thiazidique.

Une hypokaliémie peut survenir, en particulier en cas de diurèse subite, en présence de cirrhose grave ou après un traitement prolongé.

Peut également contribuer à l'hypokaliémie une perturbation de l'apport électrolytique oral. L'hypokaliémie peut augmenter la sensibilité du cœur aux effets toxiques des digitaliques ou entraîner une réponse exagérée à ces agents (p. ex., augmentation de l'irritabilité des ventricules).

Sauf dans des circonstances extraordinaires (comme en présence d'hépatopathie ou de néphropathie), les cas de carence en chlorure pendant un traitement par un thiazide sont généralement légers et ne requièrent pas de traitement spécifique. L'hyponatrémie par dilution peut survenir chez les patients qui présentent de l'œdème par temps chaud. Le traitement approprié consiste à restreindre la consommation d'eau plutôt que d'administrer du sel, sauf dans les rares cas où l'hyponatrémie est potentiellement mortelle. En cas de déplétion sodée franche toutefois, le traitement de choix est la recharge en sodium.

Les diurétiques thiazidiques peuvent entraîner une baisse des concentrations sériques d'iode lié aux protéines sans qu'il y ait de signes de dysfonctionnement thyroïdien.

Le traitement par un diurétique thiazidique, dont l'hydrochlorothiazide, peut s'accompagner d'une hausse de la glycémie ainsi que des taux de cholestérol et de triglycérides.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

L'hydrochlorothiazide doit être administré avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou d'une hépatopathie évolutive, car un déséquilibre

hydroélectrolytique ou une variation de la teneur en ammoniacque du sérum, mêmes mineurs, peuvent précipiter un coma hépatique.

En règle générale, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en cas d'hépatopathie légère ou modérée. En raison de la composante hydrochlorothiazide, on ne doit pas employer Teva-Valsartan/HCTZ (le médicament n'est pas recommandé) en présence d'une insuffisance hépatique grave (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique](#)). La prudence est de mise chez les patients atteints d'une hépatopathie, 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](#)).

Les thiazides doivent être administrés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou d'une hépatopathie évolutive, car un déséquilibre hydroélectrolytique, même mineur, peut précipiter un coma hépatique.

Fonction visuelle

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.

En présence de tels 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 exposer davantage le patient au glaucome aigu à angle fermé.

Fonction rénale

L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone peut entraîner des modifications de la fonction rénale chez les personnes vulnérables. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, comme les patients qui présentent une sténose bilatérale de l'artère rénale, une sténose artérielle sur rein unique ou une insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement avec des médicaments qui inhibent ce système a été relié à de l'oligurie, à une hyperazotémie évolutive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. Chez les patients vulnérables, l'administration concomitante de diurétiques peut augmenter ce risque.

On a également observé une fréquence plus élevée d'hyperkaliémie d'importance clinique chez les patients traités par le valsartan (voir [8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données 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 Teva-Valsartan/HCTZ. 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 de 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 ($DFG \geq 30$ mL/min/1,73 m²). En raison de sa composante hydrochlorothiazidique, Teva-Valsartan/HCTZ (valsartan-hydrochlorothiazide) ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (filtration glomérulaire < 30 mL/min). Les diurétiques thiazidiques peuvent déclencher une azotémie en monothérapie en présence d'une néphropathie chronique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Ils sont inefficaces en présence d'insuffisance rénale grave ($DFG < 30$ mL/min/1,73 m²) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Azotémie

L'hydrochlorothiazide peut déclencher ou aggraver une azotémie. Ce médicament peut produire un effet cumulatif chez les patients souffrant 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](#)).

Appareil 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, il faut cesser d'administrer Teva-Valsartan/HCTZ et prodiguer le traitement approprié. Teva-Valsartan/HCTZ 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 se manifester chez certains patients, qu'ils aient ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.

On a signalé que les diurétiques thiazidiques peuvent entraîner une exacerbation ou une activation du lupus érythémateux aigu disséminé.

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

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. L'administration de Teva-Valsartan/HCTZ doit être interrompue le plus tôt possible après la confirmation de la grossesse.

L'utilisation des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (BRA) n'est pas recommandée durant la grossesse. Bien que les données épidémiologiques concernant le risque d'effets tératogènes consécutif à l'exposition aux IECA (une autre classe d'agents thérapeutiques qui interfèrent avec le système rénine-angiotensine-aldostérone) durant le premier trimestre de la grossesse ne soient pas concluantes, on ne peut exclure la possibilité d'une légère augmentation du risque. Bien que les données épidémiologiques concernant le risque d'effets tératogènes consécutif à l'exposition aux IECA (une autre classe d'agents thérapeutiques qui interfèrent avec le système rénine-angiotensine-aldostérone) durant le premier trimestre de la grossesse ne soient pas concluantes, on ne peut exclure la possibilité d'une légère augmentation du risque. Compte tenu des données dont on dispose actuellement sur le risque associé aux BRA, il se peut qu'il existe un risque semblable avec cette classe de médicament. Par conséquent, les patientes qui envisagent de devenir enceintes devraient prendre un antihypertenseur de rechange dont le profil d'innocuité durant la grossesse a été établi. En cas

de grossesse pendant le traitement, on doit interrompre immédiatement la prise d'antagonistes de l'angiotensine II et, au besoin, commencer un traitement de rechange.

On sait que l'utilisation d'un BRA durant le deuxième ou le troisième trimestre de la grossesse entraîne des effets toxiques chez le fœtus humain (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard de l'ossification du crâne), ainsi que chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

Des cas d'avortement spontané, d'oligohydramnios et de dysfonctionnement rénal néonatal ont été signalés chez des femmes enceintes ayant pris du valsartan par inadvertance.

On devrait surveiller de près les signes d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie chez les nourrissons ayant été exposés *in utero* à un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine II. En cas d'oligurie, il faut veiller à maintenir une tension artérielle et une irrigation rénale adéquates. Une exsanguino-transfusion peut s'avérer nécessaire pour faire céder l'hypotension ou pour compenser une fonction rénale altérée; cependant, les quelques fois où ces interventions ont été utilisées, les bienfaits cliniques n'ont pas été particulièrement importants. Le valsartan n'est pas éliminé du plasma par la dialyse.

Les diurétiques thiazidiques traversent le placenta et sont décelables dans le sang du cordon ombilical. L'utilisation courante de l'hydrochlorothiazide ou d'autres diurétiques chez les femmes enceintes, mais par ailleurs en bonne santé, n'est pas recommandée, car cela expose la mère et le fœtus à des risques inutiles, incluant la jaunisse chez le fœtus ou le nouveau-né, la thrombocytopénie et même d'autres réactions indésirables qui sont survenues chez les adultes. Les diurétiques ne préviennent pas la toxémie gravidique, et on ne dispose pas de données satisfaisantes prouvant qu'ils sont utiles dans le traitement de cette affection.

Données provenant des études menées chez l'animal : Aucun effet tératogène n'a été observé par suite de l'administration orale de valsartan à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour chez des rates et des souris gravides, et jusqu'à 10 mg/kg/jour chez des lapines enceintes. Cela dit, une diminution significative du poids des fœtus, du poids à la naissance et du taux de survie néonatale, de même qu'un léger retard du développement ont été observés dans des études au cours desquelles des rates ont reçu des doses de valsartan toxiques (600 mg/kg/jour) pour la mère (réduction du gain pondéral et de la consommation de nourriture) durant l'organogenèse ou à vers la fin de la gestation ou encore au cours de l'allaitement. Chez le lapin, une fœtotoxicité associée à une toxicité maternelle (mortalité) a été observée aux doses de 5 et de 10 mg/kg/jour.

7.1.2 Allaitement

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 sont excrétés dans le lait maternel. Étant donné que plusieurs médicaments se retrouvent dans le lait maternel et qu'ils peuvent nuire au

nourrisson, le médecin doit décider s'il vaut mieux interrompre l'administration du médicament ou, compte tenu de l'importance du traitement pour la mère, arrêter l'allaitement.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de Teva-Valsartan/HCTZ n'ayant pas été établies chez les enfants et les adolescents (de moins de 18 ans), l'emploi de ce médicament n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée eu égard aux effets indésirables observés chez les patients âgés et ceux observés chez les patients plus jeunes. Néanmoins, comme on ne peut exclure la possibilité que certaines personnes âgées soient plus sensibles, la prudence demeure de mise.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

L'innocuité des comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide a été évaluée chez plus de 7616 patients traités pour une hypertension essentielle. Parmi ceux-ci, 4372 ont reçu des comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide pendant une moyenne de 8 semaines dans le cadre d'essais cliniques contrôlés.

Au cours des essais cliniques contrôlés, 2,3 % des patients sous comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide contre 3,1 % des patients sous placebo ont dû interrompre le traitement en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables ayant le plus souvent mené à l'abandon du traitement par les comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide ont été les étourdissements et les céphalées.

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

Le tableau ci-après est basé sur les résultats d'essais contrôlés (par placebo ou traitement actif) à double insu menés chez des patients ayant reçu : 1) des doses de l'association valsartan et

hydrochlorothiazide de 80 mg/12,5 mg, 80 mg/25 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg, 320 mg/12,5 mg ou 320 mg/25 mg, 2) des doses de valsartan de 80 mg, 160 mg ou 320 mg, 3) des doses d'hydrochlorothiazide de 12,5 mg ou de 25 mg (voir [14 ESSAIS 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, hydrochlorothiazide en monothérapie ou placebo), indépendamment du lien de causalité avec le médicament à l'étude.

Tableau 2 – Fréquence des effets indésirables observés dans les essais à double insu contrôlés chez les patients ayant reçu l'association valsartan et hydrochlorothiazide aux doses de 80 mg/12,5 mg, 80 mg/25 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg, 320 mg/12,5 mg ou 320 mg/25 mg

	Valsartan/ HCTZ N = 4372	Valsartan N = 2447	Hydrochlorothiazide N = 535	Placebo N = 262
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Troubles auriculaires et labyrinthiques				
Vertige	35 (0,8)	10 (0,4)	6 (1,1)	1 (0,4)
Troubles digestifs				
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				
Nasopharyngite	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)
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Hypokaliémie	7 (0,2)	2 (0,1)	13 (2,4)	2 (0,8)

	Valsartan/ HCTZ N = 4372	Valsartan N = 2447	Hydrochlorothiazide N = 535	Placebo N = 262
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Troubles musculosquelettiques et troubles 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)
Douleur 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 des sinus	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 de la peau et des tissus sous-cutanés				
Éruption cutanée	11 (0,3)	10 (0,4)	6 (1,1)	1 (0,4)

L'évaluation des effets indésirables observés dans l'ensemble des populations sous traitement actif ou sous placebo indique que les réactions les plus fréquentes, indépendamment du traitement chez les patients recevant le valsartan à 320 mg/HCTZ, sont les étourdissements, la rhinopharyngite, les céphalées et la fatigue. La fréquence des cas d'hypotension observés chez les patients sous valsartan à 320 mg/HCTZ s'est élevée à 0,7 %.

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.

Effets 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 essais cliniques

Organisme entier : arthrite, asthénie, hypersensibilité, influenza, contusions, insomnie, œdème périphérique, hyperthermie, entorses et foulures

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

Troubles digestifs : mal des transports, malaises gastriques

Troubles auriculaires et labyrinthiques : otalgie

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, xérostomie, dyspepsie, flatulence, gastrique, dentalgie, vomissements

Troubles musculosquelettiques et troubles des tissus conjonctifs : arthralgie, myalgie, entorses musculaires

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

Troubles nerveux/psychiatriques : anxiété, somnolence

Trouble rénaux et urinaires : miction fréquente, infection des voies urinaires, pollakiurie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchite, douleur/malaises thoraciques, dyspnée, douleur pharyngolaryngée, congestion des sinus, sinusite

Appareil reproducteur : dysfonctionnement érectile

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : éruptions cutanées

Organes des sens : vue brouillée, conjonctivite, vertige, acouphène, troubles visuels

Autres troubles : infection virale

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

Données des études cliniques

Potassium : La fréquence de chute > 20 % de la kaliémie observée dans les essais à double insu contrôlés par témoin actif ou placebo s'est établie dans l'ordre suivant : HCTZ à 25 mg (9,7 %), HCTZ à 12,5 mg (6,3 %), valsartan/HCTZ à 320 mg/25 mg (4,5 %), valsartan/HCTZ à 320 mg/12,5 mg (3,8 %), valsartan à 320 mg (2,0 %), placebo (3,1 %). Certains patients ont également présenté une hausse de la kaliémie > 20 %, mais aucune relation n'a pu être établie avec le médicament.

Créatinine/azote uréique du sang/acide urique : De faibles élévations de la créatinine et de l'azote uréique du sang ont été observées chez respectivement 1,9 % et 14,7 % des patients ayant reçu du valsartan/hydrochlorothiazide, et chez respectivement 0,4 % et 6,3 % des patients sous placebo dans les essais cliniques contrôlés. La fréquence de hausse de l'acide urique de > 50 % s'est établie comme suit : valsartan/HCTZ à 320 mg/25 mg (5,5 %), valsartan/HCTZ à 320 mg/12,5 mg (2,8 %), HCTZ à 25 mg (2,0 %), valsartan à 320 mg (1,7 %), HCTZ à 12,5 mg (0,8 %), placebo (1,6 %).

Hémoglobine et hémocrite : Moins de 0,1 % des patients sous valsartan et hydrochlorothiazide ont présenté une diminution de > 20 % de l'hémoglobine et de l'hémocrite, comparativement à 0,0 % chez les patients du groupe placebo.

Neutropénie : Des cas de neutropénie ont été observés chez 0,1 % des patients traités par les comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide et chez 0,4 % des patients sous placebo.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

D'autres effets ont été signalés avec l'emploi du valsartan seul depuis sa commercialisation, notamment les suivants : anaphylaxie (très rares cas), œdème de Quincke (enflure du visage, des lèvres et[ou] de la langue), dermatite bulleuse (fréquence inconnue), photosensibilité,

augmentation de la tension artérielle et dysgueusie. De très rares cas d'altération de la fonction rénale ont également été signalés.

Les effets indésirables suivants ont également été observés depuis la commercialisation du valsartan. 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 en 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 et de faiblesse musculaires, de myosite et de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients ayant reçu des inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine II.

Des cas de syncope ont été signalés avec l'emploi de comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide, mais on ignore si cet effet a été causé par le 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, toxidermie, 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 mentionnés dans le tableau suivant proviennent de rapports de cas d'interaction médicamenteuse ou d'études, ou encore d'interactions prévisibles en raison de l'ampleur attendue et de la gravité de l'interaction (c'est-à-dire celles qui sont identifiées comme contre-indiquées).

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

Dénomination courante	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Agents élevant les concentrations sériques de potassium	T	L'emploi concomitant de diurétiques d'épargne potassique (p. ex., la spironolactone, le triamtérene 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. L'administration concomitante d'un diurétique thiazidique peut atténuer tout effet que pourrait avoir le	Surveiller la kaliémie.

Dénomination courante	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		<p>valsartan sur les concentrations sériques de potassium.</p> <p>Étant donné que le valsartan diminue la production d'aldostérone, on ne devrait administrer des suppléments de potassium ou des diurétiques d'épargne potassique que dans le cas d'une hypokaliémie diagnostiquée et en suivant de près les concentrations sériques de potassium. Les succédanés de sel à base de potassium devraient être également utilisés avec précaution.</p>	
Lithium	EC, E	<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. Étant donné que les thiazides réduisent la clairance rénale du lithium, la prise de Teva-Valsartan/HCTZ pourrait augmenter les risques d'intoxication par le lithium.</p>	Il est recommandé de surveiller étroitement les concentrations sériques de lithium en cas d'administration concomitante de ces agents.
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 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</p>	Il est recommandé 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.

Dénomination courante	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		l'angiotensine II et d'AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale.	
Transporteurs OATP1B1 et/ou MRP2	T	Les résultats d'une étude <i>in vitro</i> 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. L'administration concomitante d'inhibiteurs du transporteur de capture (rifampine, cyclosporine) ou d'efflux (ritonavir) peut 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.
Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) par les ARA, les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène	EC	Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) .	

Légende : E = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique.

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

Dénomination courante	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Alcool, barbituriques et narcotiques	E	Ces substances peuvent potentialiser l’hypotension orthostatique.	Éviter de prendre de l’alcool, des barbituriques et des narcotiques, particulièrement au début du traitement.
Amantadine	E	L’administration de diurétiques thiazidiques, comme l’hydrochlorothiazide, peut augmenter le risque d’effets indésirables causés par l’amantadine.	Surveiller les effets indésirables de l’amantadine.
Amphotéricine B	T	L’amphotéricine B accroît le risque d’hypokaliémie provoquée par les diurétiques thiazidiques.	Surveiller la kaliémie.
Antidiabétiques (p. ex., insuline ou hypoglycémiants 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, méthyldopa, bêtabloquants, 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]).	

Dénomination courante	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Antinéoplasiques, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate	E	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, p. ex. 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	E	La prise de diurétiques thiazidiques réduit l'excrétion rénale du calcium et augmente la libération du calcium par les os.	Surveiller les taux sériques de calcium, en particulier lors de l'emploi concomitant de fortes doses de suppléments calciques. Il peut être nécessaire de diminuer la dose ou de cesser l'administration des suppléments de calcium ou de vitamine D.

Dénomination courante	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Carbamazépine	E	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie d'importance clinique. Son emploi concomitant avec des diurétiques thiazidiques peut accentuer l'hyponatrémie.	Surveiller les taux sériques de sodium. Utiliser avec prudence.
Corticostéroïdes et corticotrophine (ACTH)	T	Une déplétion électrolytique accrue, particulièrement l'hypokaliémie, peut survenir.	Surveiller le taux sérique de potassium et procéder à un réglage posologique, au besoin.
Cyclosporine	E	L'administration d'un traitement concomitant par la cyclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications goutteuses.	Surveiller les taux sériques d'acide urique.
Diazoxide	E	Les diurétiques thiazidiques pourraient accentuer l'effet hyperglycémique du diazoxide.	Surveiller la glycémie.
Digoxine	EC	La perturbation électrolytique causée par les diurétiques thiazidiques (hypokaliémie et hypomagnésémie) augmente le risque d'intoxication par la digoxine, ce 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 prokinétiques,	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,	Un réglage de la dose du diurétique thiazidique peut s'avérer nécessaire.

Dénomination courante	Source des données	Effet	Commentaire clinique
comme le métoclopramide et la dompéridone		les procinétiques peuvent la faire diminuer.	
Antigoutteux (allopurinol, agents uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase)	T, ECR	Une hyperuricémie provoquée par les diurétiques thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la goutte conférée par l'allopurinol et le probénécid. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut accroître la fréquence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Un réglage de la dose de l'antigoutteux peut s'avérer nécessaire.
Lithium	EC	Les diurétiques thiazidiques réduisent la clairance rénale du lithium et augmentent le risque d'intoxication par le lithium.	L'emploi concomitant de diurétiques thiazidiques et de 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, E	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'avérer nécessaire.

Dénomination courante	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	<p>La rétention sodique et aqueuse liée à la prise d'AINS antagonise les effets diurétiques et antihypertenseurs des diurétiques thiazidiques.</p> <p>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.</p>	Si l'emploi concomitant est nécessaire, il faut surveiller de près la fonction rénale, les taux sériques de potassium ainsi que la tension artérielle. Un réglage de la dose peut s'avérer nécessaire.
Amines pressives (p. ex., norépinéphrine)	T	L'hydrochlorothiazide peut atténuer la réponse aux amines pressives telles que la norépinéphrine.	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, E	Son emploi concomitant avec des diurétiques thiazidiques peut accentuer l'hyponatrémie.	Surveiller les taux sériques de sodium. Utiliser avec prudence.
Myorelaxants de la famille des curares, p. ex., tubocurare	E	Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la réponse aux myorelaxants tels que les curarisants.	
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

Dénomination courante	Source des données	Effet	Commentaire clinique
			dose de topiramate au besoin.

Légende : E = étude de cas; EC = essai clinique; ECR = étude de cohort retrospective; T = théorique.

9.5 Interactions médicament-aliments

Teva-Valsartan/HCTZ peut être administré avec ou sans nourriture, mais de préférence toujours de la même manière à cet égard (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

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

9.7 Interactions médicament-aliments

Des interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Teva-Valsartan/HCTZ est un médicament qui combine l'action du valsartan, un inhibiteur des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II actif par voie orale, à celle d'un diurétique, l'hydrochlorothiazide.

10.1 Mode d'action

Valsartan

Le valsartan agit sélectivement sur le récepteur AT₁, le sous-type par l'intermédiaire duquel l'angiotensine II — principale hormone vaso-active du système rénine-angiotensine-aldostérone — exerce son action cardiovasculaire. D'après nos connaissances actuelles, les récepteurs AT₂, sous-type que l'on retrouve dans les tissus tels que le cerveau, l'endomètre, le myomètre ainsi que le rein et les surrénales du fœtus, ne jouent aucun rôle dans l'homéostasie cardiovasculaire. Le valsartan n'exerce aucune activité agoniste partielle sur le récepteur AT₁ et est essentiellement dépourvu d'activité à l'endroit du récepteur AT₂. Le valsartan ne bloque pas les autres récepteurs hormonaux ou les canaux ioniques importants pour la régulation cardiovasculaire, et ne se lie pas à eux non plus. Le principal métabolite du valsartan, le valéryl-4-hydroxy-valsartan, est essentiellement inactif.

L'angiotensine II exerce une grande variété d'effets physiologiques, dont plusieurs jouent un rôle, direct ou indirect, dans 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.

Chez les hypertendus, l'inhibition des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II entraîne une hausse de la rénine plasmatique et des concentrations plasmatiques d'angiotensine II de 2 à 3 ordres de grandeur. On ignore quels sont les effets à long terme d'une stimulation accrue des récepteurs AT₂ par l'angiotensine II.

Le valsartan n'inhibe pas l'action de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ou kininase II, qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II et qui décompose la bradykinine.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion du sodium et des ions chlorure en quantités à peu près égales en agissant sur les mécanismes à l'origine de la réabsorption des électrolytes dans le tube rénal. Par ailleurs, l'action diurétique de l'hydrochlorothiazide réduit indirectement le volume plasmatique, ce qui entraîne une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique et donc une hausse de la sécrétion d'aldostérone, un accroissement de l'élimination urinaire du potassium et enfin une diminution des concentrations sériques de potassium. 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'incidence sur la tension artérielle normale.

10.2 Pharmacodynamique

Valsartan

Le valsartan inhibe l'effet vasopresseur d'une perfusion d'angiotensine II. Ainsi l'administration d'une dose orale de 80 mg entraîne-t-elle une inhibition maximale d'environ 80 % de l'effet vasopresseur, et cet effet inhibiteur persiste pendant 24 heures dans une proportion d'environ 30 %.

Après l'administration d'une dose unique par voie orale, il faut environ 2 heures avant que le valsartan ne commence à agir, l'activité hypotensive 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 se situe entre 0,54 et 0,76. Le valsartan abaisse la tension artérielle des patients hypertendus sans modifier leur fréquence cardiaque.

Quelle que soit la dose, la réduction maximale de la tension artérielle est généralement atteinte moins de 4 semaines après l'administration de doses répétées, et elle 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 chez les patients 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). Ces données doivent donc être interprétées avec prudence.

Hydrochlorothiazide

L'effet diurétique de l'hydrochlorothiazide se manifeste dans les 2 heures qui suivent son administration par voie orale et atteint son maximum en 4 heures environ. L'activité diurétique se maintient durant 6 à 12 heures.

Valsartan-hydrochlorothiazide

Les constituants des comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide exercent un effet additif sur l'abaissement de la tension artérielle, aussi l'efficacité de l'association médicamenteuse est-elle supérieure à celle de chacune des parties individuelles.

L'effet antihypertenseur de l'association valsartan/hydrochlorothiazide en comprimés dure 24 heures. Lors d'études cliniques d'une durée d'au moins 1 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 la pharmacocinétique du valsartan est linéaire lorsque les doses se situent entre 80 mg et 320 mg, le produit ne s'accumule pas de façon appréciable dans le plasma par

suite de l'administration répétée. Les concentrations plasmatiques sont à peu près les mêmes chez les hommes et chez les femmes.

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 du valsartan est d'environ 23 % en moyenne, mais elle est très variable.

Distribution : Le valsartan se lie aux protéines sériques, principalement à l'albumine, dans une proportion allant 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 indique que sa pénétration dans les tissus n'est pas très étendue.

Biotransformation : 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.

La biotransformation du valsartan ne semble pas procéder du système de cytochromes P450. L'enzyme ou les enzymes responsables du métabolisme du valsartan n'ont pas été identifiées.

Élimination : L'élimination du valsartan, après administration intraveineuse, présente un profil biexponentiel ($t_{1/2\alpha} < 1$ heure et $t_{1/2\beta}$ 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 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. On a observé que l'administration en concomitance avec des aliments peut augmenter ou diminuer la disponibilité générale de l'hydrochlorothiazide par rapport à l'administration 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 à 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.

Biotransformation : 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 traverse la barrière placentaire, mais ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique; il est excrété dans le lait maternel.

Valsartan-hydrochlorothiazide

La biodisponibilité générale de l'hydrochlorothiazide diminue d'environ 30 % lorsque ce diurétique est administré en concomitance avec du valsartan. La cinétique du valsartan, par contre, n'est pas sensiblement affectée par l'administration concomitante d'hydrochlorothiazide. Cette interaction n'a pas de répercussions sur l'utilisation conjointe de ces deux agents.

Populations et états particuliers

- **Enfants** : La pharmacocinétique du valsartan n'a pas été étudiée chez les 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. Cette différence n'a cependant pas d'incidence 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](#)). Teva-Valsartan/HCTZ doit être employé avec prudence chez les patients qui présentent une obstruction des voies biliaires. Étant donné que Teva-Valsartan/HCTZ contient de l'hydrochlorothiazide, l'emploi de cet agent n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#)).
- **Insuffisance rénale** : La clairance rénale représente environ 30 % seulement de la clairance plasmatique totale. D'après l'évaluation de l'ASC et de la C_{max} , il ne semble pas y avoir de corrélation entre le degré d'insuffisance rénale et l'exposition au valsartan. D'après les données limitées dont on dispose, l'exposition au valsartan est comparable chez les insuffisants rénaux sous dialyse et chez les insuffisants rénaux ayant une $Cl_{cr} > 10$ mL/min.

En présence d'insuffisance rénale modérée ou grave, 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. Par conséquent, l'emploi de cet agent n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

Le valsartan n'est pas éliminé du plasma par la dialyse.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à une température entre 15 à 30 °C, à l'abri de l'humidité et de la **chaleur**.

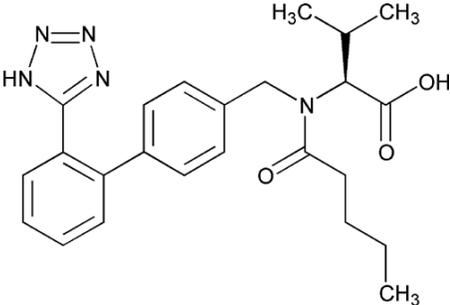
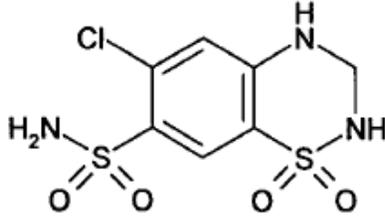
12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénominations communes :	
Valsartan	Hydrochlorothiazide
Dénominations systématiques :	
(S)-N-valéryl-N-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl) biphényl-4-yl] méthyl]-valine	6-Chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide
Formules moléculaires :	
C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₃	C ₇ H ₈ ClN ₃ O ₄ S ₂
Masses moléculaires :	
435,5 g/mol	297,74 g/mol
Formule de structure	
	
Propriétés physicochimiques :	
Le valsartan se présente sous forme de fine poudre blanche ou blanchâtre, pratiquement inodore. Il est soluble dans l'éthanol et le méthanol et légèrement soluble dans l'eau.	L'hydrochlorothiazide se présente sous forme de poudre cristalline blanche ou blanchâtre. Il est légèrement soluble dans l'eau, parfaitement soluble dans une solution de soude caustique et dans le sulfoxyde diméthylque, modérément soluble dans le méthanol et l'éthanol, et pratiquement insoluble dans l'éther de diéthyle.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Hypertension

Au cours d'essais cliniques contrôlés menés chez plus de 7600 patients souffrant d'hypertension essentielle, 4372 sujets ont reçu du valsartan (80, 160 ou 320 mg) en concomitance avec de l'hydrochlorothiazide (12,5 ou 25 mg). Deux études factorielles à double insu et répartition aléatoire ont comparé les effets de diverses associations de valsartan et d'hydrochlorothiazide (80 mg/12,5 mg, 80 mg/25 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg, 320 mg/12,5 mg et 320 mg/25 mg) avec ceux du valsartan et de l'hydrochlorothiazide en monothérapie (aux mêmes doses), le tout par rapport aux effets du placebo. Les effets de l'association valsartan et hydrochlorothiazide se sont révélés additifs, entraînant une réduction supplémentaire des tensions systolique et diastolique (ajustée en fonction des valeurs obtenues avec le placebo), dont les valeurs minimales se sont chiffrées à 14-21/8-11 mmHg avec les doses de 80 mg/12,5 mg à 320 mg/25 mg, comparativement à 7-10/4-5 mmHg avec le valsartan à raison de 80 mg à 320 mg et à 5-11/2-5 mmHg avec l'hydrochlorothiazide à raison de 12,5 mg à 25 mg, seuls.

Trois autres essais contrôlés ont évalué les effets de l'ajout d'hydrochlorothiazide au schéma thérapeutique de patients qui ne répondaient pas bien au valsartan (administré en dose de 80 à 320 mg). L'association a produit une baisse supplémentaire des tensions systolique et diastolique de l'ordre de 4-12/2-5 mmHg.

L'effet hypotenseur maximal a été observé 4 semaines après l'amorce du traitement, c'est-à-dire au moment de la première mesure de la tension artérielle effectuée lors de ces essais.

Les effets additifs de l'association valsartan et hydrochlorothiazide se sont maintenus lors d'un essai de suivi ouvert (sans témoin placebo) d'une durée de 1 an. L'âge et le sexe n'ont pas eu d'incidence sur l'effet hypotenseur de l'association, lequel s'est révélé globalement semblable chez les personnes de race noire et les personnes appartenant à d'autres groupes ethniques.

L'association valsartan et hydrochlorothiazide n'a eu pratiquement aucun effet sur la fréquence cardiaque des patients traités dans les essais cliniques contrôlés.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude à répartition aléatoire avec double permutation portant sur une dose unique de deux types de comprimés — TEVA-VALSARTAN/HCTZ à 160 mg/25 mg (Teva Canada Ltée) et PrDIOVAN-HCT® à 160 mg/25 mg (Novartis Pharmaceuticals, Canada) — a été menée chez des hommes et des femmes en bonne santé et à jeun. Le tableau ci-après présente une comparaison des données de biodisponibilité obtenues chez les 58 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Valsartan (1 x 160 mg de valsartan/25 mg d'hydrochlorothiazide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l'essai ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	19101,78 20737,18 (43,03)	19143,97 20830,89 (41,69)	99,8	93,3 – 106,7
ASC _i (ng•h/mL)	19613,66 21227,67 (42,48)	19673,27 21336,96 (41,22)	99,7	93,5 – 106,3
C _{max} (ng/mL)	3491,28 3819,34 (42,52)	3380,53 3732,60 (45,23)	103,3	94,2 – 113,2
t _{max} ³ (h)	3,14 (33,34)	2,98 (34,17)		
T _{1/2} ³ (h)	8,08 (25,37)	7,85 (25,09)		

1. Comprimés TEVA-VALSARTAN HCTZ (valsartan et hydrochlorothiazide), 160 mg/25 mg (Teva Canada Limitée)
2. Comprimés ^{Pr}DIOVAN-HCT® (valsartan et hydrochlorothiazide), 160 mg/25 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)
3. Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Hydrochlorothiazide (1 x 160 mg de valsartan/25 mg d'hydrochlorothiazide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l'essai ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	942,92 969,78 (25,16)	894,09 919,92 (24,95)	105,5	102,6 – 108,4
ASC _i (ng•h/mL)	988,66 1016,22 (24,81)	942,66 969,13 (24,53)	104,9	102,1 – 107,8

Hydrochlorothiazide (1 x 160 mg de valsartan/25 mg d'hydrochlorothiazide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l'essai ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
C _{max} (ng/mL)	141,15 147,62 (30,77)	132,61 138,01 (28,98)	106,4	101,2 – 111,9
t _{max} ³ (h)	2,31 (44,60)	2,07 (41,67)		
T _{1/2} ³ (h)	9,34 (13,26)	9,72 (19,52)		

1. Comprimés TEVA-VALSARTAN HCTZ (valsartan et hydrochlorothiazide), 160 mg/25 mg (Teva Canada Limitée)
2. Comprimés ^{Pr}DIOVAN-HCT® (valsartan et hydrochlorothiazide), 160 mg/25 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)
3. Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Pharmacodynamique

Les données d'essais menés *in vitro* confirment que le valsartan est un antagoniste spécifique du récepteur 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'humain, mais qu'elle est nettement plus faible chez le chien. Ces observations sont d'ailleurs étayées par les données d'essais *in vivo* ainsi que par les comptes rendus de la documentation médicale. 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 restriction sodée atténue la réactivité des vaisseaux face à l'administration exogène d'angiotensine II, tandis qu'une charge en sodium l'augmente. Il s'agit là de deux effets contraires par rapport à ceux que l'on observe dans la zone glomérulée de la corticosurrénale, où la sensibilité à l'angiotensine II augmente en cas de restriction sodée. Ce phénomène est une conséquence de la variation des taux d'angiotensine II circulante en réponse à l'altération de l'équilibre des ions sodium. Comme on doit s'y attendre, l'administration de valsartan chez le rat entraîne une hausse des taux d'angiotensine II circulante; aussi devrait-on observer une rétrorégulation du récepteur, laquelle devrait réduire l'efficacité du valsartan. Or, il se trouve que, dans le foie, la densité des récepteurs vasculaires, et donc la réactivité des vaisseaux, ne diminuent pas par suite d'un traitement chronique. Par conséquent, le valsartan ne devrait pas entraîner d'internalisation du récepteur de l'angiotensine II et, partant, il ne devrait pas produire de tolérance. L'augmentation du taux d'angiotensine II circulante pourrait s'accompagner d'effets résultant de la stimulation des récepteurs AT₂, dont le rôle est inconnu à l'heure actuelle. Cependant, aucun effet défavorable pouvant être attribué à la stimulation des récepteurs AT₂ n'a été observé lors des études précliniques et cliniques.

La corrélation entre les concentrations plasmatiques et la réponse pharmacologique n'est pas très claire. Un effet semblable est également observé en clinique, la relation unissant les concentrations plasmatiques à la réduction de la tension artérielle n'étant pas très claire non plus. La variabilité des concentrations plasmatiques est probablement due à la variabilité de l'absorption, qui dépend du pH; aussi l'intervalle propice à l'absorption dans le tractus gastro-intestinal est-il étroit. Cependant, l'un des facteurs critiques dans la relation entre les concentrations plasmatiques et l'effet tient à ce qu'une fois le récepteur de l'angiotensine II inhibé, l'augmentation des concentrations plasmatiques n'ajoute que très peu à l'effet. Les variations individuelles n'ont donc pas une grande importance.

Pharmacocinétique

Les études sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion montrent qu'exception faite de ce que le volume de distribution est plus élevé chez le marmouset et l'humain, la pharmacocinétique du valsartan est sensiblement semblable chez le rat, le marmouset et l'humain. Le valsartan se distribue rapidement chez le rat, les plus grandes quantités du produit

se retrouvant 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 traverse ni la barrière hématoencéphalique ni le placenta.

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Valsartan

Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg)	Observations principales
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. DL ₅₀ approximative > 2000 mg/kg.
Marmouset	Gavage	600, 1000	Aucun effet à 600 mg/kg. 1000 mg/kg : vomissements, présence d'une substance blanche (similaire à la substance utilisée dans le cadre de l'épreuve) dans les vomissures. DL ₅₀ approximative > 1000 mg/kg.

Valsartan et hydrochlorothiazide

Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg)		Observations principales
		valsartan	HCTZ	
Rat	Gavage	1524	476	Aucun effet indésirable observé. DL ₅₀ approx. > 1524,0:476,0 mg/kg
Marmouset	Gavage	320,0 761,9	100,0 238,1	Aucun effet indésirable observé. DL ₅₀ 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 érythrocytaires (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 (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 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'administration	Durée du traitement	Dose (mg/kg)	Observations principales
Rat	Gavage	14 jours	60, 200, 600	Groupes ayant reçu les doses moyenne ou 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	Intraveineuse	14 jours	10, 30, 100	Aucun effet indésirable observé. DSEIO = 100 mg/kg.
Marmouset	Intraveineuse	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 ou élevée : ↑ de l'urée. Groupe ayant reçu la dose élevée : hyperplasie des tubes rénaux, hypertrophie de l'artériole glomérulaire; anémie avec réponse régénératrice. DSEO = 60 mg/kg.

Espèce	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose (mg/kg)	Observations principales
Marmouset	Gavage	91 jours	30, 60, 200, 600 → 400	<p>↑ de l'urée et de la créatinine plasmatiques à partir de 200 mg/kg.</p> <p>Néphropathie à 200 et 600 mg/kg.</p> <p>↑ de la phosphatase alcaline à 400 mg/kg.</p> <p>Anémie à partir de 200 mg/kg.</p> <p>Hypertrophie de l'artériole glomérulaire à 400 mg/kg.</p> <p>Hypertrophie du cortex surrénalien à partir de 200 mg/kg chez les femelles.</p> <p>Cachexie, dont 3 décès à 600 mg/kg; un décès à 200 mg/kg.</p> <p>Un décès à 400 mg/kg pendant la période de rétablissement.</p> <p>DSEO = 60 mg/kg.</p>
Rat	Gavage	12 mois	20, 60, 200	<p>Groupe ayant reçu la dose moyenne : ↑ de l'urée à 60 mg/kg.</p> <p>Groupe ayant reçu la dose élevée : anémie et hypertrophie de l'artériole glomérulaire.</p> <p>DSEIO = 20 mg/kg.</p>
Marmouset	Gavage	12 mois	12, 40, 120	<p>Groupes ayant reçu les doses moyenne ou élevée : ↑ de l'urée et de la créatinine.</p> <p>DSEIO = 12 mg/kg.</p>

DSEO : Dose sans effet observable.

DSEIO : Dose sans effet indésirable observable.

Valsartan et hydrochlorothiazide

La toxicité de l'association valsartan et hydrochlorothiazide a été évaluée chez le rat et le marmouset pendant une période maximale de 6 mois. Les observations liées au traitement découlaient principalement de l'augmentation des effets pharmacologiques du valsartan et(ou) de l'hydrochlorothiazide et consistaient en une réduction des paramètres érythrocytaires, une perturbation de l'équilibre hydroélectrolytique, une hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire et en des modifications intéressantes des tubes rénaux. Le marmouset s'est révélé être une espèce beaucoup plus sensible à ces effets, car chez cet animal, l'association médicamenteuse a entraîné une baisse de la tension artérielle environ 10 fois plus prononcée que le valsartan employé seul. L'hydrochlorothiazide utilisé seul n'a pas eu d'effet sur la tension artérielle du marmouset. Pareille potentialisation de l'effet n'a pas été observée chez l'humain; les effets du valsartan et de l'hydrochlorothiazide sont additifs.

Espèce	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose (mg/kg)		Observations principales
			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 : effets pharmacologiques dose-dépendants; ↑ 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 femelles. Groupe ayant reçu la dose élevée et groupes HCTZ : modifications rénales, y compris une basophilie des tubules. Groupes ayant reçu les doses faible ou 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 : effets pharmacologiques dose-dépendants; ↑ de l'urée. Groupe ayant reçu la dose élevée : modification 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 (sans 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.

DSEIO : Dose sans effet indésirable observable; DSEO : Dose sans effet observable

Pouvoir carcinogène :

Valsartan

Espèce	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose (mg/kg)	Observations principales
Souris	Alimentation	2 ans	10, 40, 160	Hyperplasie de la muqueuse gastrique chez les mâles. ↓ du gain pondéral à ≥ 10 mg/kg. Absence d'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. Absence d'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 vitro*, 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

Épreuve	Système	mcg/mL ou *boîte de Pétri	Commentaires
Pouvoir mutagène	Bactérie**	* 5,0 - 5000,0	Négatif
Pouvoir mutagène	Bactérie***	* 5000,0	Négatif
Mutations géniques	Cellules V79 du hamster chinois	81,88 - 5550,00	Négatif
Aberrations chromosomiques	Cellules ovariennes du hamster chinois	81,88 - 1310,00	Négatif

In vivo

Épreuve	Système	mg/kg	Commentaires
Micronoyaux	Rat	781,3 – 3 125,0	Négatif

** *S. typhimurium* - TA98, TA100, TA 1537 *E. coli* - WP2uvrA

*** *S. typhimurium* - TA98, TA100, TA1535, TA 1537 *E. coli* - WP2uvrA

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

Valsartan

Seuls de légers effets ont été observés chez les animaux lors des études portant sur la reproduction menées chez le rat, la souris et le lapin. Ainsi a-t-on noté des cas de faibles poids foetaux, des pertes de portée et des avortements chez le lapin, mais aucun effet tératogène ne s'est manifesté aux doses de 5 et de 10 mg/kg. Le lapin est extrêmement sensible aux composés qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone; aussi cette observation n'a-t-elle rien de surprenant. On a également noté une légère réduction de la survie et du développement postnatal de la première génération (F₁) ainsi qu'une diminution du gain pondéral maternel chez les rates ayant reçu la dose de 600 mg/kg. Les doses les plus élevées n'ont du reste pas eu d'effet sur la fécondité ni sur la performance de reproduction chez les rats (200 mg/kg), non plus que sur l'embryotoxicité, la foetotoxicité 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 foetotoxicité a été observée en association avec une toxicité maternelle chez les rates et l'administration de doses \geq 200 mg/kg/jour de valsartan, de même qu'à des doses \geq 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 Grossesse](#)).

Segment I

Espèce	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose (mg/kg)	Observations principales
Rat	Gavage	M : 90 jours F : du 14 ^e au 19 ^e jour ou du 14 ^e au 20 ^e jour ou plus	10, 50, 200	Dose élevée : ↓ de l'activité motrice chez les femelles; aucun effet sur la fécondité, sur la performance de reproduction de F ₀ et de F ₁ ni sur le développement de F ₁ . Aucun effet sur le développement des reins.

Segment II

Espèce	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose (mg/kg)	Observations principales
Souris	Gavage	Du 6 ^e au 15 ^e jour	60, 200, 600	Tous les groupes traités : absence d'embryotoxicité, de fœtotoxicité et de tératogénicité.
Rat	Gavage	Du 6 ^e au 15 ^e jour	60, 200, 600	Groupes ayant reçu les doses moyenne ou élevée : ↓ du gain pondéral de la mère. Groupe ayant reçu la dose élevée : ↓ du poids des fœtus. Tous les groupes traités : absence d'embryotoxicité, de fœtotoxicité et de tératogénicité.
Lapin ¹	Breuvage	Du 6 ^e au 18 ^e jour	2.5, 15, 30, 45, 50, 150	Pertes de portée et décès aux doses de 15 mg/kg ou plus. Perte de 1 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 de cas de faible poids fœtal. Groupes ayant reçu les doses moyenne ou élevée : perte de portée et avortement. Tous les groupes : absence de tératogénicité.

1. Établissement de la dose.

Segment III

Rat	Gavage	Du 15 ^e au 20 ^e jour ou 20 jours ou plus	60, 200, 600	Groupe ayant reçu la dose élevée : légère diminution de la survie et du développement postnatal de F ₁ en présence d'une réduction du gain pondéral de la mère. Aucun effet sur le développement des reins.
-----	--------	--	--------------	--

+ - Nombre de jours après l'accouchement.

Valsartan et hydrochlorothiazide

Des études sur les effets de l'association valsartan et hydrochlorothiazide sur la reproduction ont été menées chez le rat, la souris et le lapin. Aucun signe de tératogénéicité n'a été observé chez l'une ou l'autre de ces trois espèces. Chez le rat, des changements ont été observés chez la mère, à savoir principalement une diminution de la consommation de nourriture, du poids corporel ou du gain pondéral aux doses de 50:115,6 mg/kg ou plus, ainsi que des décès aux doses de 200:62,5 mg/kg ou plus. Des cas de fœtotoxicité ont été observés aux doses de 262,5 mg/kg ou plus. Cet effet a été attribué aux effets toxiques chez la mère. Aucun effet n'a été observé chez la souris à la dose de 600:187,5 mg/kg. Chez le lapin, on a constaté des effets semblables à ceux que produit le valsartan administré seul à des doses équivalentes.

Segment II

Espèce	Voie d'adminis	Durée du traitement	Dose (mg/kg)		Observations principales
			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 ou élevée : décès de la mère (3/26 et 11/26), altération de la salivation et des fèces et ↓ du poids fœtal. Absence d'embryotoxicité et de tératogénéicité.
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. Absence de 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 après implantation. Absence de signe de tératogénéicité. 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 absence d'embryotoxicité, de fœtotoxicité et de tératogénéicité. DSEIO (fœtus et mère) : 600,0:187,5 mg/kg.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTEVA-VALSARTAN/HCTZ

Comprimés de valsartan et d'hydrochlorothiazide

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **Teva-Valsartan/HCTZ**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **Teva-Valsartan/HCTZ**.

Mises en garde et précautions importantes

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

À quoi Teva-Valsartan/HCTZ sert-il?

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

Comment Teva-Valsartan/HCTZ agit-il?

Teva-Valsartan/HCTZ 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, 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 de Teva-Valsartan/HCTZ?

Ingrédients médicinaux : valsartan et hydrochlorothiazide

Ingrédients non médicinaux : alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol, povidone, stéarate de magnésium, talc.

Les comprimés contiennent également les ingrédients non médicinaux suivants :

- Comprimés Teva-Valsartan/HCTZ à 80 mg/12,5 mg : oxyde de fer noir et oxyde de fer rouge
- Comprimés Teva-Valsartan/HCTZ à 160 mg/12,5 mg : oxyde de fer rouge
- Comprimés Teva-Valsartan/HCTZ à 160 mg/25 mg : oxyde de fer noir et oxyde de fer rouge
- Comprimés Teva-Valsartan/HCTZ à 320 mg/12,5 mg : oxyde de fer rouge

Teva-Valsartan/HCTZ est offert dans les formes pharmaceutiques 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)
- 320 mg de valsartan/12,5 mg d'hydrochlorothiazide (rose pâle)
- 320 mg de valsartan/25 mg d'hydrochlorothiazide (jaune pâle)

Vous ne devez pas prendre Teva-Valsartan/HCTZ si :

- vous êtes allergique au valsartan, à l'hydrochlorothiazide ou à un autre ingrédient contenu dans Teva-Valsartan/HCTZ;
- 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 Teva-Valsartan/HCTZ, 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 êtes atteint de la goutte ou avez des 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 (p. ex., RASILEZ), qui aident à réduire la tension artérielle, **et** que vous êtes diabétique ou atteint d'une maladie rénale.

Avant de prendre Teva-Valsartan/HCTZ, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier 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 (médicaments qui aident à éliminer l'eau) et médicaments contenant de l'aliskirène;
 - médicaments 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 médicament qui aide à éliminer l'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 autoimmune);
- 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 d'être atteint 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 l'hydrochlorothiazide. Si vous devenez très essoufflé ou que vous avez de la difficulté à respirer après avoir pris Teva-Valsartan/HCTZ, cessez de prendre le médicament et recevez immédiatement des soins médicaux.

Autres mises en garde pertinentes :

La prise de Teva-Valsartan/HCTZ peut causer les problèmes suivants :

- **Œdème de Quincke** (enflure des tissus sous la peau) : Le traitement par le valsartan, un composant de Teva-Valsartan/HCTZ, peut causer un œdème de Quincke, lequel peut mettre la vie en danger. Votre professionnel de la santé surveillera l'apparition de 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 Teva-Valsartan/HCTZ et dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé.
- **Cancer de la peau** : L'hydrochlorothiazide contenu dans Teva-Valsartan/HCTZ 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 êtes traités avec Teva-Valsartan/HCTZ pour plusieurs années (plus de 3 ans) ou à des doses élevées. Pendant votre traitement avec Teva-Valsartan/HCTZ :
 - 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 Teva-Valsartan/HCTZ. 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 Teva-Valsartan/HCTZ.

- **Hypotension** (basse pression) : Le traitement par Teva-Valsartan/HCTZ 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 Teva-Valsartan/HCTZ 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 Teva-Valsartan/HCTZ 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 Teva-Valsartan/HCTZ et recevez immédiatement des soins médicaux. Ces troubles de la vue sont reliés et peuvent se manifester de quelques heures à quelques semaines après le début du traitement par Teva-Valsartan/HCTZ.

- **Problèmes de reins** : Le traitement par Teva-Valsartan/HCTZ 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 Teva-Valsartan/HCTZ, car l’anesthésie générale peut causer une chute soudaine de la tension artérielle.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Teva-Valsartan/HCTZ 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 de Teva-Valsartan/HCTZ ou lorsque la dose du médicament est augmentée. Attendez de savoir comment vous réagissez à votre traitement par Teva-Valsartan/HCTZ 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 Teva-Valsartan/HCTZ avant de procéder aux examens afin d’évaluer l’état de vos glandes parathyroïdes.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu’il s’agisse de produits d’ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

N’utilisez pas Teva-Valsartan/HCTZ 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 ci-dessous pourraient interagir avec Teva-Valsartan/HCTZ :

- les autres médicaments employés pour faire baisser la tension artérielle élevée, y compris la guanéthidine, le méthyldopa, 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 (médicaments qui aident à éliminer l’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 médicament qui aide à éliminer l’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.

Utilisation du médicament

- Teva-Valsartan/HCTZ ne doit pas être employé comme traitement initial.
- Avant de commencer à prendre Teva-Valsartan/HCTZ, vous devez d'abord prendre le valsartan et l'hydrochlorothiazide séparément; une fois votre état stabilisé, et si les doses dont vous avez besoin correspondent à celles d'un comprimé Teva-Valsartan/HCTZ, votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire Teva-Valsartan/HCTZ (au lieu de chaque médicament sous forme de comprimé individuel).
- Votre professionnel de la santé déterminera la dose et la durée de traitement qui vous convient. Il pourrait d'abord vous prescrire une dose faible, qu'il ajustera graduellement selon vos besoins. Prenez Teva-Valsartan/HCTZ exactement comme vous l'a prescrit votre professionnel de la santé.
- Teva-Valsartan/HCTZ peut être pris avec ou sans aliments, mais il doit être pris de la même façon chaque jour. Toutefois, si ce médicament vous donne des brûlures d'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 de Teva-Valsartan/HCTZ 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-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de Teva-Valsartan/HCTZ, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, 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.

Effets secondaires possibles de Teva-Valsartan/HCTZ

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de Teva-Valsartan/HCTZ. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- 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 le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
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		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
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, douleur ou crampes musculaires, battements de cœur irréguliers		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
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			✓
Douleur à l'abdomen		✓	
RARE			
Rhabdomyolyse (dégradation des muscles endommagés) : sensibilité musculaire, faiblesse, urines brunâtres (couleur du thé)		✓	
Baisse du taux de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes s'apparentant à ceux de la grippe		✓	
Diminution du nombre de plaquettes : Contusions, saignement, 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			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
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	✓		
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			✓
Insuffisance médullaire, anémie aplasique (incapacité du corps à produire suffisamment de nouvelles cellules sanguines) : faiblesse, ecchymoses (bleus) et infections fréquentes	✓		
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		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Troubles oculaires : <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 			✓
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			✓
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement, battements de cœur irréguliers ou teint pâle		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Pancréatite (Inflammation du pancréas) : douleur abdominale haute tenace qui s'aggrave en position couchée, nausées, vomissements, fièvre, battements de cœur rapides ou sensibilité de l'abdomen au toucher		✓	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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.

Conservation

Conservez les comprimés Teva-Valsartan/HCTZ dans un endroit sec, à la température ambiante (15 °C à 30 °C), et à l'abri de l'humidité et de la **chaleur**.

Ne prenez pas les comprimés Teva-Valsartan/HCTZ une fois passée la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de Teva-Valsartan/HCTZ :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 12 décembre 2023