

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 160 mg/25 mg, comprimé pelliculé.**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 160 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé ovale marron avec « VH3 » sur une face et le logo « Arrow » sur l'autre face.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

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

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

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

###### Posologie

La posologie recommandée de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW est un comprimé pelliculé une fois par jour.

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

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

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

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

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

###### Mode d'administration

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

###### Populations particulières

### *Insuffisance rénale*

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

### *Insuffisance hépatique*

Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée, sans cholestase, la dose de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg (voir rubrique 4.4). VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

### *Sujets âgés*

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

### *Patients pédiatriques*

VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

## **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité au valsartan, à l'hydrochlorothiazide, aux autres produits dérivés des sulfamides ou à l'un des excipients;
- Deuxième et troisième trimestres de grossesse ([voir rubriques 4.4 et 4.6](#));
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase;
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $< 30$  ml/min), anurie;
- Hypokaliémie réfractaire, hyponatrémie, hypercalcémie et hyperuricémie symptomatique.

## **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Modifications des électrolytes sériques

#### *Valsartan*

L'administration concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres agents pouvant augmenter les taux de potassium (héparine, etc.) est déconseillée. Un contrôle du potassium doit être mis en œuvre le cas échéant.

#### *Hydrochlorothiazide*

Des cas d'hypokaliémie ont été rapportés pendant le traitement par des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide. Une surveillance fréquente de la kaliémie est recommandée.

L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, a été associée à une hyponatrémie et à une alcalose hypochlorémique. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, augmentent l'excrétion urinaire du magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie. Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion du calcium, ce qui peut provoquer une hypercalcémie. Comme chez tout patient recevant un traitement diurétique, les taux d'électrolytes sériques doivent être contrôlés régulièrement à des intervalles appropriés.

### Déplétion sodée et/ou volumique

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

Dans de rares cas, une hypotension artérielle symptomatique peut survenir après l'instauration du traitement par VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou volumique sévère (par ex. chez les patients recevant des doses élevées de diurétiques). Un déficit sodé et/ou volumique doit être corrigé avant le début d'un traitement par VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW.

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

Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (ex. patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère), le traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine a été associé à une oligurie et/ou une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë. L'utilisation de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique sévère n'a pas été établie.

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

### Sténose de l'artère rénale

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

### Hyperaldostéronisme primaire

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne doivent pas être traités par VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW car leur système rénine-angiotensine n'est pas activé.

### Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie obstructive hypertrophique

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

### Insuffisance rénale

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

### Transplantation rénale

Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

### Insuffisance hépatique

VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase (voir rubriques 4.2 et 5.2).

### Lupus érythémateux

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

### Autres troubles métaboliques

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter les taux sériques de cholestérol, de triglycérides et d'acide urique. Il peut être

nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline ou des hypoglycémisants oraux chez les patients diabétiques.

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

#### Photosensibilité

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

#### Grossesse

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

#### Générales

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

#### Test antidopage

Cette spécialité contient de l'hydrochlorothiazide, principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

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

##### **Associations déconseillées**

##### **+ Lithium**

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

##### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

##### **+ Autres antihypertenseurs**

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

##### **+ Amines pressives (par exemple noradrénaline, adrénaline)**

Diminution possible de la réponse aux amines pressives, mais insuffisante pour exclure leur utilisation.

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

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

## **Interactions liées au valsartan**

### **Associations déconseillées**

#### **+ Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts du sel contenant du potassium et autres substances pouvant augmenter les taux de potassium**

Une surveillance des concentrations plasmatiques de potassium est recommandée en cas d'association jugée nécessaire de valsartan avec un médicament agissant sur les taux de potassium.

#### **+ Absence d'interaction**

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

## **Interactions liées à l'hydrochlorothiazide**

### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

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

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

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

- antiarythmiques de classe Ia (par exemple quinidine, hydroquinidine, disopyramide),
- antiarythmiques de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide),
- certains neuroleptiques (par exemple thioridazine, chlorpromazine, lévomepromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol),
- autres (par exemple bépripil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, kétansérine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfénadine, vincamine IV)

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

#### **+ Digitaliques**

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

#### **+ Sels de calcium et vitamine D**

L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, avec la vitamine D ou avec des sels de calcium peut majorer l'élévation de la calcémie.

#### **+ Antidiabétiques (agents oraux et insuline)**

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

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

#### **+ Bêta-bloquants et diazoxide**

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

#### **+ Médicaments anti-goutteux (probénécide, sulfinpyrazone et allopurinol)**

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

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

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

**+ Amantadine**

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

**+ Résines de cholestyramine et colestipol**

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

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

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

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

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

**+ Ciclosporine**

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

**+ Alcool, anesthésiques et sédatifs**

Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir.

**+ Méthylidopa**

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

**+ Carbamazépine**

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

**+ Produits de contraste iodés**

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

#### **4.6. Grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

##### **Valsartan**

L'utilisation d'ARAI est déconseillée pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ([voir rubrique 4.4](#)). L'utilisation des ARAI est contre-indiquée aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse ([voir rubriques 4.3 et 4.4](#)).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études

épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAll au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARAll ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAll doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAll au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) ([voir rubrique 5.3](#)).

En cas d'exposition à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

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

### **Hydrochlorothiazide**

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, notamment pendant le 1<sup>er</sup> trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, déséquilibres électrolytiques et thrombopénie.

### **Allaitement**

Aucune information n'est disponible sur l'utilisation de valsartan au cours de l'allaitement. L'hydrochlorothiazide passe dans le lait maternel. Par conséquent, l'utilisation de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW pendant l'allaitement est déconseillée. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

## **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les effets de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, en raison du risque occasionnel de sensation vertigineuse et de fatigue.

## **4.8. Effets indésirables**

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

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

Tableau 1. Fréquence des effets indésirables avec valsartan/hydrochlorothiazide

### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Peu fréquent

Déshydratation

### **Affections du système nerveux**



Très rare	Sensations vertigineuses
Peu fréquent	Paresthésies
Fréquence indéterminée	Syncope
<b>Affections oculaires</b>	
Peu fréquent	Vision trouble
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Peu fréquent	Acouphènes
<b>Affections vasculaires</b>	
Peu fréquent	Hypotension
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Peu fréquent	Toux
Fréquence indéterminée	Œdème pulmonaire non cardiogénique
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très rare	Diarrhées
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Peu fréquent	Myalgies
Très rare	Arthralgies
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Fréquence indéterminée	Fonction rénale altérée
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Peu fréquent	Fatigue
<b>Investigations</b>	
Fréquence indéterminée	Elévation du taux sérique d'acide urique, élévation de la bilirubinémie et de la créatininémie, hypokaliémie, hyponatrémie, élévation de l'urée sanguine, neutropénie

#### Informations supplémentaires sur chaque composant

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

#### Tableau 2. Fréquence des effets secondaires avec valsartan

##### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

Fréquence indéterminée	Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, thrombopénie
------------------------	--

##### **Affections du système immunitaire**

Fréquence indéterminée	Autres réactions d'hypersensibilité/allergies y compris maladie sérique
------------------------	---

##### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Fréquence indéterminée	Augmentation du potassium sérique
------------------------	-----------------------------------

##### **Affections de l'oreille et du labyrinthe**

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

##### **Affections vasculaires**

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

##### **Affections gastro-intestinales**



Peu fréquent	Douleurs abdominales
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Fréquence indéterminée	Elévation des valeurs de la fonction hépatique
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Fréquence indéterminée	Angioœdème, éruption cutanée, prurit
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale

Tableau 3. Fréquence des effets secondaires avec hydrochlorothiazide

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

**Affections hématologiques et du système lymphatique**

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

**Affections du système immunitaire**

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

**Affections psychiatriques**

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

**Affections du système nerveux**

Rare	Céphalée
------	----------

**Affections cardiaques**

Rare	Arythmies cardiaques
------	----------------------

**Affections vasculaires**

Fréquent	Hypotension orthostatique
----------	---------------------------

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Très rare	Détresse respiratoire, incluant pneumopathie et œdème pulmonaire
-----------	--

**Affections gastro-intestinales**

Fréquent	Perte d'appétit, nausées et vomissements bénins
Rare	Constipation, gêne gastro-intestinale
Très rare	Pancréatite

**Affections hépatobiliaires**

Rare	Cholestase intrahépatique ou ictère
------	-------------------------------------

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Fréquent	Urticaire et autres formes d'éruptions
Rare	Photosensibilisation
Très rare	Vascularite nécrosante et syndrome de Lyell, réactions de type lupus érythémateux cutané, réactivation d'un lupus érythémateux cutané

**Affections des organes de reproduction et du sein**

Fréquent	Impuissance
----------	-------------

## 4.9. Surdosage

### Symptômes

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

### Traitement

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

En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position couchée et une supplémentation hydrosodée doit être administrée rapidement.

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

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique: antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques, valsartan et diurétiques ; code ATC: C09DA03.**

#### Valsartan/hydrochlorothiazide

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

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

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

Des diminutions dose-dépendantes de la kaliémie ont été observées dans les études cliniques contrôlées menées avec le valsartan plus hydrochlorothiazide. Les réductions de la kaliémie ont été

plus fréquentes chez les patients recevant 25 mg d'hydrochlorothiazide que chez ceux qui recevaient la dose de 12,5 mg. Dans les études cliniques contrôlées menées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide, l'effet hypokaliémant de l'hydrochlorothiazide a été atténué par l'effet d'épargne potassique du valsartan.

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

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

### **Valsartan**

Le valsartan, en administration orale, est un antagoniste puissant et spécifique du récepteur de l'angiotensine II. Il inhibe de manière sélective le récepteur AT<sub>1</sub>, responsable des effets connus de l'angiotensine II. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'angiotensine II secondaire au blocage du récepteur AT<sub>1</sub> pourrait stimuler le récepteur AT<sub>2</sub> non bloqué, ce qui semble compenser l'effet du récepteur AT<sub>1</sub>. Aucune activité agoniste partielle sur le récepteur AT<sub>1</sub> n'a été mise en évidence pour le valsartan dont l'affinité pour le récepteur AT<sub>1</sub> est beaucoup plus forte (environ 20 000 fois) que pour le récepteur AT<sub>2</sub>. Le valsartan ne se lie ou ne bloque aucun autre récepteur hormonal et aucun canal ionique dont l'importance pour la régulation cardiovasculaire soit connue.

Le valsartan n'a pas d'action inhibitrice sur l'ECA (également appelée kinase II) qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II et qui dégrade la bradykinine. Les antagonistes de l'angiotensine II ne devraient pas provoquer de toux, dans la mesure où ils n'agissent pas sur l'enzyme de conversion et ne potentialisent pas l'action de la bradykinine ou de la substance P. Les études cliniques comparant le valsartan et un IEC ont montré que l'incidence d'une toux sèche était significativement plus faible ( $p < 0,05$ ) sous valsartan que sous IEC (2,6 % contre 7,9 % respectivement). Au cours d'une étude clinique incluant des patients ayant des antécédents de toux sèche sous IEC, cette toux est apparue chez 19,5 % des sujets sous valsartan et chez 19,0 % de ceux sous diurétique thiazidique contre 68,5 % de ceux sous IEC ( $p < 0,05$ ).

L'administration de valsartan à des patients hypertendus diminue la pression artérielle sans toutefois influencer la fréquence cardiaque. Chez la plupart des patients, l'effet antihypertenseur se manifeste dans les 2 heures après administration d'une dose orale unique, la réduction maximale de la pression artérielle étant obtenue dans les 4 à 6 heures. L'effet antihypertenseur persiste pendant 24 heures suivant la prise. Lors de l'administration répétée, la réduction maximale de la pression artérielle avec toute dose est généralement obtenue en 2 à 4 semaines et se maintient lors du traitement à long terme. L'association de valsartan et d'hydrochlorothiazide permet d'obtenir une réduction supplémentaire significative de la pression artérielle.

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

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

Les patients ont été randomisés pour recevoir l'une des 3 doses de valsartan (160, 320 ou 640 mg une fois par jour) et ont été traités pendant 30 semaines. L'objectif de cette étude était de déterminer

la dose optimale de valsartan afin de réduire l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2. A 30 semaines, le pourcentage de variation de l'EUA était significativement réduit de 36 % par rapport à l'inclusion sous valsartan 160 mg (IC à 95 %: 22 à 47 %), et de 44 % sous valsartan 320 mg (IC à 95 %: 31 à 54 %). Il a été conclu que 160 à 320 mg de valsartan entraînaient des réductions cliniquement pertinentes de l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2.

### **Hydrochlorothiazide**

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

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Valsartan/hydrochlorothiazide**

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

### **Valsartan**

#### ***Absorption***

Après administration orale de valsartan seul, les pics de concentration plasmatique de valsartan sont atteints après 2 à 4 heures. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 %. Les concentrations sanguines de valsartan (mesurées par l'AUC) et les pics plasmatiques ( $C_{\text{max}}$ ) diminuent respectivement d'environ 40 % et 50 % si le valsartan est administré au cours d'un repas, mais les taux plasmatiques sont similaires 8 heures après la prise, que le patient ait été à jeun ou non.

Toutefois, cette réduction de l'AUC n'est pas associée à une diminution cliniquement significative de l'effet thérapeutique, c'est pourquoi le valsartan peut être pris pendant ou en dehors des repas.

#### ***Distribution***

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

#### ***Biotransformation***

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

#### ***Elimination***

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

## **Hydrochlorothiazide**

### ***Absorption***

Après administration d'une dose orale, l'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement ( $T_{max}$  d'environ 2 heures), les caractéristiques d'absorption étant comparables pour les formulations en suspension et en comprimé. Après administration orale, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 60 % à 80 %. Il a été rapporté que l'administration avec un repas peut augmenter ou diminuer la disponibilité systémique de l'hydrochlorothiazide par rapport à l'administration à jeun. L'amplitude de ces effets est faible et a peu de signification clinique. L'augmentation de l'AUC moyenne est linéaire et dose-proportionnelle dans l'intervalle thérapeutique. La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas modifiée après des administrations répétées et l'accumulation est minime lorsque le médicament est pris une fois par jour.

### ***Distribution***

La cinétique de distribution et d'élimination est généralement décrite par une fonction de décroissance bi-exponentielle. Le volume apparent de distribution est de 4 à 8 l/kg.

L'hydrochlorothiazide circulant est lié aux protéines sériques (40 % à 70 %), essentiellement à l'albumine sérique. L'hydrochlorothiazide s'accumule également dans les érythrocytes à une concentration représentant environ 1,8 fois la concentration plasmatique.

### ***Elimination***

Pour l'hydrochlorothiazide, plus de 95 % de la dose absorbée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale implique une filtration passive et une sécrétion active dans les tubules rénaux. La demi-vie terminale est de 6 à 15 heures.

## **Populations particulières**

### ***Sujets âgés***

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

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

### ***Insuffisance rénale***

A la posologie recommandée de VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 70 ml/min.

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

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

### ***Insuffisance hépatique***

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

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

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

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

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

L'administration de doses élevées de l'association valsartan/hydrochlorothiazide a entraîné une diminution des indices érythrocytaires (numération érythrocytaire, hémoglobine, hématocrite, à partir des doses de 100 + 31 mg/kg/jour chez le rat et 30 + 9 mg/kg/jour chez le ouistiti). Chez le rat, ces doses représentent respectivement 3,0 et 12 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base  $\text{mg/m}^2$ . Chez le ouistiti, elles représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base  $\text{mg/m}^2$ . (Les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour de valsartan en association avec 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide chez un patient de 60 kg).

Des lésions de la muqueuse gastrique ont été observées chez le ouistiti (à partir de 30 + 9 mg/kg/jour). Dans le rein, l'association a également provoqué une hyperplasie des artérioles afférentes (à la dose de 600 + 188 mg/kg/jour chez le rat et à partir de 30 + 9 mg/kg/jour chez le ouistiti). Chez le ouistiti, ces doses représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base  $\text{mg/m}^2$ . Chez le rat, elles représentent respectivement 18 et 73 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base  $\text{mg/m}^2$ . (Les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour de valsartan en association avec 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide chez un patient de 60 kg).

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

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

Chez le rat, des doses toxiques maternelles (600 mg/kg/jour) dans les derniers jours de la gestation et de la lactation, ont entraîné une survie et un gain pondéral inférieurs ainsi qu'un retard de développement (décollement de l'auricule, ouverture du conduit auditif) chez la progéniture ([voir rubrique 4.6](#)). Ces doses chez le rat (600 mg/kg/jour) représentent environ 18 fois la dose recommandée chez l'homme sur la base de  $\text{mg/m}^2$  (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg). Des résultats comparables ont été observés avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide chez le rat et le lapin. Les études de développement embryo-fœtal (segment II) menées avec le valsartan/hydrochlorothiazide chez le rat et le lapin n'ont pas révélé de tératogénicité, mais une fœtotoxicité associée à la toxicité maternelle a été observée.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### **6.1. Liste des excipients**

Noyau : Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lauril sulphate de sodium, hydroxypropylcellulose, silice colloïdale anhydre, hydroxypropylcellulose peu substitué (LH-21), stéarate de magnésium.

Pelliculage: Opadry II 85F66775 marron (alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc (E553b), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer noir (E172).

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas + 25°C.

Conserver dans son conditionnement d'origine à l'abri de l'humidité.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-PVDC-Aluminium).

Boîte de 14, 28, 30, 56, 90 ou 98 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

### **ARROW GENERIQUES**

26 AVENUE TONY GARNIER  
69007 LYON

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

- 218 326-9 ou 34009 218 326 9 3 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-PVDC/Aluminium).
- 218 327-5 ou 34009 218 327 5 4 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-PVDC/Aluminium).
- 218 328-1 ou 34009 218 328 1 5 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-PVDC/Aluminium).
- 218 329-8 ou 34009 218 329 8 3 : 56 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-PVDC/Aluminium).
- 218 330-6 ou 34009 218 330 6 5 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-PVDC/Aluminium).
- 581 208-5 ou 34009 581 208 5 5 : 98 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-PVDC/Aluminium).

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

03/10/2011.

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Octobre 2011.



## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.