

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 80 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
 Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
 Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 160 mg/25 mg comprimés pelliculés
 Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 320 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
 Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 320 mg/25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 80 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
 Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
 Chaque comprimé pelliculé contient 160 mg valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 160 mg/25 mg comprimés pelliculés
 Chaque comprimé pelliculé contient 160 mg valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 320 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
 Chaque comprimé pelliculé contient 320 mg valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 320 mg/25 mg comprimés pelliculés
 Chaque comprimé pelliculé contient 320 mg valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notoire:

80 mg/12,5 mg
 Un comprimé pelliculé contient 16,27 mg de lactose.

160 mg/12,5 mg
 Un comprimé pelliculé contient 44,41 mg de lactose.

160 mg/25 mg
 Un comprimé pelliculé contient 32,54 mg de lactose.

320 mg/12,5 mg
 Un comprimé pelliculé contient 100,70 mg de lactose.

320 mg/25 mg
 Un comprimé pelliculé contient 88,83 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

80 mg/12,5 mg: comprimés pelliculés rose, ovales, biconvexes. Dimension de la comprimé: longueur: 10 mm, largeur: 5 mm.

160 mg/12,5 mg: comprimés pelliculés rouge brun, ovales, biconvexes. Dimension de la comprimé:

PI_Text085584 3	- Updated:	Page 1 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

longueur: 14 mm, largeur: 6 mm.

160 mg/25 mg: comprimés pelliculés brun pâle, ovales, biconvexes. Dimension de la comprimé:

longueur: 14 mm, largeur: 6 mm.

320 mg/12,5 mg: comprimés pelliculés rose, ovales, biconvexes. Dimension de la comprimé:

longueur: 16 mm, largeur: 8,5 mm.

320 mg/25 mg: comprimés pelliculés jaune pâle, ovales, biconvexes avec une marque à un côté.

Dimension de la comprimé: longueur: 16 mm, largeur: 8,5 mm. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension essentielle chez l'adulte.

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka, association à dose fixe, est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le valsartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée de Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 80 mg/12,5 mg est un comprimé pelliculé une fois par jour.

La posologie recommandée de Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 160 mg/12,5 mg est un comprimé pelliculé une fois par jour.

La posologie recommandée de Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 160 mg/25 mg est un comprimé pelliculé une fois par jour.

La posologie recommandée de Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 320 mg/12,5 mg est un comprimé pelliculé une fois par jour.

La posologie recommandée de Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 320 mg/25 mg est un comprimé pelliculé une fois par jour.

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

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

La réponse clinique à Valsartan/hydrochlorothiazide Krka doit être évaluée après le début du traitement et si la pression artérielle n'est toujours pas contrôlée, la dose peut être augmentée en augmentant l'un des composants jusqu'à une posologie maximale de 320 mg/25 mg.

L'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines.

Chez la plupart des patients, l'effet maximal est observé en l'espace de 4 semaines. Cependant, chez certains patients un traitement de 4 à 8 semaines peut être nécessaire. Ceci doit être pris en compte lors de la titration de la dose.

PI_Text085584 3	- Updated:	Page 2 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Si après 8 semaines aucun effet n'est observé avec Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 320 mg/25 mg, le traitement avec un produit pharmaceutique d'antihypertensif supplémentaire ou alternatif devrait être considéré (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

Mode d'administration

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka peut être pris pendant ou en dehors des repas et doit être administré avec de l'eau.

Informations supplémentaires concernant les populations particulières

Patients atteints d'insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) \geq 30 ml/min). Du fait du composant hydrochlorothiazide, Valsartan/hydrochlorothiazide Krka est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min et anurie) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg (voir rubrique 4.4). Aucun ajustement de la dose d'hydrochlorothiazide n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. En raison du valsartan, Valsartan/hydrochlorothiazide Krka est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ou atteints de cirrhose biliaire et de cholestase (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Sujets âgés

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

Patients pédiatriques

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans, en raison de l'absence de données relatives à sa sécurité et son efficacité.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux principes actifs, aux autres produits dérivés des sulfamides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;
- Deuxième et troisième trimestres de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6);
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase;
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), anurie;
- Hypokaliémie réfractaire, hyponatrémie, hypercalcémie et hyperuricémie symptomatique;
- L'association de Valsartan/hydrochlorothiazide Krka à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Modifications des électrolytes sériques

Valsartan

L'administration concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, de substituts de sel contenant du potassium ou d'autres agents pouvant augmenter les taux de potassium (héparine, etc.) n'est pas recommandée. Une surveillance du potassium sera mise en œuvre si nécessaire.

PI_Text085584 3	- Updated:	Page 3 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Hydrochlorothiazide

Des cas d'hypokaliémie ont été rapportés pendant le traitement par des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide. Une surveillance fréquente de la kaliémie est recommandée. L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, a été associée à une hyponatrémie et à une alcalose hypochlorémique. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, augmentent l'excrétion urinaire du magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie. Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion du calcium, ce qui peut provoquer une hypercalcémie. Comme chez tout patient recevant un traitement diurétique, les taux d'électrolytes sériques doivent être contrôlés régulièrement à des intervalles appropriés.

Déplétion sodique et/ou volumique

Les signes cliniques de déséquilibre hydro-électrolytique doivent être surveillés chez les patients recevant des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide.

Chez les patients présentant une déplétion sodique et/ou volumique sévère, par exemple ceux recevant des doses élevées de diurétiques, une hypotension artérielle symptomatique peut survenir dans de rares cas après l'instauration du traitement par valsartan et hydrochlorothiazide. La déplétion sodique et/ou volumique doit être corrigée avant le début du traitement par valsartan et hydrochlorothiazide.

Patients présentant une insuffisance cardiaque chronique sévère ou d'autres pathologies accompagnées d'une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone

Chez les patients dont la fonction rénale est susceptible de dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine (par exemple, les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère), le traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion a été associé à une oligurie et/ou une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. L'évaluation des patients atteints d'insuffisance cardiaque ou après un post-infarctus du myocarde doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale. L'utilisation de l'association valsartan et hydrochlorothiazide chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique sévère n'a pas été établie.

Cependant, du fait de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, il ne peut pas être exclu que l'utilisation de valsartan et hydrochlorothiazide puisse également être associée à une altération de la fonction rénale. Valsartan/hydrochlorothiazide Krka ne doit pas être administré chez ces patients.

Sténose de l'artère rénale

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension chez les patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère rénale sur rein unique, compte tenu de l'augmentation possible de l'urée sanguine et de la créatinine sérique chez ces patients.

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne doivent pas être traités par Valsartan/hydrochlorothiazide Krka, car leur système rénine-angiotensine n'est pas activé.

Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme avec tous les autres vasodilatateurs, des précautions particulières devront être prises chez les patients présentant une sténose aortique ou mitrale ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHO).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale dont la clairance de la créatinine est ≥ 30 ml/min (voir rubrique 4.2). Il est recommandé de surveiller régulièrement la kaliémie, la créatininémie et le taux d'acide urique en cas d'administration de

PI_Text085584 3	- Updated:	Page 4 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka chez des patients présentant une insuffisance rénale.

Transplantation rénale

Il n'existe actuellement aucune expérience sur l'innocuité de Valsartan/hydrochlorothiazide Krka chez les patients ayant récemment subi une greffe de rein.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase, Valsartan/hydrochlorothiazide Krka doit être utilisé avec prudence (voir rubriques 4.2 et 5.2). Les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une maladie évolutive du foie car des altérations mineures de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent déclencher un coma hépatique.

Antécédents d'œdème de Quincke

Des œdèmes de Quincke, incluant l'enflure du larynx et de la glotte, provoquant une obstruction des voies respiratoires et / ou un gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et / ou de la langue ont été rapportés chez des patients traités par valsartan. Certains de ces patients ont connu auparavant un œdème de Quincke avec d'autres médicaments, y compris les IEC. Le traitement par Valsartan/hydrochlorothiazide Krka doit être immédiatement interrompu chez les patients qui développent un œdème de Quincke, et Valsartan/hydrochlorothiazide Krka ne doit pas être ré-administré (voir rubrique 4.8).

Angioedème intestinal

Des angioedèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II y compris valsartan (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angioedème intestinal est diagnostiqué, valsartan/hydrochlorothiazide doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

Lupus érythémateux

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

Autres troubles métaboliques

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

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion de calcium urinaire et entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Une hypercalcémie sévère peut être le signe d'une hyperparathyroïdie sous-jacente. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant les explorations de la fonction parathyroïdienne.

Photosensibilité

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). Il est recommandé d'arrêter le traitement en cas de survenue d'une réaction de photosensibilité. Si la réintroduction du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Grossesse

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) ne doivent pas être débutés au cours de la

PI_Text085584 3	- Updated:	Page 5 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

grossesse. Sauf si la poursuite du traitement par ARAII est considérée comme essentielle, il est recommandé, chez les patientes envisageant une grossesse, de remplacer le traitement par un agent antihypertenseur ayant un profil de tolérance établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un autre traitement sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Générales

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

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

Le sulfonamide ou les dérivés de sulfonamide peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique entraînant un épanchement choroïdien avec un défaut du champ visuel, une myopie transitoire aiguë et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire et surviennent typiquement dans les quelques heures à des semaines après l'initiation du médicament. En l'absence de traitement, le glaucome aigu à angle fermé peut provoquer une perte de vision permanente.

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

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

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Cancer de la peau non mélanome

Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'HCTZ pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'HCTZ doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'HCTZ peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

Toxicité respiratoire aiguë

De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire

PI_Text085584 3	- Updated:	Page 6 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'œdème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, Valsartan/hydrochlorothiazide Krka doit être retiré et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide.

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka contient du lactose. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une rare intolérance héréditaire au galactose, un déficit en lactase totale ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose. Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Interactions liées à la fois au valsartan et à l'hydrochlorothiazide

Associations déconseillées

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été signalées lors de l'administration concomitante d'IEC et de thiazide, notamment d'hydrochlorothiazide. En raison de l'absence d'expérience sur l'administration concomitante de valsartan et de lithium, cette association n'est pas recommandée. Si elle s'avère nécessaire, une surveillance stricte des taux sériques de lithium est recommandée.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Autres antihypertenseurs

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka peut majorer les effets des autres agents ayant des effets antihypertenseurs (par exemple guanéthidine, méthyldopa, vasodilatateurs, IEC, ARA-II, bêta-bloquants, inhibiteurs calciques et ISRND).

Amines pressives (par exemple noradrénaline, adrénaline)

Diminution possible de la réponse aux amines pressives. La signification clinique de cet effet est incertain en ne suffit pas pour exclure leur utilisation.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'acide acétylsalicylique à plus de 3 g/jour et les AINS non sélectifs

En cas d'administration concomitante, les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des antagonistes de l'angiotensine II et de l'hydrochlorothiazide. De plus, la co-administration de Valsartan/hydrochlorothiazide Krka et d'AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et une augmentation de la kaliémie. Par conséquent, il convient de surveiller la fonction rénale en début de traitement et de maintenir un état d'hydratation approprié du patient.

Interactions liées au valsartan

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Associations déconseillées

PI_Text085584 3	- Updated:	Page 7 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts de sel contenant du potassium et autres substances susceptibles d'accroître les taux de potassium

Si un médicament agissant sur les taux de potassium est considéré comme nécessaire en association avec le valsartan, une surveillance des taux plasmatiques de potassium est conseillée.

Transporteurs

Les données *in vitro* indiquent que le valsartan est un substrat des transporteur de la captation hépatique OATP1B1/OATP1B3 et le transporteur d'efflux MRP2. La pertinence clinique de cette observation est inconnue. L'administration concomitante d'inhibiteurs du transporteur de la sérotonine (par exemple la rifampicine, la ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (par exemple ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique au valsartan. Utiliser des soins appropriés lors de l'initiation ou de l'arrêt du traitement concomitant avec de tels médicaments.

Autres

Dans les études d'interactions médicamenteuses avec le valsartan, aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre le valsartan et l'une quelconque des substances suivantes: cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide. La digoxine et l'indométacine pourraient interagir avec la composante hydrochlorothiazide de Valsartan/hydrochlorothiazide Krka (voir interactions liées à l'hydrochlorothiazide).

Interactions liées à l'hydrochlorothiazide

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Médicaments agissant sur la kaliémie

L'effet hypokaliémique de l'hydrochlorothiazide peut être majoré avec l'administration concomitante de diurétiques kaliurétiques, corticoïdes, laxatifs, ACTH, amphotéricine, carbénoxolone, pénicilline G, acide salicylique et dérivés).

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

Médicaments qui pourraient induire des torsades de pointe

Du fait du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide devrait être administré avec précaution en association avec des médicaments qui pourraient entraîner des torsades de pointe, en particulier avec les antiarythmiques de classe Ia et de classe III et certains neuroleptiques.

Médicaments agissant sur la natriémie

L'effet hyponatrémique des diurétiques peut être majoré avec l'administration concomitante de médicaments tels que les antidépresseurs, les neuroleptiques, les antiépileptiques, etc. La prudence est recommandée dans l'administration de ces médicaments à long terme.

Digitaliques

Des effets indésirables d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie induites par les thiazidiques peuvent survenir et favoriser l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques (voir rubrique 4.4).

Sels de calcium et vitamine D

L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, avec la vitamine D ou avec des sels de calcium peut majorer l'élévation de la calcémie. L'utilisation concomitante de thiazidiques type diurétiques avec des sels de calcium peut provoquer une hypercalcémie chez les patients prédisposés à une hypercalcémie (par exemple l'hyperparathyroïdie, les maladies cancéreuses ou liés à la vitamine-D) en augmentant la réabsorption tubulaire du calcium.

PI_Text085584 3	- Updated:	Page 8 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Antidiabétiques (agents oraux et insuline)

Les diurétiques thiazidiques peuvent affecter la tolérance au glucose. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie du médicament antidiabétique.

La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par l'éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

Bêta-bloquants et diazoxide

Le risque d'hyperglycémie peut être majoré en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, avec des bêta-bloquants. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent potentialiser l'effet hyperglycémiant du diazoxide.

Médicaments anti-goutteux (probenécide, sulfapyrazone et allopurinol)

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

Anticholinergiques et autres médicaments modifiant la motilité gastro-intestinale

Les agents anticholinergiques peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques, du fait apparemment de la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique. Inversement, il est prévu que les médicaments prokinétiques comme le cisapride peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.

Amantadine

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

Résines échangeuses d'ions

L'absorption des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, est diminuée par la cholestyramine ou le colestipol. Cela pourrait entraîner des effets sub-thérapeutiques des diurétiques thiazidiques. Cependant l'échelonnement des prises de l'hydrochlorothiazide et de la résine, de façon à ce que l'hydrochlorothiazide soit administré au moins 4 h avant ou 4-6 h après l'administration de résines, pourrait minimiser cette interaction.

Agents cytotoxiques (par exemple cyclophosphamide, méthotrexate)

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

Myorelaxants non dépolarisants (par exemple tubocurarine)

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, potentialisent l'action des dérivés du curare.

Ciclosporine

Le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutte peut être majoré en cas d'administration concomitante avec la ciclosporine.

Alcool, barbituriques ou narcotiques

L'administration concomitante des diurétiques thiazidiques avec des substances qui ont un effet hypotenseur (par exemple par réduction de l'activité du système nerveux central sympathique ou par effet vasodilatateur direct) peut potentialiser l'hypotension orthostatique.

PI_Text085584 3	- Updated:	Page 9 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Méthylidopa

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

Produits de contraste iodés

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Valsartan

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'ARAII est contre-indiquée aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques concernant le risque de malformation après exposition aux IEC pendant le premier trimestre de grossesse ne permettent pas de conclure; toutefois, une petite augmentation du risque ne peut pas être exclue. Malgré l'absence de données épidémiologiques contrôlées sur le risque associé aux ARAII, des risques similaires pourraient exister pour cette classe de médicaments. Sauf si la poursuite du traitement par ARAII est considérée comme essentielle, il est recommandé, chez les patientes envisageant une grossesse, de remplacer le traitement par un agent antihypertenseur ayant un profil de tolérance établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un autre traitement sera débuté.

L'exposition traitement par ARAII au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse est connue pour induire une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension artérielle, hyperkaliémie) chez l'homme; voir aussi rubrique 5.3.

En cas d'exposition aux ARAII à partir du deuxième trimestre de la grossesse, il est recommandé de vérifier la fonction rénale et le crâne à l'échographie.

L'apparition d'une éventuelle hypertension artérielle doit être étroitement surveillée chez les nourrissons dont la mère a reçu des ARAII (voir aussi rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, notamment pendant le 1^{er} trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le 2^{ème} et le 3^{ème} trimestre de grossesse peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, déséquilibres électrolytiques et thrombopénie.

Allaitement

Aucune information n'est disponible sur l'utilisation de valsartan au cours de l'allaitement.

L'hydrochlorothiazide passe dans le lait maternel. Par conséquent, l'utilisation de

PI_Text085584 3	- Updated:	Page 10 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Peu fréquent	Myalgies
Très rare	Arthralgies
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Fonction rénale altérée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fatigue
Investigations	
Fréquence indéterminée	Elévation du taux sérique d'acide urique, élévation de la bilirubinémie et de la créatininémie, hypokaliémie, hyponatrémie, élévation de l'urée sanguine, neutropénie

Informations supplémentaires sur chaque composant

Les effets indésirables rapportés antérieurement avec un des composants peuvent être des effets indésirables potentiels de Valsartan/hydrochlorothiazide Krka également, même s'ils n'ont pas été observés dans les études cliniques ou dans la période suivant la mise sur le marché.

Tableau 2. Fréquence des effets secondaires avec valsartan

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Autres réactions d'hypersensibilité/allergies y compris maladie sérique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Augmentation du potassium sérique, hyponatrémie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Vascularite
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Douleurs abdominales
Très rare	Angioedème intestinal
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Elévation des valeurs de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Angioedème, éruption cutanée, prurit
Troubles rénaux et urinaires	
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale

Tableau 3. Fréquence des effets secondaires avec hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est largement prescrit depuis de nombreuses années, souvent à des doses supérieures à celles administrées avec Valsartan/hydrochlorothiazide Krka. Les effets indésirables ci-dessous ont été rapportés chez des patients traités par des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, en monothérapie:

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)

Indéterminée	Cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde) ¹
--------------	---

Affections hématologiques et du système lymphatique

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

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Fréquence indéterminée	Anémie aplastique
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions d'hypersensibilité
Affections psychiatriques	
Rare	Dépression, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Rare	Céphalée
Affections oculaires	
Rare	Déficiences visuelles
Fréquence indéterminée	Glaucome aigu à angle fermé, épanchement choroïdien
Affections cardiaques	
Rare	Arythmies cardiaques
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Détresse respiratoire, incluant pneumopathie et œdème pulmonaire, Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Perte d'appétit, nausées et vomissements bénins
Rare	Constipation, gêne gastro-intestinale
Très rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Cholestase intrahépatique ou ictère
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Dysfonction rénale, insuffisance rénale aiguë
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Urticaire et autres formes d'éruptions
Rare	Photosensibilisation
Très rare	Vascularite nécrosante et syndrome de Lyell, réactions de type lupus érythémateux cutané, réactivation d'un lupus érythémateux cutané
Fréquence indéterminée	Erythème polymorphe
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Fièvre, asthénie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Spasmes musculaires
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Impuissance

¹Cancer de la peau non mélanome: D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

PI_Text085584 3	- Updated:	Page 13 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Le surdosage par valsartan peut conduire à une hypotension artérielle marquée, pouvant aller jusqu'à une diminution du niveau de conscience, un collapsus cardio-vasculaire et/ou un état de choc. De plus, les signes et symptômes suivants peuvent survenir du fait du surdosage du composant hydrochlorothiazide: nausées, somnolence, hypovolémie et déséquilibres électrolytiques accompagnés d'arythmies cardiaques et de spasmes musculaires.

Traitement

Les mesures thérapeutiques dépendent du moment de l'ingestion et du type et de la sévérité des symptômes; la stabilisation de l'état circulatoire est d'importance primordiale.

En cas d'hypotension artérielle, le patient doit être placé en position couchée et une correction de la volémie doit être entreprise.

Le valsartan ne peut pas être éliminé par hémodialyse en raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, tandis que l'hydrochlorothiazide est dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Agents agissant sur le système rénine-angiotensine, antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques; code ATC: C09DA03.

Valsartan/hydrochlorothiazide

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par l'hydrochlorothiazide 12,5 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) par rapport à l'hydrochlorothiazide 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) et à l'hydrochlorothiazide 25 mg (6,8/5,7 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction ≥ 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (60 %) qu'avec l'hydrochlorothiazide 12,5 mg (25 %) et l'hydrochlorothiazide 25 mg (27 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par le valsartan 80 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) par rapport au valsartan 80 mg (3,9/5,1 mmHg) et au valsartan 160 mg (6,5/6,2 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction ≥ 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (51 %) qu'avec le valsartan 80 mg (36 %) et le valsartan 160 mg (37 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre placebo à plan factoriel menée pour comparer différents dosages de l'association valsartan/hydrochlorothiazide par rapport à chacun des composants individuels, des réductions moyennes significativement plus importantes de la PA systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) par rapport au placebo (1,9/4,1 mmHg) et à l'hydrochlorothiazide 12,5 mg

PI_Text085584 3	- Updated:	Page 14 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

(7,3/7,2 mmHg) et au valsartan 80 mg (8,8/8,6 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction \geq 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (64 %) qu'avec le placebo (29 %) et l'hydrochlorothiazide (41 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par l'hydrochlorothiazide 12,5 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) par rapport à l'hydrochlorothiazide 25 mg (5,6/2,1 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA < 140/90 mmHg ou réduction de la PAS \geq 20 mmHg ou réduction de la PAD \geq 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (50 %) qu'avec l'hydrochlorothiazide 25 mg (25 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par le valsartan 160 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) et valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) par rapport au valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). La différence dans les réductions de la PA entre les doses 160/25 mg et 160/12,5 mg a également atteint la significativité statistique. De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction \geq 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (68 %) et 160/12,5 mg (62 %) qu'avec le valsartan 160 mg (49%).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre placebo à plan factoriel menée pour comparer différents dosages de l'association valsartan/hydrochlorothiazide par rapport à chacun des composants individuels, des réductions moyennes significativement plus importantes de la PA systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) et 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) par rapport au placebo (1,9/4,1 mmHg) et aux monothérapies respectives, c'est-à-dire hydrochlorothiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorothiazide 25 mg (12,7/9,3 mmHg) et valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction \geq 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (81 %) et valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (76 %) qu'avec le placebo (29 %) et les monothérapies respectives, c'est-à-dire hydrochlorothiazide 12,5 mg (41 %), hydrochlorothiazide 25 mg (54 %) et valsartan 160 mg (59 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par l'hydrochlorothiazide 12,5 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) par rapport à l'hydrochlorothiazide 25 mg (5,6/2,1 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA < 140/90 mmHg ou réduction de la PAS \geq 20 mmHg ou réduction de la PAD \geq 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (50 %) qu'avec l'hydrochlorothiazide 25 mg (25 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par le valsartan 160 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) et valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) par rapport au valsartan 160 mg

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

(8,7/8,8 mmHg). La différence dans les réductions de la PA entre les doses 160/25 mg et 160/12,5 mg a également atteint la significativité statistique. De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction \geq 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (68 %) et 160/12,5 mg (62 %) qu'avec le valsartan 160 mg (49%).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre placebo à plan factoriel menée pour comparer différents dosages de l'association valsartan/hydrochlorothiazide par rapport à chacun des composants individuels, des réductions moyennes significativement plus importantes de la PA systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) et 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) par rapport au placebo (1,9/4,1 mmHg) et aux monothérapies respectives, c'est-à-dire hydrochlorothiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorothiazide 25 mg (12,7/9,3 mmHg) et valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction \geq 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (81 %) et valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (76 %) qu'avec le placebo (29 %) et les monothérapies respectives, c'est-à-dire hydrochlorothiazide 12,5 mg (41 %), hydrochlorothiazide 25 mg (54 %) et valsartan 160 mg (59 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par le valsartan 320 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) et valsartan/hydrochlorothiazide 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) par rapport au valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

La différence dans les réductions de la PA entre les doses 320/25 mg et 320/12,5 mg a également atteint la significativité statistique. De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction \geq 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 320/25 mg (75 %) et 320/12,5 mg (69 %) qu'avec le valsartan 320 mg (53 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre placebo à plan factoriel menée pour comparer différents dosages de l'association valsartan/hydrochlorothiazide par rapport à chacun des composants individuels, des réductions moyennes significativement plus importantes de la PA systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 320/12,5 mg (121,7/15,0 mmHg) et 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) par rapport au placebo (7,0/5,9 mmHg) et aux monothérapies respectives, c'est-à-dire hydrochlorothiazide 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydrochlorothiazide 25 mg (14,5/10,8 mmHg) et valsartan 320 mg (13,7/11,3 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction \geq 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 320/25 mg (85 %) et valsartan/hydrochlorothiazide 320/12,5 mg (83 %) qu'avec le placebo (45 %) et les monothérapies respectives, c'est-à-dire hydrochlorothiazide 12,5 mg (60 %), hydrochlorothiazide 25 mg (66 %) et valsartan 320 mg (69%).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par le valsartan 320 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) et valsartan/hydrochlorothiazide 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) par rapport au valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg). La différence dans les réductions de la PA entre les doses 320/25 mg et 320/12,5 mg a également atteint la significativité statistique. De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction \geq 10 mmHg) a été significativement

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 320/25 mg (75 %) et 320/12,5 mg (69 %) qu'avec le valsartan 320 mg (53 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre placebo à plan factoriel menée pour comparer différents dosages de l'association valsartan/hydrochlorothiazide par rapport à chacun des composants individuels, des réductions moyennes significativement plus importantes de la PA systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 320/12,5 mg (121,7/15,0 mmHg) et 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) par rapport au placebo (7,0/5,9 mmHg) et aux monothérapies respectives, c'est-à-dire hydrochlorothiazide 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydrochlorothiazide 25 mg (14,5/10,8 mmHg) et valsartan 320 mg (13,7/11,3 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction \geq 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 320/25 mg (85 %) et valsartan/hydrochlorothiazide 320/12,5 mg (83 %) qu'avec le placebo (45 %) et les monothérapies respectives, c'est-à-dire hydrochlorothiazide 12,5 mg (60 %), hydrochlorothiazide 25 mg (66 %) et valsartan 320 mg (69 %).

Des diminutions dose-dépendantes de la kaliémie ont été observées dans les études cliniques contrôlées menées avec le valsartan plus hydrochlorothiazide. Les réductions de la kaliémie ont été plus fréquentes chez les patients recevant 25 mg d'hydrochlorothiazide que chez ceux qui recevaient la dose de 12,5 mg. Dans les études cliniques contrôlées menées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide, l'effet hypokaliémant de l'hydrochlorothiazide a été atténué par l'effet d'épargne potassique du valsartan.

Les effets bénéfiques supplémentaires du valsartan en association avec l'hydrochlorothiazide sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires sont actuellement inconnus.

Des études épidémiologiques ont montré qu'un traitement au long cours par l'hydrochlorothiazide réduit le risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaires.

Valsartan

Le valsartan est un antagoniste puissant et spécifique du récepteur de l'angiotensine II (Ang II) actif par voie orale. Il agit sélectivement sur le récepteur de sous-type AT1, qui est responsable des actions connues de l'angiotensine II. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'Ang II faisant suite au blocage du récepteur AT1 par le valsartan pourrait stimuler le récepteur AT2 non bloqué, ce qui semble compenser l'effet du récepteur AT1. Il n'a pas été mis en évidence de quelconque activité agoniste partielle sur le récepteur AT1 du valsartan, dont l'affinité est nettement supérieure (environ 20 000 fois) pour le récepteur AT1 comparativement au récepteur AT2. Le valsartan n'est pas connu pour se lier à ou bloquer un quelconque autre récepteur hormonal ou canal ionique dont l'importance pour la régulation cardiovasculaire est connue.

Le valsartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (également appelée kinase II) qui convertit l'Ang I en Ang II et qui dégrade la bradykinine. En l'absence d'effet sur l'ECA et de potentialisation de la bradykinine ou de la substance P, il est improbable que les antagonistes de l'angiotensine II provoquent une toux. Les études cliniques comparant le valsartan avec un IEC ont montré que l'incidence d'une toux sèche est significativement ($p < 0,05$) plus faible sous valsartan que sous IEC (2,6 % contre 7,9 % respectivement). Lors d'une étude clinique incluant des patients ayant des antécédents de toux sèche sous IEC, cette toux a été observée chez 19,5 % des sujets sous valsartan et chez 19,0 % de ceux sous diurétique thiazidique, contre 68,5 % des sujets sous IEC ($p < 0,05$).

L'administration de valsartan à des patients hypertendus conduit à une diminution de la pression artérielle, sans modification de la fréquence du pouls. Chez la majorité des patients, l'effet antihypertenseur apparaît dans les 2 heures suivant l'administration d'une dose orale unique, la réduction maximale de la pression artérielle étant obtenue dans les 4 à 6 heures. L'effet

PI_Text085584 3	- Updated:	Page 17 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

antihypertenseur persiste pendant 24 heures après la prise. Lors d'une administration répétée, l'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines et l'effet maximal est atteint dans un délai de 4 semaines. Il se maintient lors du traitement à long terme. L'association de valsartan et d'hydrochlorothiazide permet d'obtenir une réduction supplémentaire significative de la pression artérielle.

L'arrêt brutal du traitement par valsartan n'a pas été associé à un rebond de l'hypertension ni à d'autres événements cliniques indésirables.

Chez des patients hypertendus atteints de diabète de type 2 et présentant une microalbuminurie, il a été montré que le valsartan diminue l'excrétion urinaire d'albumine. L'étude MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) a évalué la diminution de l'excrétion urinaire d'albumine (EUA) sous valsartan (80 à 160 mg une fois par jour) par comparaison avec l'amlodipine (5 à 10 mg une fois par jour), chez 332 patients diabétiques de type 2 (âge moyen: 58 ans; 265 hommes) présentant une microalbuminurie (valsartan: 58 µg/min; amlodipine: 55,4 µg/min), ayant une pression artérielle normale ou élevée, avec une fonction rénale préservée (créatininémie < 120 µmol/l). À 24 semaines, l'EUA était abaissée ($p < 0,001$) de 42 % (-24,2 µg/min; IC 95 %: -40,4 % à -19,1 %) pour le valsartan et d'environ 3 % (-1,7 µg/min; IC 95 %: - 5,6 % à 14,9 %) pour l'amlodipine, malgré des taux similaires de baisse de la pression artérielle dans les deux groupes.

L'étude DROP a examiné plus en détail l'efficacité du valsartan dans la réduction de l'EUA chez 391 patients hypertendus (PA = 150/88 mmHg) présentant un diabète de type 2, une albuminurie (moyenne = 102 µg/min; 20-700 µg/min) et dont la fonction rénale était préservée (créatininémie moyenne = 80 µmol/l). Les patients ont été randomisés pour recevoir l'une des 3 doses de valsartan (160, 320 ou 640 mg une fois par jour) et ont été traités pendant 30 semaines. L'objectif de cette étude était de déterminer la dose optimale de valsartan pour réduire l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2. À 30 semaines, le pourcentage de variation de l'EUA était significativement réduit de 36 % par rapport à l'inclusion sous valsartan 160 mg (IC à 95 %: 22 à 47 %), et de 44 % sous valsartan 320 mg (IC à 95 %: 31 à 54 %). Il a été conclu que 160 à 320 mg de valsartan entraînaient des réductions cliniquement pertinentes de l'EUA chez les patients hypertendus présentant un diabète de type 2.

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARAII chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le

PI_Text085584 3	- Updated:	Page 18 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Hydrochlorothiazide

Le tube contourné distal du rein est le site d'action principal des diurétiques thiazidiques. Il a été démontré qu'un récepteur à haute affinité présent dans le cortex rénal est le site de liaison principal pour l'action diurétique des thiazidiques et l'inhibition du transport du NaCl dans les tubes contournés distaux. On pense que le mode d'action des thiazidiques est l'inhibition du cotransporteur du Na⁺Cl⁻, peut-être par compétition pour le site Cl⁻, ce qui affecte ainsi les mécanismes de réabsorption des électrolytes: directement en augmentant l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités sensiblement égales et indirectement en réduisant le volume plasmatique par cette action diurétique, avec par conséquent une augmentation de l'activité rénine plasmatique (ARP), de la sécrétion d'aldostérone et de la perte de potassium urinaire et une diminution du potassium sérique. L'angiotensine II étant responsable du lien rénine-aldostérone, la diminution de la kaliémie est moins prononcée en cas de co-administration de valsartan que celle qui est observée avec l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

Cancer de la peau non mélanome

D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'HCTZ (dose cumulative ≥50 000 mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95 %: 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95 %: 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCTZ: 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95 %: 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Valsartan/hydrochlorothiazide

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

Valsartan

Absorption

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

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre du valsartan après administration intraveineuse est

PI_Text085584 3	- Updated:	Page 19 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

Biotransformation

Le valsartan n'est pas fortement biotransformé, dans la mesure où seulement 20 % environ de la dose sont retrouvés sous forme de métabolites. Un métabolite hydroxy a été identifié dans le plasma à de faibles concentrations (moins de 10 % de l'ASC du valsartan). Ce métabolite est inactif sur le plan pharmacologique.

Élimination

Le valsartan possède une cinétique de décroissance multiexponentielle ($t_{1/2\alpha} < 1$ h et $t_{1/2\beta}$ environ 9 h). Le valsartan est principalement éliminé par excrétion biliaire dans les fèces (environ 83 % de la dose) et par voie rénale dans les urines (environ 13 % de la dose), essentiellement sous forme inchangée. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique du valsartan est d'environ 2 l/h et sa clairance rénale de 0,62 l/h (environ 30 % de la clairance totale). La demi-vie du valsartan est de 6 heures.

Hydrochlorothiazide

Absorption

Après administration d'une dose orale, l'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement (T_{max} d'environ 2 heures). L'augmentation de l'AUC moyenne est linéaire et proportionnelle à la dose dans l'intervalle thérapeutique.

L'effet du repas sur l'absorption de l'hydrochlorothiazide, le cas échéant, a peu de répercussions cliniques. Après administration orale, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 70%.

Distribution

Le volume apparent de distribution est de 4 à 8 l/kg.

L'hydrochlorothiazide circulant est lié aux protéines sériques (40 % à 70 %), essentiellement à l'albumine sérique. L'hydrochlorothiazide s'accumule également dans les érythrocytes à une concentration représentant environ 3 fois la concentration plasmatique.

Elimination

L'hydrochlorothiazide est excrété principalement sous forme inchangée. L'élimination de l'hydrochlorothiazide du plasma se fait avec une demi-vie moyenne de 6 à 15 heures en phase d'élimination terminale. La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas modifiée après des administrations répétées et l'accumulation est minime lorsque le médicament est pris une fois par jour. Plus de 95 % de la dose absorbée est excrétée sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale implique une filtration passive et une sécrétion active dans les tubules rénaux.

Populations particulières

Sujets âgés

Une exposition systémique au valsartan quelque peu supérieure a été observée chez certains sujets âgés par comparaison avec les sujets jeunes; toutefois, aucune signification clinique n'a été démontrée. Des données limitées semblent indiquer que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est diminuée chez les sujets âgés sains ou hypertendus par rapport à des volontaires sains jeunes.

Insuffisance rénale

A la posologie recommandée de Valsartan/hydrochlorothiazide Krka, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients ayant Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) compris entre 30 et 70 ml/min.

PI_Text085584 3	- Updated:	Page 20 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de Valsartan/hydrochlorothiazide Krka chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/ml) et chez les patients sous dialyse. Le valsartan est fortement lié aux protéines plasmatiques et il ne peut pas être éliminé par dialyse, tandis que l'hydrochlorothiazide est dialysable.

En cas d'insuffisance rénale, le pic moyen de concentrations plasmatiques et les valeurs de l'AUC de l'hydrochlorothiazide sont augmentées et le taux d'excrétion urinaire est réduit. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une augmentation de l'AUC (x 3) de l'hydrochlorothiazide a été observée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, une augmentation de l'AUC (x 8) de l'hydrochlorothiazide a été observée. L'hydrochlorothiazide est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

Dans une étude pharmacocinétique menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (n = 6) à modérée (n = 5), l'exposition au valsartan a été multipliée par 2 environ par rapport à des volontaires sains (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du valsartan chez les patients atteints de dysfonctionnement hépatique sévère (voir rubrique 4.3). La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas significativement modifiée en cas d'hépatopathie.

5.3 Données de sécurité préclinique

La toxicité potentielle de l'association valsartan/hydrochlorothiazide après administration orale a été étudiée chez le rat et le ouistiti dans des études durant jusqu'à six mois. Il n'a pas été observé de données excluant l'utilisation de doses thérapeutiques chez l'homme.

Il est très probable que les modifications produites par l'association dans les études de toxicité chronique ont été causées par le composant valsartan. L'organe cible des toxicités a été le rein, la réaction étant plus prononcée chez le ouistiti que chez le rat. L'association a provoqué des lésions rénales (néphropathie avec basophilie tubulaire, augmentation de l'urémie, de la créatininémie et de la kaliémie, augmentation du volume mictionnel et des électrolytes urinaires à partir de 30 mg/kg/jour de valsartan + 9 mg/kg/jour d'hydrochlorothiazide chez le rat et de 10 mg/kg/jour + 3 mg/kg/jour chez le ouistiti, probablement du fait d'une altération de l'hémodynamique rénale. Chez le rat, ces doses représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) sur une base mg/m². Chez le ouistiti, elles représentent respectivement 0,3 et 1,2 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m². (Les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour de valsartan en association avec 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide chez un patient de 60 kg).

L'administration de doses élevées de l'association valsartan/hydrochlorothiazide a entraîné une diminution des indices érythrocytaires (numération érythrocytaire, hémoglobine, hématocrite, à partir des doses de 100 + 31 mg/kg/jour chez le rat et 30 + 9 mg/kg/jour chez le ouistiti). Chez le rat, ces doses représentent respectivement 3,0 et 12 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m². Chez le ouistiti, elles représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m². (Les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour de valsartan en association avec 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide chez un patient de 60 kg).

Des lésions de la muqueuse gastrique ont été observées chez le ouistiti (à partir de 30 + 9 mg/kg/jour). Dans le rein, l'association a également provoqué une hyperplasie des artéioles afférentes (à la dose de 600 + 188 mg/kg/jour chez le rat et à partir de 30 + 9 mg/kg/jour chez le ouistiti). Chez le ouistiti, ces

PI_Text085584 3	- Updated:	Page 21 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

doses représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m². Chez le rat, elles représentent respectivement 18 et 73 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m². (Les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour de valsartan en association avec 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide chez un patient de 60 kg).

Les effets mentionnés ci-dessus semblent être dus aux effets pharmacologiques du valsartan à doses élevées (blocage de l'inhibition par l'angiotensine II de la libération de rénine, avec stimulation des cellules productrices de rénine) et ils surviennent également avec les IEC. Ces données ne semblent pas pertinentes en cas d'administration de doses thérapeutiques de valsartan chez l'homme.

Il n'a pas été mené d'études de mutagenicité, cassures chromosomiques ou cancérogenèse avec l'association valsartan-hydrochlorothiazide car il n'a pas été mis en évidence d'interactions entre les deux substances. Cependant, ces études ont été conduites séparément avec le valsartan et l'hydrochlorothiazide et elles n'ont pas révélé de signes de mutagenicité, cassures chromosomiques ou cancérogenèse pour le valsartan et pas de mutagenicité ni de cassure chromosomique pour l'hydrochlorothiazide.

Chez le rat, des doses toxiques maternelles (600 mg/kg/jour) dans les derniers jours de la gestation et de la lactation, ont entraîné une survie et un gain pondéral inférieurs ainsi qu'un retard de développement (décollement de l'auricule, ouverture du conduit auditif) chez la progéniture (voir rubrique 4.6). Ces doses chez le rat (600 mg/kg/jour) représentent environ 18 fois la dose recommandée chez l'homme sur la base de mg/m² (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg). Des résultats comparables ont été observés avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide chez le rat et le lapin. Les études de développement embryo-fœtal (segment II) menées avec le valsartan/hydrochlorothiazide chez le rat et le lapin n'ont pas révélé de tératogénicité, mais une fœtotoxicité associée à la toxicité maternelle a été observée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu:

Cellulose microcristalline
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Croscarmellose sodique
Povidone K-25
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage du comprimé

Hypromellose 2910 6 cP
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 4000

Oxyde de fer rouge (E172) - présent dans les 80 mg/12,5 mg; 160 mg/12,5 mg; 160 mg/25 mg en 320 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Oxyde de fer jaune (E172) - présent dans les 80 mg/12,5 mg; 160 mg/25 mg en 320 mg/25 mg comprimés pelliculés

6.2. Incompatibilités

PI_Text085584 3	- Updated:	Page 22 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 80 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Plaquettes en PVC/PE/PVDC/alu: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 comprimés pelliculés.

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Plaquettes en PVC/PE/PVDC/alu: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 comprimés pelliculés.

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 160 mg/25 mg comprimés pelliculés

Plaquettes en PVC/PE/PVDC/alu: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 comprimés pelliculés.

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 320 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Plaquettes en PVC/PE/PVDC/alu: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 comprimés pelliculés.

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 320 mg/25 mg comprimés pelliculés

Plaquettes en PVC/PE/PVDC/alu: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

80 mg/12,5 mg	BE397476
160 mg/12,5 mg	BE397485
160 mg/25 mg	BE397494
320 mg/12,5 mg	BE397503
320 mg/25 mg	BE397512

PI_Text085584 3	- Updated:	Page 23 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

Date de première autorisation: 15/11/2010

Date de dernier renouvellement: 02/04/2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 03/2025