

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

<sup>Pr</sup>APO-VALSARTAN/HCTZ

(valsartan et hydrochlorothiazide en comprimés USP)

Comprimés à 80/12,5 mg, 160/12,5 mg, 160/25 mg,  
320/12,5 mg et 320/25 mg

Antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II et diurétique

APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Weston, Ontario  
M9L 1T9

DATE DE RÉVISION :  
4 septembre 2015

Numero de contrôle : 187133

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	23
SURDOSAGE .....	24
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	29
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	29
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	30
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>32</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	32
ESSAIS CLINIQUES .....	33
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	34
TOXICOLOGIE .....	35
RÉFÉRENCES	
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS .....</b>	<b>43</b>

**Pr APO-VALSARTAN/HCTZ**  
(valsartan et hydrochlorothiazide)

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	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	Cellulose en poudre, phosphate dicalcique dihydraté, croscarmellose sodique stéarate de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir et hydroxypropylcellulose.  Les autres teneurs renferment également : APO-VALSARTAN/HCTZ à 160/25 mg : Oxyde de fer noir APO-VALSARTAN/HCTZ à 320/12,5 mg : Oxyde de fer noir

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

APO-VALSARTAN/HCTZ (valsartan et hydrochlorothiazide) est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée chez les patients à qui convient un traitement d'association.

APO-VALSARTAN/HCTZ n'est pas indiqué comme traitement initial (*voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

La posologie doit être adaptée à chaque patient. Si la dose et la fréquence d'administration du produit d'association répondent aux besoins du patient, APO-VALSARTAN/HCTZ peut se révéler plus commode que l'administration des 2 composantes séparément. S'il faut ajuster les doses pendant le traitement d'entretien, il est préférable d'administrer le valsartan et l'hydrochlorothiazide individuellement.

**Personnes âgées (> 65 ans) :**

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

**Enfants (< 18 ans) :**

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

**CONTRE-INDICATIONS**

- L'emploi d' APO-VALSARTAN/HCTZ (valsartan et hydrochlorothiazide) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au valsartan, à l'hydrochlorothiazide, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du récipient (voir la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).
- En raison de la composante hydrochlorothiazide, le médicament est aussi contre-indiqué chez les personnes souffrant d'anurie ou d'une néphropathie évolutive grave; une intensification de l'urémie et de l'oligurie en cours de traitement constitue également une contre-indication.
- Le médicament est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à d'autres dérivés des sulfamides.
- APO-VALSARTAN/HCTZ est également contre-indiqué chez les femmes enceintes et qui allaitent (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes qui allaitent**).
- 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 valsartan – 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 m<sup>2</sup>) est contre-indiqué (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) et Rénal** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) par les ARA, les IECA ou l'aliskirène**).

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS****Importantes mises en garde et précautions**

Le traitement par un **antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine** durant la grossesse a été associé à des effets défavorables chez le fœtus, y compris la mort. En cas de grossesse, le traitement par APO-VALSARTAN/HCTZ doit être interrompu le plus tôt possible (voir les sections **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières**).

**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 APO-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 interrompre le traitement par APO-VALSARTAN/HCTZ sans tarder; il faut traiter le patient de façon adéquate en lui administrant les soins médicaux standard, et le surveiller étroitement jusqu'à ce que l'œdème disparaisse. Dans les cas où l'œdème est limité au visage et aux lèvres, le problème se résorbe généralement sans traitement, bien que des antihistaminiques puissent être utiles pour soulager les symptômes. Lorsque la langue, la glotte ou le larynx sont touchés et risquent d'obstruer les voies aériennes, il faut rapidement administrer un traitement adéquat (incluant, entre autres choses, l'administration sous-cutanée de 0,3 à 0,5 ml d'une solution d'adrénaline à 1:1000) (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

APO-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 la section EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

## **Système cardiovasculaire**

### **Hypotension**

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

### **Sténose valvulaire**

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

### **Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)**

Des données indiquent que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), y compris valsartan, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) avec l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y

compris l'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Par conséquent, l'emploi d'APO-VALSARTAN/HCTZ en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contreindiqué chez ces patients. L'administration concomitante d'ARA, y compris d'APO-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.

## **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 (l'héparine, par exemple) commande la prudence. Les diurétiques thiazidiques peuvent déclencher une hypokaliémie ou aggraver une hypokaliémie existante. L'emploi de ces agents est contre-indiqué en présence d'affections qui provoquent une perte accrue de potassium (hypokaliémie réfractaire), par exemple une néphropathie avec perte de sel ou une insuffisance rénale prérénale (cardiogénique). On doit demeurer à l'affût des déséquilibres électrolytiques, en ce qui concerne le potassium tout particulièrement, chez tout patient traité par un diurétique thiazidique.

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

### **Autres perturbations métaboliques**

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

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

En général, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une hépatopathie légère ou modérée. En raison du composant hydrochlorothiazide, on ne doit pas employer APO-VALSARTAN/HCTZ (le médicament n'est pas recommandé) en présence d'une insuffisance hépatique grave (voir les sections POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique). La prudence est toutefois de mise chez les patients atteints d'une telle affection, 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 la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique).

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

### **Ophtalmologique**

#### **Myopie aiguë et glaucome à angle fermé secondaire**

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

Devant pareils symptômes, on doit tout d'abord mettre fin au traitement par l'hydrochlorothiazide le plus tôt possible. Si on n'arrive pas à maîtriser la pression intraoculaire, une intervention médicale, voire chirurgicale, rapide pourrait s'imposer. Des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline pourraient exposer davantage le patient au glaucome aigu à angle fermé.

### **Rénal**

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

On a également observé une fréquence plus élevée d'hyperkaliémie d'importance clinique chez les patients traités par le valsartan (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES – Épreuves de laboratoire**). Les patients ayant été exposés à des diurétiques épargneurs de potassium 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 la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament – 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 d'APO-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 du valsartan doit s'accompagner d'une évaluation appropriée de la fonction rénale.

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale d'intensité légère à modérée (filtration glomérulaire  $\geq 30$  ml/min). En raison de son composant hydrochlorothiazidique, APO-VALSARTAN/HCTZ (valsartan et 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 présence d'une néphropathie chronique (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**). Ils sont inefficaces en présence d'insuffisance rénale grave (filtration glomérulaire  $< 30$  ml/min) (voir les sections POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Insuffisance rénale et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

### **Azotémie**

L'hydrochlorothiazide peut accélérer ou intensifier l'azotémie. Les effets cumulatifs du médicament peuvent se manifester chez des patients atteints d'insuffisance rénale. En cas d'aggravation de l'azotémie et de l'oligurie pendant le traitement d'une néphropathie évolutive grave, on cessera l'administration du diurétique (voir la section **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 m<sup>2</sup>) (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA] par les ARA, les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène).

### **Sensibilité/résistance**

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

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

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes :**

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

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

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

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

On doit observer de près les nourrissons exposés in utero à un antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II afin de déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut veiller à maintenir une tension artérielle et une perfusion rénale adéquates. Une transfusion d'échange peut être nécessaire afin de contrer l'hypotension ou de pallier l'insuffisance rénale; cependant, d'après le peu d'expérience dont on dispose, ces interventions ne semblent pas se traduire par des bienfaits cliniques importants. La dialyse n'élimine pas le valsartan du plasma.

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

**Données chez l'animal :** Aucun effet tératogène n'a été observé par suite de l'administration orale de valsartan à des doses pouvant atteindre 600 mg/kg/jour chez des rates et des souris en gestation, et 10 mg/kg/jour chez des lapines gestantes. Cela dit, des études chez le rat traité oralement par le valsartan à des doses toxiques pour la femelle gravide (réduction du gain pondéral et de l'apport alimentaire), soit de 600 mg/kg/jour durant l'organogenèse ou à la fin de la gestation ou encore au cours de la période de lactation, ont révélé une diminution significative du poids du fœtus, du poids à la naissance et du taux de survie néonatale, de même qu'un léger retard sur le plan du développement. Chez le lapin, une fœtotoxicité associée à une toxicité maternelle (mortalité) a été observée à des doses de 5 et de 10 mg/kg/jour.

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

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

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

On a évalué l'innocuité de VALSARTAN/HCTZ (valsartan et hydrochlorothiazide) chez 7 616 patients traités pour de l'hypertension essentielle. De ces patients, 4 372 ont reçu VALSARTAN/HCTZ dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, pendant une période moyenne de 8 semaines.

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

Les effets indésirables graves le plus souvent observés avec VALSARTAN/HCTZ ont été l'infarctus du myocarde et la douleur thoracique.

Le tableau ci-après se fonde sur les résultats d'essais contrôlés (par placebo ou traitement actif) à double insu menés chez des patients traités par VALSARTAN/HCTZ à raison de 80/12,5 mg, de 80/25 mg, de 160/12,5 mg, de 160/25 mg, de 320/12,5 mg et de 320/25 mg; par VALSARTAN à raison de 80 mg, de 160 mg et de 320 mg; et par l'hydrochlorothiazide (HCTZ) à raison de 12,5 mg et de 25 mg (voir la section 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 (VALSARTAN/HCTZ, VALSARTAN en monothérapie, HCTZ en monothérapie ou placebo), indépendamment du lien avec le médicament à l'étude.

**Tableau 1 – Fréquence des effets indésirables observés lors d'études contrôlées à double insu durant lesquelles les sujets ont reçu VALSARTAN/HCTZ à raison de 80/12,5 mg, de 80/25 mg, de 160/12,5 mg, de 160/25 mg, de 320/12,5 mg et de 320/25 mg**

	Valsartan /_ HCTZ N= 4 372	Valsartan N= 2 447	Hydrochlorothiazide N= 535	Placebo N= 262
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Troubles de l'oreille et du conduit auditif</b>				
Vertiges	35 (0,8)	10 (0,4)	6 (1,1)	1 (0,4)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
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)
<b>Troubles généraux</b>				
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)
<b>Infections</b>				
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)
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>				
Hypokaliémie	7 (0,2)	2 (0,1)	13 (2,4)	2 (0,8)
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs</b>				
Dorsalgie	52 (1,2)	37 (1,5)	11 (2,1)	7 (2,7)
Arthralgie	44 (1,0)	25 (1,0)	8 (1,5)	3 (1,1)
Myalgie	25 (0,6)	15 (0,6)	6 (1,1)	1 (0,4)
Douleurs dans les membres	21 (0,5)	10 (0,4)	11 (2,1)	0 (0,0)
Crampes musculaires	18 (0,4)	3 (0,1)	10 (1,9)	3 (1,1)
<b>Troubles du système nerveux</b>				
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)
<b>Troubles psychiatriques</b>				
Insomnie	16 (0,4)	12 (0,5)	3 (0,6)	3 (1,1)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>				
Pollakiurie	30 (0,7)	11 (0,4)	8 (1,5)	2 (0,8)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Toux	52 (1,2)	37 (1,5)	11 (2,1)	2 (0,8)
Douleur pharyngolaryngée	30 (0,7)	12 (0,5)	6 (1,1)	1 (0,4)
Congestion sinusale	19 (0,4)	7 (0,3)	12 (2,2)	3 (1,1)
Congestion nasale	16 (0,4)	14 (0,6)	7 (1,3)	0 (0,0)
<b>Troubles cutanés et souscutanés</b>				
Éruption cutanée	11 (0,3)	10 (0,4)	6 (1,1)	1 (0,4)

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

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

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

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

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

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

#### **Effets indésirables peu courants (< 1 %) du médicament observés au cours des essais**

## cliniques

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

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

**Troubles digestifs** : cinétose, maux d'estomac.

**Troubles de l'oreille et du conduit auditif** : otalgie.

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

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

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

**Troubles nerveux et psychiatriques** : anxiété, somnolence.

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

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

**Troubles de l'appareil reproducteur** : dysfonction érectile.

**Troubles cutanés et sous-cutanés** : éruption cutanée.

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

**Autres** : infection virale.

## Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

### Épreuves de laboratoire :

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

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

**Hémoglobine et hématoците** : Des diminutions de plus de 20 % du taux d'hémoglobine et de l'hématoците ont été observées chez moins de 0,1 % des patients traités par VALSARTAN/HCTZ, comparativement à 0,0 % des patients ayant reçu le placebo.

**Neutropénie** : Une neutropénie a été observée chez 0,1 % des patients recevant VALSARTAN/HCTZ et chez 0,4 % des patients prenant le placebo.

## Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les données portant sur l'emploi postcommercialisation de Valsartan en monothérapie font état de très rares cas d'anaphylaxie, de cas d'œdème de Quincke (avec enflure du visage, des lèvres et/ou de la langue), de dermatite bulleuse (fréquence inconnue), de photosensibilité, d'élévation de la tension artérielle et d'altération du goût. De très rares cas d'insuffisance rénale ont également été signalés.

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

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

Des cas de syncope ont été rapportés avec APO-VALSARTAN/HCTZ. On ignore si cet effet indésirable était lié au traitement.

Des cas de déshydratation, de vertiges orthostatiques, d'hypoesthésie, de prurit et de rhinite, de leucopénie, de douleur abdominale haute, de bronchite aiguë, d'épistaxis, de gastroentérite, 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.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicament-médicament

**Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles avec le valsartan**

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
Agents augmentant le taux de potassium sérique	T	<p>L'emploi concomitant de diurétiques d'épargne potassique (p. ex., la spironolactone, le triamtèrene 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 triméthoprimé-sulfaméthoxazole), de suppléments de potassium ou de succédanés de sel contenant du potassium peut avoir pour effet d'augmenter le taux de potassium sérique.</p> <p>L'administration concomitante d'un diurétique thiazidique peut atténuer l'effet que pourrait avoir le valsartan sur le potassium sérique.</p> <p>Comme valsartan diminue la production d'aldostérone, l'emploi concomitant de diurétiques d'épargne potassique ou de suppléments de potassium n'est indiqué que dans les cas d'hypokaliémie avérée, et nécessite des dosages fréquents du potassium sérique. Il faut aussi user de prudence avec les succédanés de sel contenant du potassium.</p>	Surveiller la kaliémie.
Lithium	EC, É	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	Il est recommandé de surveiller étroitement les concentrations sériques de lithium en cas d'administration concomitante de ces agents.



Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
		ou des thiazides. 'Comme la clairance rénale du lithium est réduite par ces derniers, les risques de toxicité attribuables au lithium pourraient être accrus avec APO-VALSARTAN/HCTZ.	
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2)	EC	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 l'angiotensine II et d'AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale.	On recommande de surveiller la fonction rénale au moment d'amorcer ou de modifier le traitement chez les patients qui prennent le valsartan et des AINS en concomitance.
Transporteurs OATP1B1 et/ou MRP2	T	Les résultats d'une étude in vitro réalisée sur des échantillons de tissu hépatique humain montrent que le valsartan est un substrat des transporteurs OATP1B1 et MRP2 assurant respectivement la capture et l'efflux hépatiques des médicaments. Cela dit, l'administration concomitante d'inhibiteurs du transporteur de capture (rifampine, cyclosporine) ou d'efflux (ritonavir) risque d'accroître l'exposition générale au valsartan.	Surveiller la tension artérielle comme d'habitude.
Warfarine	EC	L'administration concomitante de valsartan et de warfarine pendant 3 jours s'est traduite par une augmentation de 12 % du temps de prothrombine, mais n'a pas eu d'effet sur la biodisponibilité du valsartan ni sur le temps de céphaline activé.	Cette interaction n'a pas de portée clinique. Surveiller le temps de prothrombine comme d'habitude.
Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)	EC	Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Généralités</u> , Double blocage du système	

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
par les ARA, les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène		rénine-angiotensine (SRA).	

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

**Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles avec l'hydrochlorothiazide**

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
Alcool, barbituriques ou narcotiques	É	Ces substances peuvent accentuer l'hypotension orthostatique.	Il faut éviter la prise d'alcool, de barbituriques et de narcotiques, en particulier à l'amorce du traitement.
Amantadine	É	Lorsqu'il y a prise concomitante, les diurétiques thiazidiques (y compris l'hydrochlorothiazide) peuvent augmenter le risque de survenue des effets indésirables de l'amantadine.	Rester à l'affût des effets indésirables de l'amantadine.
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B accroît le risque d'hypokaliémie provoquée par les diurétiques thiazidiques.	La surveillance des taux sériques de potassium est de mise.
Antidiabétiques (p. ex., insuline ou Hypoglycémiant administrés 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, méthildopa, bêtabloquants, vasodilatateurs, bloqueurs des canaux calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion	

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
		de l'angiotensine [ECA], antagonistes des récepteurs de l'angiotensine [ARA] et inhibiteurs directs de la rénine [IDR]).	
Antinéoplasiques, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate	É	Lorsqu'il y a prise concomitante, les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et intensifier leurs effets myélosuppresseifs.	Le bilan hématologique doit faire l'objet d'une surveillance étroite chez les patients qui reçoivent ces médicaments en concomitance. Un réglage de la dose des agents cytotoxiques peut s'avérer nécessaire.
Chélateurs des acides biliaires, comme la cholestyramine	EC	Les chélateurs des acides biliaires se lient aux diurétiques thiazidiques dans l'intestin et diminuent l'absorption gastro-intestinale de 43 à 85 %. L'administration de diurétiques thiazidiques 4 heures après celle des chélateurs des acides biliaires réduit l'absorption de l'hydrochlorothiazide de 30 à 35 %.	Administrer 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	É	La prise de diurétiques thiazidiques réduit l'excrétion rénale du calcium et augmente la libération du calcium par les os.	La surveillance des taux sériques de calcium est de mise, en particulier lors de l'emploi concomitant de suppléments calciques à forte dose. Il peut être nécessaire de diminuer la dose ou de cesser l'administration des suppléments de calcium ou de vitamine D.
Carbamazépine	É	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie d'importance clinique. Son emploi concomitant avec les diurétiques thiazidiques peut accentuer l'hyponatrémie.	La surveillance des taux sériques de sodium et la prudence sont de mise.
Corticostéroïdes et corticotrophine (ACTH)	T	Un accroissement de la déplétion électrolytique,	Surveiller le taux sérique de potassium et procéder à un

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
		notamment une hypokaliémie, peut survenir.	réglage posologique, au besoin.
Cyclosporine	É	Un traitement concomitant par la <i>cyclosporine</i> peut accroître le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutteux.	Surveiller les taux sériques d'acide urique.
Diazoxide	É	Les diurétiques thiazidiques pourraient accentuer l'effet hyperglycémique du diazoxide.	Surveiller la glycémie.
Digoxine	EC	La perturbation électrolytique causée par les diurétiques thiazidiques (principalement hypokaliémie et hypomagnésémie) majore le risque d'intoxication à la digoxine, 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 gastrointestinale, p. ex., anticholinergiques, tels que l'atropine, et prokinétiques, comme le métoclopramide et la dompéridone	EC, T	Les anticholinergiques peuvent faire augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en raison d'un ralentissement de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique. À l'inverse, les prokinétiques peuvent la faire diminuer.	Un réglage de la dose du diurétique thiazidique peut s'avérer nécessaire.
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	Un réglage de la dose de l'antigoutteux peut s'avérer nécessaire.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
		d'allopurinol peut accroître la fréquence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	
Lithium	EC	Les diurétiques thiazidiques réduisent la clairance rénale du lithium et intensifient ses risques toxiques.	L'emploi concomitant des diurétiques thiazidiques et du lithium n'est généralement pas recommandé. Si leur utilisation conjointe est néanmoins jugée nécessaire, la dose de lithium doit être réduite de moitié, et les concentrations de lithium doivent être étroitement surveillées.
Médicaments altérant la kaliémie	EC, É	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 $\beta_2$ , pseudoéphédrine, éphédrine, chloroquine et antibiotiques.	On recommande de surveiller l'équilibre électrolytique sérique. La prise concomitante de suppléments de potassium pourrait s'imposer.
Antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	La rétention sodique et aqueuse liée à la prise d'AINS antagonise les effets diurétiques et antihypertenseurs des diurétiques thiazidiques.  L'inhibition de la synthèse rénale des prostaglandines provoquée par les AINS entraîne une diminution du débit sanguin rénal. La diminution du débit de filtration glomérulaire	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.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
		(DFG) provoquée par les diurétiques thiazidiques peut entraîner une insuffisance rénale aiguë. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque sont particulièrement exposés à ce risque.	
Amines pressives (par exemple, la noradrénaline)	T	L'hydrochlorothiazide peut atténuer la réponse aux amines pressives telles que la noradrénaline.	La portée clinique de cet effet n'est pas importante au point d'interdire l'emploi de ces médicaments.
		''''''	'
		'	'
		'	'
		'	'''
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS, p. ex., citalopram, escitalopram, sertraline)	T, É	L'emploi concomitant de ces agents avec les diurétiques thiazidiques peut accentuer l'hyponatrémie.	La surveillance des taux sériques de sodium et la prudence sont de mise.
			''
		''	''
'		''	'
Myorelaxants de la famille des curare, p. ex., tubocurare	É	Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la réponse aux myorelaxants tels que les dérivés du curare.	
		'	''
Topiramate	EC	Effet additif sur l'hypokaliémie. Augmentation possible des concentrations sériques de topiramate provoquée par les diurétiques thiazidiques.	La surveillance des taux sériques de potassium et de topiramate est de mise. Administrer des suppléments de potassium ou régler la dose de topiramate, au besoin.

Légende : É = étude de cas; ÉCR = étude de cohortes rétrospective; EC = essai clinique; T = théorique

### **Interactions médicament-aliment**

APO-VALSARTAN/HCTZ peut être pris avec ou sans aliments, pourvu qu'il soit pris de la même façon chaque jour (voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

**La posologie doit être adaptée à chaque patient. L'association fixe ne convient pas à un traitement initial. On établira la dose d'APO-VALSARTAN/HCTZ (valsartan et hydrochlorothiazide) par adaptation posologique de chacune des composantes du médicament.**

### **Insuffisance hépatique**

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie initiale du valsartan chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. En raison de son composant hydrochlorothiazidique, APO-VALSARTAN/HCTZ n'est toutefois pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir la section 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 la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). En raison de son composant valsartan, APO-VALSARTAN/HCTZ doit être employé avec prudence chez les patients qui présentent une obstruction des voies biliaires (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Insuffisance rénale**

Aucune adaptation posologique ne s'impose chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (filtration glomérulaire  $\geq 30$  ml/min). Comme APO-VALSARTAN/HCTZ contient de l'hydrochlorothiazide, son emploi est toutefois contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine  $< 30$  ml/min) et d'anurie (voir la section CONTRE-INDICATIONS), et il doit être utilisé avec prudence en présence d'insuffisance rénale grave (filtration glomérulaire  $< 30$  ml/min) (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

### **Personnes âgées**

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

### **Posologie recommandée et réglage posologique**

Une fois l'état du patient stabilisé au moyen des composants individuels, tel qu'il est précisé ci-dessous, on peut leur substituer un comprimé APO-VALSARTAN/HCTZ à 80/12,5 mg, à 160/12,5 mg, à 160/25 mg, à 320/12,5 mg ou à 320/25 mg, à prendre une fois par jour si les doses ayant permis de stabiliser l'état du patient sont les mêmes que celles de l'association fixe (voir les sections INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

APO-VALSARTAN/HCTZ peut être pris avec ou sans nourriture, pourvu qu'il soit toujours pris de la même façon.

### **Le valsartan en monothérapie**

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

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

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

### **Dose oubliée**

Le patient doit essayer de prendre APO-VALSARTAN/HCTZ à la même heure chaque jour, le matin de préférence. Toutefois, s'il oublie de le prendre durant toute une journée, il doit prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Il ne doit pas doubler la dose.

### **SURDOSAGE**

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



En cas de surdose soupçonnée, contactez immédiatement le centre antipoison de votre région.

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

La dialyse n'élimine pas le valsartan du plasma.

### **Hydrochlorothiazide**

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

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

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

APO-VALSARTAN/HCTZ (valsartan et hydrochlorothiazide) réunit les effets du valsartan, antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II actif par voie orale, et ceux d'un diurétique, l'hydrochlorothiazide.

### **Mode d'action**

#### **Valsartan**

Le valsartan agit de façon sélective sur les récepteurs de type AT<sub>1</sub>, qui assurent la médiation des actions cardiovasculaires connues de l'angiotensine II, principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine. Les récepteurs de type AT<sub>2</sub>, présents dans les tissus du cerveau, de l'endomètre, du myomètre ainsi que dans les tissus des reins et des glandes surrénales chez le fœtus ne semblent pas intervenir dans l'homéostasie cardiovasculaire, selon les connaissances actuelles. Le valsartan ne démontre aucune activité agoniste partielle au regard des récepteurs AT<sub>1</sub> et n'exerce pour ainsi dire aucune activité sur les récepteurs AT<sub>2</sub>. Le valsartan ne se lie pas à d'autres récepteurs hormonaux ni aux canaux ioniques connus pour jouer un rôle important dans la régulation cardiovasculaire, non plus qu'il ne les bloque. Le principal métabolite du valsartan, le valéryl 4-hydroxy valsartan, est essentiellement inactif.

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

Le blocage des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II double sinon triple les concentrations plasmatiques de rénine et d'angiotensine II chez les patients hypertendus. On ne connaît pas les effets à long terme d'une stimulation accrue des récepteurs AT<sub>2</sub> par l'angiotensine II.

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

### **Hydrochlorothiazide**

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Ce type de diurétique agit sur le mécanisme tubulaire de la réabsorption électrolytique, augmentant directement l'excrétion de quantités plus ou moins égales de sodium et de chlorure. De façon indirecte, l'action diurétique de l'hydrochlorothiazide réduit le volume plasmatique et entraîne, du coup, une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique, une hausse de la sécrétion d'aldostérone, un accroissement de la perte de potassium dans l'urine et une diminution du potassium sérique. Le lien rénine-aldostérone est assuré par l'angiotensine II, de sorte que l'administration concomitante d'un antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II tend à renverser la perte de potassium associée aux diurétiques thiazidiques.

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

### **Pharmacodynamie**

#### **Valsartan**

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

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

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

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

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

Bien que les données disponibles à ce jour indiquent que le profil pharmacodynamique du valsartan est le même chez les patients hypertendus de race noire et de race blanche, il n'en demeure pas moins que les antihypertenseurs agissant sur le système rénine-angiotensine, notamment les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II, se révèlent en général moins efficaces chez les personnes hypertendues présentant de faibles concentrations de rénine (fait courant dans la population noire). La prudence est donc de mise.

### **Hydrochlorothiazide**

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

### **Valsartan-hydrochlorothiazide**

On a montré que les composants de VALSARTAN/HCTZ ont un effet additif sur la baisse de la tension artérielle : ils abaissent davantage la tension artérielle que s'ils sont utilisés seuls.

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

### **Pharmacocinétique**

#### **Valsartan**

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

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

**Distribution** : Le valsartan se lie aux protéines sériques, principalement à l'albumine, dans des proportions variant de 94 à 97 %. Après administration intraveineuse, le volume de distribution du valsartan à l'état d'équilibre est d'environ 17 l, ce qui veut dire que la répartition du valsartan dans les tissus n'est pas très étendue.

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

Le système du cytochrome P<sub>450</sub> ne semble pas intervenir dans la biotransformation du valsartan. L'enzyme ou les enzymes responsables de la métabolisation du valsartan n'ont pas été identifiées.

**Excrétion** : À la suite d'une administration intraveineuse, le valsartan présente un profil cinétique d'élimination bi-exponentiel ( $t_{1/2\alpha} < 1$  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 <sup>14</sup>C, 83 % du valsartan absorbé est essentiellement excrété dans les fèces et 13 %, dans l'urine, principalement sous forme inchangée. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique du valsartan s'établit à environ 2 l/h. Le valsartan a une demi-vie de 6 heures.

#### **Hydrochlorothiazide**

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

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

**Biotransformation :** L'hydrochlorothiazide est éliminé essentiellement sous forme inchangée.

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

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

### **Valsartan-hydrochlorothiazide**

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

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Enfants :** La pharmacocinétique du valsartan n'a pas été évaluée chez des patients âgés de moins de 18 ans.

**Personnes âgées :** Chez les sujets âgés, l'exposition au valsartan (mesurée d'après l'ASC et la  $C_{max}$ ) est environ 50 % plus grande, et la demi-vie, plus longue, que chez les sujets plus jeunes. Cependant, cette différence ne s'est pas révélée significative sur le plan clinique.

**Sexe :** La concentration plasmatique est similaire chez les hommes et les femmes.

**Insuffisance hépatique :** Chez les patients atteints d'une hépatopathie chronique légère ou modérée, l'exposition au valsartan (mesurée d'après l'ASC et la  $C_{max}$ ) est en moyenne deux fois plus élevée que chez les volontaires sains (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

APO-VALSARTAN/HCTZ doit être employé avec prudence chez les patients qui présentent une obstruction des voies biliaires. En raison de son composant hydrochlorothiazidique, APO-VALSARTAN/HCTZ n'est toutefois pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique).

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

En présence d'insuffisance rénale modérée ou 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. Conséquemment, l'emploi d'APO-VALSARTAN/HCTZ n'est pas recommandé en présence d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

La dialyse n'élimine pas le valsartan du plasma.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Protéger de l'humidité et de la chaleur. Entreposer à 25 °C, sans dépasser les températures comprises entre 15 °C et 30 °C.

### **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### Formes posologiques

Les comprimés <sup>Pr</sup>APO-VALSARTAN/HCTZ (valsartan et hydrochlorothiazide) à 80/12,5 mg sont offerts en boîtes contenant 3 plaquettes alvéolées de 10 comprimés chacune et en flacons de 100 et de 500 comprimés.

Les comprimés <sup>Pr</sup>APO-VALSARTAN/HCTZ (valsartan et hydrochlorothiazide) à 160/12,5 mg sont offerts en boîtes contenant 3 plaquettes alvéolées de 10 comprimés chacune et en flacons de 100 et de 500 comprimés.

Les comprimés <sup>Pr</sup>APO-VALSARTAN/HCTZ (valsartan et hydrochlorothiazide) à 160/25 mg sont offerts en boîtes contenant 3 plaquettes alvéolées de 10 comprimés chacune et en flacons de 100 et de 500 comprimés.

Les comprimés <sup>Pr</sup>APO-VALSARTAN/HCTZ (valsartan et hydrochlorothiazide) à 320/12,5 mg sont offerts en boîtes contenant 3 plaquettes alvéolées de 10 comprimés chacune et en flacons de 100 comprimés.

Les comprimés <sup>Pr</sup>APO-VALSARTAN/HCTZ (valsartan et hydrochlorothiazide) à 320/25 mg sont offerts en boîtes contenant 3 plaquettes alvéolées de 10 comprimés chacune et en flacons de 100 comprimés.

### Composition

#### Comprimés APO-VALSARTAN/HCTZ (valsartan et hydrochlorothiazide), 80/12,5 mg

Chaque comprimé pelliculé orange, en forme de capsule modifiée, portant l'inscription « APO » gravée d'un côté et « 80/12.5 » de l'autre contient 80 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide comme ingrédients actifs. Chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : stéarate de magnésium, cellulose en poudre, phosphate dicalcique dihydraté, croscarmellose sodique. L'enrobage contient : hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer rouge euroxide, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune et hydroxypropylcellulose.

#### Comprimés APO-VALSARTAN/HCTZ (valsartan et hydrochlorothiazide), 160/12,5 mg

Chaque comprimé pelliculé rouge foncé, en forme de capsule modifiée, portant l'inscription « APO » gravée d'un côté et « 160/12.5 » de l'autre contient 160 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide comme ingrédients actifs. Chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : stéarate de magnésium, cellulose en poudre, phosphate dicalcique dihydraté, croscarmellose sodique. L'enrobage contient : hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer rouge euroxide, dioxyde de titane et hydroxypropylcellulose.

#### Comprimés APO-VALSARTAN/HCTZ (valsartan et hydrochlorothiazide), 160/25 mg

Chaque comprimé pelliculé brun, en forme de capsule modifiée, portant l'inscription « APO » gravée d'un côté et « 160/25 » de l'autre contient 160 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide comme ingrédients actifs. Chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : stéarate de magnésium, cellulose en poudre, phosphate dicalcique dihydraté, croscarmellose sodique. L'enrobage contient : hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer rouge euroxide, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, hydroxypropylcellulose et oxyde de fer noir.

Comprimés APO-VALSARTAN/HCTZ (valsartan et hydrochlorothiazide), 320/12,5 mg

Chaque comprimé pelliculé rose, de forme ovale, portant l'inscription « APO » gravée d'un côté et « 320/12.5 » de l'autre contient 320 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide comme ingrédients actifs. Chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : stéarate de magnésium, cellulose en poudre, phosphate dicalcique dihydraté, croscarmellose sodique. L'enrobage contient : hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer rouge euroxide, oxyde de fer noir, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose.

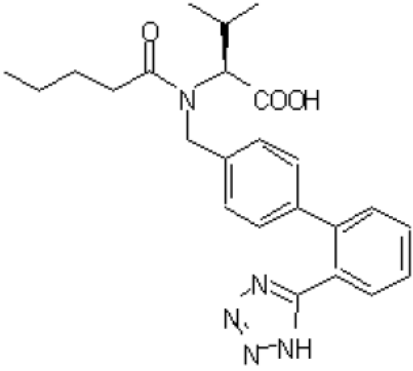
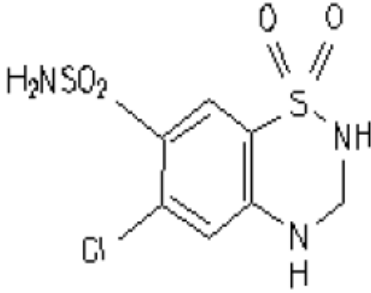
Comprimés APO-VALSARTAN/HCTZ (valsartan et hydrochlorothiazide), 320/25 mg

Chaque comprimé pelliculé jaune, de forme ovale, portant l'inscription « APO » gravée d'un côté et « 320/25 » de l'autre contient 320 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide comme ingrédients actifs. Chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : stéarate de magnésium, cellulose en poudre, phosphate dicalcique dihydraté, croscarmellose sodique. L'enrobage contient : hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

## Substance pharmaceutique

<b>Dénominations communes :</b>	
valsartan	hydrochlorothiazide
<b>Noms chimiques :</b>	
(S)-N-valéryl-N-{{2'-(1H-tétrazol-5-yl) biphényl-4-yl]méthyl}-valine	6-chloro-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiazidine-7-sulfonamide
<b>Formules moléculaires :</b>	
C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>Masses moléculaires :</b>	
435,5 g/mol	297,74 g/mol
<b>Formules développées :</b>	
	
<b>Description :</b>	
Fine poudre blanche ou blanchâtre, pratiquement inodore, soluble dans l'éthanol et le méthanol et légèrement soluble dans l'eau.	Poudre cristalline blanche ou blanchâtre, légèrement soluble dans l'eau, très soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium et dans le sulfoxyde diméthylque, légèrement soluble dans le méthanol et l'éthanol, et pratiquement insoluble dans l'éther diéthylique.



## ESSAIS CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparative :

Une étude croisée de biodisponibilité comparative, randomisée, à double insu et à dose unique a été menée auprès de volontaires de sexe masculin en bonne santé et à jeun. Les résultats observés chez les 47 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés aux tableaux suivants. La vitesse et le degré d'absorption du valsartan et de l'hydrochlorothiazide ont été mesurés et comparés après l'administration orale d'une seule dose (1 comprimé à 320/25 mg) d'APO-VALSARTAN/HCTZ en comprimés (valsartan et hydrochlorothiazide) ou de Diovan<sup>MD</sup>-HCT (valsartan et hydrochlorothiazide) en comprimés.

<b>Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparative</b> Valsartan (1 x 320 mg de valsartan/25 mg d'hydrochlorothiazide) D'après les données d'observations/sujets à jeun Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Produit de référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>T</sub> (ng•h/ml)	59 015,62 62 089,59 (31)	53 893,14 57 578,53 (36)	109,5	101,4-118,3
ASC <sub>Inf</sub> (ng•h/ml)	59 143,66 63 236,39 (30)	54 937,73 57 946,67 (36)	107,7	99,6-116,4
C <sub>max</sub> (ng/ml)	7 702,84 8 034,18 (28)	6 725,67 7 315,59 (40)	114,5	104,8-125,1
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	3,22 (33)	3,52 (28)		
T <sub>demi</sub> <sup>§</sup> (h)	10,52 (45)	10,06 (33)		

\* Comprimés Apo-Valsartan/HCTZ (valsartan/hydrochlorothiazide) à 320 mg/25 mg (Apotex inc.).

† Les comprimés Diovan<sup>MD</sup>-HCT (valsartan/hydrochlorothiazide) à 320 mg/25 mg (Novartis Pharma Canada inc.) ont été achetés au Canada.

§ Moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

<b>Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparative</b> Hydrochlorothiazide (1 x 320 mg de valsartan/25 mg d'hydrochlorothiazide) D'après les données d'observations/sujets à jeun Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Produit de référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>T</sub> (ng•h/ml)	1 061,16 1 089,09 (24)	1 035,97 1 057,85 (21)	102,4	97,7-107,4
ASC <sub>Inf</sub> (ng•h/ml)	1 119,53 1 149,40 (24)	1 090,57 1 113,82 (21)	102,7	98,0-107,5
C <sub>max</sub> (ng/ml)	146,60 151,26 (25)	133,13 138,45 (28)	110,1	102,7-118,1
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,71 (36)	2,15 (37)		

T <sub>demi</sub> <sup>§</sup> (h)	10,45 (14)	10,12 (14)		
------------------------------------	------------	------------	--	--

\*Comprimés Apo-Valsartan/HCTZ (valsartan/hydrochlorothiazide) à 320 mg/25 mg (Apotex inc.).

†Les comprimés DiovanMD-HCT (valsartan/hydrochlorothiazide) à 320 mg/25 mg (Novartis Pharma Canada inc.) ont été achetés au Canada.

§ Moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

Au cours d'essais cliniques contrôlés menés auprès de plus de 7 600 patients souffrant d'hypertension essentielle, 4 372 patients ont reçu une association de valsartan (doses de 80, de 160 et de 320 mg) et d'hydrochlorothiazide (doses de 12,5 et de 25 mg). Deux études factorielles à double insu et à répartition aléatoire ont comparé la combinaison de diverses doses de valsartan et d'hydrochlorothiazide (80/12,5 mg, 80/25 mg, 160/12,5 mg, 160/25 mg, 320/12,5 mg et 320/25 mg) au valsartan et à l'hydrochlorothiazide en monothérapie (aux mêmes doses) et à un placebo. L'association de valsartan et d'hydrochlorothiazide s'est révélée additive, entraînant une réduction supplémentaire des tensions systolique et diastolique (corrigées d'après les valeurs obtenues avec le placebo), dont les valeurs minimales se sont chiffrées comme suit : 14-21/811 mm Hg avec les doses de 80/12,5 mg à 320/25 mg, comparativement à 7-10/4-5 mm Hg avec le valsartan à raison de 80 à 320 mg et à 5-11/2-5 mm Hg avec l'hydrochlorothiazide à raison de 12,5 et de 25 mg, en monothérapie.

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

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

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

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

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacodynamie

Les données in vitro confirment que le valsartan est un antagoniste spécifique des récepteurs AT<sub>1</sub>, qu'il n'agit pas sur d'autres récepteurs et que son affinité pour ce récepteur est semblable chez le rat, le marmouset et l'être humain, alors qu'elle est significativement plus faible chez le chien. Les données d'essais in vivo et la littérature étayent ces faits. Par ailleurs, aucune étude animale ou clinique n'a montré que l'inhibition des récepteurs AT<sub>1</sub> par le valsartan, jumelée à l'augmentation du taux d'angiotensine II qui en résulte, provoque des effets arythmogènes.

Chez le rat, la réactivité vasculaire à l'angiotensine II exogène est atténuée par une restriction en sodium et accrue par une charge en ce minéral. Ces effets sont contraires à ceux qu'on observe dans les glomérules rénaux, où la sensibilité à l'angiotensine II augmente suivant une restriction en sodium. Ce phénomène résulte de la variation des taux d'angiotensine II circulante en réponse à l'altération de l'équilibre sodique. Comme prévu, on observe chez le rat, après un traitement par le valsartan, un taux élevé d'angiotensine II circulante. On pourrait donc s'attendre à une régulation négative des récepteurs, ce qui réduirait l'efficacité du valsartan. Or, la densité des récepteurs vasculaires, et donc la réactivité vasculaire dans le foie, ne sont pas réduites par suite d'un traitement prolongé. Ainsi, le valsartan ne devrait pas, en théorie, mener à l'internalisation du récepteur de l'angiotensine II ni, par conséquent, entraîner une tolérance. L'augmentation du taux d'angiotensine II circulante peut s'accompagner d'effets résultant de la stimulation des récepteurs AT<sub>2</sub>. Le rôle de ces récepteurs est actuellement inconnu. Aucun effet défavorable n'a été imputé à la stimulation des récepteurs AT<sub>2</sub> lors des études précliniques et cliniques.

On ne comprend pas pleinement la corrélation entre les concentrations plasmatiques et la réponse pharmacologique. Un effet semblable a été observé chez l'homme; le rapport entre les concentrations plasmatiques et la baisse tensionnelle n'est pas très clair. La variabilité des concentrations plasmatiques résulte fort probablement de la variabilité de l'absorption, qui dépend du pH; l'intervalle propice à l'absorption dans le tube digestif est donc restreint. Cependant, un facteur critique en jeu dans la corrélation entre les concentrations plasmatiques du médicament et ses effets tient au fait que, une fois les récepteurs AT<sub>1</sub> inhibés, l'augmentation des concentrations plasmatiques n'intensifie que très peu l'action du médicament. La variabilité interindividuelle ne revêt donc qu'une importance négligeable.

### Pharmacocinétique

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

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

#### Valsartan

Espèce	Voie d'adm.	Dose mg/kg	Principales observations
Rat	Gavage	100	Aucun effet indésirable observé
Rat	Gavage	1 000, 2 000	2 000 mg/kg : diarrhée, présence d'une substance blanche (similaire à la substance utilisée dans le cadre de l'épreuve) dans les fèces DL <sub>50</sub> environ > 2 000 mg/kg
Marmouset	Gavage	600, 1 000	Aucun effet à 600 mg/kg 1 000 mg/kg : vomissements, présence d'une substance blanche (similaire à la substance utilisée dans le cadre de l'épreuve) dans les vomissures. DL <sub>50</sub> environ > 1 000 mg/kg

#### Valsartan and hydrochlorothiazide

Espèce	Voie d'adm.	Dose (mg/kg)		Principales observations
		valsartan	HCTZ	
Rat	Gavage	1 524,0	476,0	Aucun effet indésirable observé DL <sub>50</sub> environ > 1 524, 0:476, 0 mg/kg
Mar- mouset	Gavage	320,0 761,9	100,0 238,1	Aucun effet indésirable observé DL <sub>50</sub> environ > 761,9:238,1 mg/kg

## Toxicité chronique

### Valsartan

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

Dans le cadre d'études précliniques visant à évaluer l'innocuité du valsartan, l'administration de fortes doses du médicament (de 200 à 600 mg/kg de poids corporel) à des rats a entraîné une réduction des paramètres concernant les globules rouges (numération érythrocytaire, hémoglobine, hématocrite) de même qu'une modification des effets hémodynamiques rénaux (légère élévation des concentrations plasmatiques d'urée, et hyperplasie des tubules rénaux et basophilie chez les mâles). Ces doses (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/m<sup>2</sup> (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'adm.	Durée	Dose mg/kg	Principales observations
Rat	Gavage	14 jours	60, 200, 600	Groupes ayant reçu les doses moyenne et élevée : ↑ de l'urée DSEO = 60 mg/kg
Marmouset	Gavage	14 jours	60, 200, 600	Groupe ayant reçu la dose élevée : vomissements et ↑ légère ou modérée de l'urée DSEO = 200 mg/kg
Rat	Intra-veineuse	14 jours	10, 30, 100	Aucun effet indésirable observé DSEIO = 100 mg/kg
Marmouset	Intra-veineuse	14 jours	6, 20, 60	Aucun effet indésirable observé DSEIO = 60 mg/kg
Rat	Gavage	91 jours	60, 200, 600	Groupes ayant reçu les doses moyenne et élevée : ↑ de l'urée Groupe ayant reçu la dose élevée : hyperplasie tubulaire rénale, hypertrophie de l'artériole glomérulaire; anémie avec réponse régénératrice DSEO = 60 mg/kg
Marmouset	Gavage	91 jours	30, 60, 200, 400, 600	↑ de l'urée et de la créatinine plasmatiques à partir de 200 mg/kg Néphropathie à 200 et 600 mg/kg ↑ de la phos. alc. à 400 mg/kg Anémie à partir de 200 mg/kg Hypertrophie de l'artériole

Espèce	Voie d'adm.	Durée	Dose mg/kg	Principales observations
				glomérulaire à 400 mg/kg Hypertrophie du cortex surrénalien à partir de 200 mg/kg chez les F Cachexie, dont 3 décès à 600 mg/kg; un décès à 200 mg/kg Un décès à 400 mg/kg pendant la période de rétablissement DSEO = 60 mg/kg
Rat	Gavage	12 mois	20, 60, 200	Groupe ayant reçu la dose moyenne : ↑ de l'urée à 60 mg/kg Groupe ayant reçu la dose élevée : anémie et hypertrophie de l'artériole glomérulaire DSEIO = 20 mg/kg
Marmouset	Gavage	12 mois	12, 40, 120	Groupes ayant reçu les doses moyenne et élevée : ↑ de l'urée et de la créatinine DSEIO = 12 mg/kg

DSEO : Dose sans effet observable

DSEIO : Dose sans effet indésirable observable

### Valsartan et hydrochlorothiazide

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

Espèce	Voie d'adm.	Durée	Dose (mg/kg)		Principales observations
			valsartan	HCTZ	
Marmouset	Gavage	14 jours	-- -- --	100 300 1 000	Aucun effet indésirable observé Tous les groupes : ↓ du Na <sup>+</sup> et du K <sup>+</sup> plasmatiques
Rat	Gavage	1 mois	50,0 200,0 600,0 --	15,625 62,5 187,5 187,5	Tous les groupes : observations liées à la dose et aux effets pharmacologiques; ↑ de l'urée DSEIO > 600,0:187,5 mg/kg
Marmouset	Gavage	1 mois	30,0 120,0 400,0 --	9,375 37,5 125 125	Groupe ayant reçu la dose élevée : décès prématuré des 3 F Groupe ayant reçu la dose élevée et groupes ayant reçu l'HCTZ : modifications rénales, y compris une basophilie des tubules Groupes ayant reçu les doses faible et moyenne : légères modifications liées à la dose et aux effets

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

DSEO : Dose sans effet observable

DSEIO : Dose sans effet indésirable observable

## Reproduction et tératologie

### Valsartan

Lors d'études portant sur la reproduction menées chez des rats, des souris et des lapins, on n'a constaté que des effets légers. Chez les lapins, on a observé de faibles poids fœtaux, des pertes de portée et des avortements, mais aucun effet tératogène à des doses de 5 et de 10 mg/kg. Les lapins sont extrêmement sensibles aux composés agissant sur le SRAA, de sorte qu'une telle constatation n'est pas surprenante. On a aussi noté une légère réduction de la survie et du développement postnatal de la première génération filiale (F<sub>1</sub>) ainsi qu'une baisse du gain pondéral de la mère chez les rats lors de l'administration d'une dose de 600 mg/kg. Par ailleurs, les doses les plus élevées mises à l'essai n'ont pas eu d'effets sur la fertilité ni sur la capacité de reproduction chez les rats (200 mg/kg) non plus que sur l'embryotoxicité, la fœtotoxicité et la tératogénicité chez les rats et les souris (600 mg/kg).

Dans le cadre d'études portant sur le développement embryofœtal (segment II) des souris, des rats et des lapins, une fœtotoxicité a été observée en association avec une toxicité maternelle chez les rates et l'administration de doses > 200 mg/kg/jour de valsartan, de même qu'à des doses > 10 mg/kg/jour chez le lapin. Lors d'une étude de toxicité sur le développement perinatal 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 la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Femmes enceintes).

### Segment I

Espèce	Voie d'adm.	Durée	Dose mg/kg	Principales observations
Rat	Gavage	M : 90 jours F : du 14 <sup>e</sup> au 19 <sup>e</sup> jour ou du 14 <sup>e</sup> au 20 <sup>e</sup> jour et <sup>+</sup>	10, 50, 200	Dose élevée : ↓ de l'activité motrice chez les F; aucun effet sur la fertilité, sur la capacité de reproduction de F <sub>0</sub> et de F <sub>1</sub> , ni sur le développement de F <sub>1</sub> . Aucun effet sur le développement des reins

## Segment II

Espèce	Voie d'adm.	Durée	Dose mg/kg	Principales observations
Souris	Gavage	Du 6 <sup>e</sup> au 15 <sup>e</sup> jour	60, 200, 600	Tous les groupes : aucune embryotoxicité, fœtotoxicité, ni tératogénicité
Rat	Gavage	Du 6 <sup>e</sup> au 15 <sup>e</sup> jour	60, 200, 600	Groupes ayant reçu les doses moyenne et élevée : ↓ du gain pondéral de la mère Groupe ayant reçu la dose élevée : ↓ des poids fœtaux Tous les groupes : aucune embryotoxicité, fœtotoxicité, ni tératogénicité
Lapin1	Breuvage	Du 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour	2,5, 15, 30, 45, 50, 150	Pertes de portée et décès à des doses de 15 mg/kg et plus. Une perte de portée (1/5) à la dose de 2,5 mg/kg
Lapin	Gavage	Du 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour Du 6 <sup>e</sup> au 19 <sup>e</sup> jour	2, 5, 10	Groupe ayant reçu la dose moyenne : ↑ de la fréquence des faibles poids fœtaux Groupes ayant reçu les doses moyenne et élevée : perte de portée et avortement. Tous les groupes : aucune tératogénicité

1. Établissement de la dose

## Segment III

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

+ - nombre de jours après la parturition

## Valsartan et hydrochlorothiazide

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

## Segment II

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

## Mutagénicité

### 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	µg/ml ou *boîte de Pétri	Commentaires
Mutagénicité	Bactérie**	*5,0 – 5 000,0	Négatif



<b>Mutagénicité</b>	Bactérie***	*5 000,0	Négatif
Mutation génétique	Cellules de hamsters chinois (V79)	81,88 – 5 550,00	Négatif
Aberration chromosomique	Cellules de hamsters chinois (ovaire)	81,88 – 1 310,00	Négatif

### ***In-vivo***

<b>Épreuve</b>	<b>Système</b>	<b>mg/kg</b>	<b>Commentaires</b>
Micronoyau	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

### **Carcinogénicité**

#### **Valsartan**

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