

Varstal Plus

Amlodipine 5mg, Valsartan 160mg & Hydrochlorothiazide 12.5mg Tablets

Amlodipine 10mg, Valsartan 160mg & Hydrochlorothiazide 12.5mg Tablets

Varstal Plus is a combination of three antihypertensive drugs, amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide. It is used to treat high blood pressure (hypertension).

Quantitative Composition.

Varstal 5-Plus: Each film coated tablet contains: Amlodipine Besylate USP equivalent to Amlodipine 5mg,Valsartan USP 160mg, Hydrochlorothiazide BP 12.5mg

Varstal 10-Plus: Each film coated tablet contains: Amlodipine Besylate USP equivalent to Amlodipine 10mg, Valsartan USP 160mg, Hydrochlorothiazide BP 12.5mg

Pharmaceutical form: Film coated tablet.

Varstal 5-Plus: White, biconvex, oval shaped film coated tablet plain on both sides.

Varstal 10-Plus: Pale yellow, biconvex, oval shaped film coated tablet plain on both sides.

Pharmacology:

Pharmacotherapeutic group: Agents acting on the renin-angiotensin system, angiotensin II antagonists, other combinations, ATC code: C09DX01.

Mechanism of action of Varstal plus combines three antihypertensive compounds with complementary mechanisms to control blood pressure in patients with essential hypertension: amlodipine belongs to the calcium antagonist class, valsartan to the angiotensin II antagonist class of medicines and hydrochlorothiazide belongs to the thiazide diuretics class of medicines. The combination of these substances has an additive antihypertensive effect.

Amlodipine: The amlodipine component inhibits the transmembrane entry of calcium ions into cardiac and vascular smooth muscle. The mechanism of the antihypertensive action of amlodipine is due to a direct relaxant effect on vascular smooth muscle, causing reductions in peripheral vascular resistance and blood pressure. Experimental data suggest that amlodipine binds to both dihydropyridine and non-dihydropyridine binding sites. The contractile processes of cardiac muscle and vascular smooth muscle are dependent upon the movement of extracellular calcium ions into these cells through specific ion channels.

Following administration of therapeutic doses to patients with hypertension, amlodipine produces vasodilation, resulting in a reduction of supine and standing blood pressures. These decreases in blood pressure are not accompanied by a significant change in heart rate or plasma catecholamine levels with chronic dosing. Plasma concentrations correlate with effect in both young and elderly patients. In hypertensive patients with normal renal function, therapeutic doses of amlodipine resulted in a decrease in renal vascular resistance and an increase in glomerular filtration rate and effective renal plasma flow, without change in filtration fraction or proteinuria. As with other calcium channel blockers, haemodynamic measurements of cardiac function at rest and during exercise (or pacing) in patients with normal ventricular function treated with amlodipine have generally demonstrated a small increase in cardiac index without significant influence represents the ratio of pressure change in the ventricular cavity during the isovolemic contraction period (dP/dt) or on left ventricular end diastolic pressure or volume. In haemodynamic studies, amlodipine has not been associated with a negative inotropic effect when administered in the therapeutic dose range to intact animals and humans, even when co-administered with beta blockers to humans.

Valsartan: Valsartan is an orally active, potent and specific angiotensin II receptor antagonist. It acts selectively on the receptor subtype AT1, which is responsible for the known actions of angiotensin II. The increased plasma levels of angiotensin II following AT1 receptor blockade with valsartan may stimulate the unblocked receptor subtype AT2, which appears to counterbalance the effect of the AT1 receptor. Valsartan does not exhibit any partial agonist activity at the AT1 receptor and has much (about 20,000-fold) greater affinity for the AT1 receptor than for the AT2 receptor. Valsartan does not inhibit Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, also known as kininase II, which converts angiotensin I to angiotensin II and degrades bradykinin. Since there is no effect on ACE and no potentiation of bradykinin or substance P, angiotensin II antagonists are unlikely to be associated with coughing. In clinical trials where valsartan was compared with an ACE inhibitor, the incidence of dry cough was significantly (p <0.05) lower in patients treated with valsartan than in those treated with an ACE inhibitor (2.6% versus 7.9%, respectively). In a clinical trial of patients with a history of dry cough during ACE inhibitor therapy, 19.5% of trial subjects receiving valsartan and 19.0% of those receiving a thiazide diuretic experienced coughing, compared to 68.5% of those treated with an ACE inhibitor (p <0.05). Valsartan does not bind to or block other hormone receptors or ion channels known to be important in cardiovascular regulation. Administration of valsartan to patients with hypertension results in a drop in blood pressure without affecting pulse rate. In most patients, after administration of a single oral dose, onset of antihypertensive activity occurs within 2 hours, and the peak drop in blood pressure is achieved within 4–6 hours. The antihypertensive effect persists over 24 hours after administration. During repeated administration, the maximum reduction in blood pressure with any dose is generally attained within 2–4 weeks and is sustained during long-term therapy. Abrupt withdrawal of valsartan has not been associated with rebound hypertension or other adverse clinical events.

Hydrochlorothiazide: The site of action of thiazide diuretics is primarily in the renal distal convoluted tubule. It has been shown that there is a high-affinity receptor in the renal cortex as the primary binding site for the thiazide diuretic action and inhibition of the Sodium-Chloride (NaCl) transport in the distal convoluted tubule. The mode of action of thiazides is through inhibition of the Na +Cl- symporter perhaps by competing for the Cl- site, thereby affecting electrolyte reabsorption mechanisms directly increasing sodium and chloride excretion to an approximately equal extent, and indirectly, by this diuretic action, reducing plasma volume, with consequent increases in plasma renin activity, aldosterone secretion and urinary potassium loss, and a decrease in serum potassium.

Pharmacokinetics:

Amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide exhibit linear pharmacokinetics.

Following oral administration of Varstal Plus in normal healthy adults, peak plasma concentrations of amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide are reached in 6-8 hours, 3 hours and 2 hours respectively. The rate and extent of absorption of amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide from Varstal plus are the same as when administered as individual dosage forms.

Amlodipine

Absorption: After oral administration of therapeutic doses of amlodipine alone, peak plasma concentrations of amlodipine are reached in 6-12 hours. Absolute bioavailability has been calculated as between 64% and 80%.

Amlodipine bioavailability is unaffected by food ingestion.

Distribution: Volume of distribution is approximately 21L/kg. In vitro studies with amlodipine have shown that approximately 97.5% of circulating drug is bound to plasma proteins.

Biotransformation: Amlodipine is extensively (approximately 90%) metabolised in the liver to inactive metabolites.

Elimination: Amlodipine elimination from plasma is biphasic, with a terminal elimination half-life of approximately 30 to 50 hours. Steady-state plasma levels are reached after continuous administration for 7-8 days. Ten per cent of original amlodipine and 60% of amlodipine metabolites are excreted in urine.

Valsartan

Absorption: Following oral administration of valsartan alone, peak plasma concentrations of valsartan are reached in 2-4 hours. Mean absolute bioavailability is 23%. Food decreases exposure (as measured by area under the curve (AUC) to valsartan by about 40% and peak plasma concentration (Cmax) by about 50%, although from about 8 h post dosing plasma valsartan concentrations are similar for the fed and fasted groups. This reduction in AUC is not, however, accompanied by a clinically significant reduction in the therapeutic effect, and valsartan can therefore be given either with or without food.

Distribution: The steady-state volume of distribution of valsartan after intravenous administration is about 17 Litres, indicating that valsartan does not distribute into tissues extensively. Valsartan is highly bound to serum proteins (94-97%), mainly serum albumin.

Biotransformation: Valsartan is not transformed to a high extent as only about 20% of dose is recovered as metabolites.

A hydroxy metabolite has been identified in plasma at low concentrations (less than 10% of the valsartan AUC). This metabolite is pharmacologically inactive.

Elimination: Valsartan shows multi exponential decay kinetics (t½α <1 h and t½β about 9 h). Valsartan is primarily eliminated in faeces (about 83% of dose) and urine (about 13% of dose), mainly as unchanged drug.

Following intravenous administration, plasma clearance of valsartan is about 2 l/h and its renal clearance is 0.62 l/h (about 30% of total clearance).

The half-life of valsartan is 6 hours.

Hydrochlorothiazide

Absorption: The absorption of hydrochlorothiazide, after an oral dose, is rapid (Tmax about 2 hours). The increase in mean AUC is linear and dose proportional in the therapeutic range.

The effect of food on hydrochlorothiazide absorption, if any, has little clinical significance. Absolute bioavailability of hydrochlorothiazide is 70% after oral administration.

Distribution: The apparent volume of distribution is 4-8 l/kg. Circulating hydrochlorothiazide is bound to serum proteins (40-70%), mainly serum albumin. Hydrochlorothiazide also accumulates in erythrocytes at approximately 3 times the level in plasma.

Biotransformation: Hydrochlorothiazide is eliminated predominantly as unchanged compound.

Elimination: Hydrochlorothiazide is eliminated from plasma with a half-life averaging 6 to 15 hours in the terminal elimination phase.

There is no change in the kinetics of hydrochlorothiazide on repeated dosing, and accumulation is minimal when dosed once daily. More than 95% of the absorbed dose is being excreted as unchanged compound in the urine. The renal clearance is composed of passive filtration and active secretion into the renal tubule.

Special populations

Paediatric patients (age below 18 years): No pharmacokinetic data are available in the paediatric population.

Elderly (age 65 years or over): Time to peak plasma amlodipine concentrations is similar in young and elderly patients. In elderly patients, amlodipine clearance tends to decline, causing increases in the area under the curve (AUC) and elimination half-life. Mean systemic AUC of valsartan is higher by 70% in the elderly than in the young, therefore caution is required when increasing the dosage.

Systemic exposure to valsartan is slightly elevated in the elderly as compared to the young, but this has not been shown to have any clinical significance.

Limited data suggest that the systemic clearance of hydrochlorothiazide is reduced in both healthy and hypertensive elderly subjects compared to young healthy volunteers.

Since the three components are equally well tolerated in younger and elderly patients, normal dose regimens are recommended *Renal impairment*

The pharmacokinetics of amlodipine are not significantly influenced by renal impairment. As expected for a compound where renal clearance accounts for only 30% of total plasma clearance, no correlation was seen between renal function and systemic exposure to valsartan.

Patients with mild to moderate renal impairment may therefore receive the usual initial dose

In the presence of renal impairment, mean peak plasma levels and AUC values of hydrochlorothiazide are increased and the urinary excretion rate is reduced. In patients with mild to moderate renal impairment, a 3-fold increase in hydrochlorothiazide AUC has been observed. In patients with severe renal impairment an 8-fold increase in AUC has been observed. Varstal plus is contraindicated in patients with severe renal impairment, anuria or undergoing dialysis

Hepatic impairment

Very limited clinical data are available regarding amlodipine administration in patients with hepatic impairment. Patients with hepatic impairment have decreased clearance of amlodipine with resulting increase of approximately 40–60% in AUC. On average, in patients with mild to moderate chronic liver disease, exposure (measured by AUC values) to valsartan is twice that found in healthy volunteers (matched by age, sex and weight). Due to the valsartan component, Varstal plus is contraindicated in patients with hepatic impairment.

Indications:

Treatment of essential hypertension as substitution therapy in adult patients whose blood pressure is adequately controlled on the combination of amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide (HCT), taken either as three single-component formulations or as a dual-component and a single-component formulation.

Posology and method of administration:

Posology:

The recommended dose of Varstal plus is one tablet per day, to be taken preferably in the morning.

Before switching to Varstal plus patients should be controlled on stable doses of the mono-components taken at the same time.

The dose of Varstal plus should be based on the doses of the individual components of the combination at the time of switching. The maximum recommended dose is Amlodipine Besylate USP equivalent to Amlodipine 10mg, Valsartan USP 320mg, Hydrochlorothiazide BP 25mg

Special populations

Renal impairment: Due to the hydrochlorothiazide component, Varstal plus is contraindicated for use in patients with anuria and in patients with severe renal impairment (glomerular filtration rate (GFR) <30 ml/min/1.73 m²)

No adjustment of the initial dose is required for patients with mild to moderate renal impairment

Hepatic impairment: Due to the valsartan component, Varstal plus is contraindicated in patients with severe hepatic impairment. In patients with mild to moderate hepatic impairment without cholestasis, the maximum recommended dose is 80 mg valsartan and therefore Varstal plus is not suitable in this group of patients. Amlodipine dose recommendations have not been established in patients with mild to moderate hepatic impairment. When switching eligible hypertensive patients with hepatic impairment to Varstal plus, the lowest available dose of the amlodipine component should be used.

Heart failure and coronary artery disease: There is limited experience with the use of Varstal plus, particularly at the maximum dose, in patients with heart failure and coronary artery disease. Caution is advised in patients with heart failure and coronary artery disease, particularly at the maximum dose of Varstal plus, 10mg / 320mg / 25mg.

Method of administration: To be taken orally, with or without food. Should be swallowed whole with some water, at the same time of the day and preferably in the morning.

Contraindications:

- Hypersensitivity to the active substances, to other sulphonamide derivatives, to dihydropyridine derivatives, or to any of the excipients
- Second and third trimesters of pregnancy
- Hepatic impairment, biliary cirrhosis or cholestasis.
- Severe renal impairment (GFR <30 ml/min/1.73 m²), anuria and patients undergoing dialysis.
- Concomitant use of Varstal plus with aliskiren-containing products in patients with diabetes
- Mellitus or renal impairment (GFR <60 ml/min/1.73 m²)
- Refractory hypokalaemia, hyponatraemia, hypercalcaemia, and symptomatic hyperuricaemia.
- Severe hypotension.
- Shock (including cardiogenic shock).
- Obstruction of the outflow tract of the left ventricle (e.g. hypertrophic obstructive cardiomyopathy and high grade aortic stenosis).
- Haemodynamically unstable heart failure after acute myocardial infarction.

Special warnings and precautions for use:

The safety and efficacy of amlodipine in hypertensive crisis have not been established.

Pregnancy: Angiotensin II Receptor Antagonists (AIIRAs) should not be initiated during pregnancy. Unless continued AIIRA therapy is considered essential, patients planning pregnancy should be changed to alternative antihypertensive treatments which have an established safety profile for use in pregnancy. When pregnancy is diagnosed, treatment with AIIRAs should be stopped immediately, and, if appropriate, alternative therapy should be started

Sodium- and / or volume-depleted patients: In sodium-depleted and / or volume-depleted patients, such as those receiving high doses of diuretics, symptomatic hypotension may occur after initiation of treatment with Varstal plus. Varstal plus should be used only after correction of any pre-existing sodium and / or volume depletion. If excessive hypotension occurs with Varstal plus, the patient should be placed in the supine position and, if necessary, given an intravenous infusion of normal saline.

Treatment can be continued once blood pressure has been stabilized.

Serum electrolyte changes: In the controlled trial of Varstal plus, the counteracting effects of valsartan 320mg and hydrochlorothiazide 25mg on serum potassium approximately balanced each other in many patients. In other patients, one or the other effect may be dominant. Periodic determinations of serum electrolytes to detect possible electrolyte imbalance should be performed at appropriate intervals.

Periodic determination of serum electrolytes, particularly potassium, should be performed at appropriate intervals to detect possible electrolyte imbalance, especially in patients with other risk factors such as impaired renal function, treatment with other medicinal products or history of prior electrolyte imbalances. Concomitant use with potassium supplements, potassium-sparing diuretics, salt substitutes containing potassium, or other medicinal products that may increase potassium levels (heparin, etc.) is not recommended. Monitoring of potassium should be undertaken as appropriate. Treatment with Varstal plus should only start after correction of hypokalaemia and any coexisting hypomagnesaemia. Thiazide diuretics can precipitate new onset hypokalaemia or exacerbate pre-existing hypokalaemia. Thiazide diuretics should be administered with caution in patients with conditions involving enhanced potassium loss, for example salt-losing nephropathies and pre-renal (cardiogenic) impairment of kidney function. If hypokalaemia develops during hydrochlorothiazide therapy, Varstal plus should be discontinued until stable correction of the potassium balance. Thiazide diuretics can precipitate new onset hyponatraemia and hypochloroeraemic alkalosis or exacerbate pre-existing hyponatraemia. Hyponatraemia, accompanied by neurological symptoms (nausea, progressive disorientation, apathy) has been observed. Treatment with hydrochlorothiazide should only be started after correction of pre-existing hyponatraemia. In case severe or rapid hyponatraemia develops during Varstal plus therapy, the treatment should be discontinued until normalisation of natraemia. All patients receiving thiazide diuretics should be periodically monitored for imbalances in electrolytes, particularly potassium, sodium and magnesium.

Renal impairment: Thiazide diuretics may precipitate azotaemia in patients with chronic kidney disease. When Varstal plus is used in patients with renal impairment periodic monitoring of serum electrolytes (including potassium), creatinine and uric acid serum levels is recommended. Varstal plus is contraindicated in patients with severe renal impairment, anuria or undergoing dialysis. No dose adjustment of Varstal plus is required for patients with mild to moderate renal impairment (GFR ≥30 ml/min/1.73 m²).

Renal artery stenosis: Varstal plus should be used with caution to treat hypertension in patients with unilateral or bilateral renal artery stenosis or stenosis to a solitary kidney since blood urea and serum creatinine may increase in such patients.

Kidney transplantation: To date there is no experience of the safe use of Varstal plus in patients who have had a recent kidney transplantation.

Hepatic impairment: Valsartan is mostly eliminated unchanged via the bile. The half-life of amlodipine is prolonged and AUC values are higher in patients with impaired liver function; dose recommendations have not been established.

In patients with mild to moderate hepatic impairment without cholestasis, the maximum recommended dose is 80 mg valsartan, and therefore, Varstal plus is not suitable in this group of patients

Angioedema, including swelling of the larynx and glottis, causing airway obstruction and/or swelling of the face, lips, pharynx, and/or tongue, has been reported in patients treated with valsartan. Some of these patients previously experienced angioedema with other medicinal products including ACE inhibitors. Varstal plus should be discontinued immediately in patients who develop angioedema and should not be re-administered.

Heart failure and coronary artery disease/post-myocardial infarction: As a consequence of the inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system, changes in renal function may be anticipated in susceptible individuals. In patients with severe heart failure who serenal function may depend on the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system, treatment with ACE inhibitors and angiotensin receptor antagonists has been associated with oliguria and/or progressive azotaemia and (rarely) with acute renal failure and/or death. Similar outcomes have been reported with valsartan. Calcium channel blockers, including amlodipine, should be used with caution in patients with congestive heart failure, as they may increase the risk of future cardiovascular events and mortality. Caution is advised in patients with heart failure and coronary artery disease, particularly at the maximum dose of Varstal plus, 10mg/320mg/25mg since available data in these patient populations is limited.

Aortic and mitral valve stenosis: As with all other vasodilators, special caution is indicated in patients with mitral stenosis or significant aortic stenosis that is not high grade.

Pregnancy: Angiotensin II Receptor Antagonists (AIIRAs) should not be initiated during pregnancy. Unless continued AIIRA therapy is considered essential, patients planning pregnancy should be changed to alternative antihypertensive treatments which have an established safety profile for use in pregnancy. When pregnancy is diagnosed, treatment with AIIRAs should be stopped immediately, and, if appropriate, alternative therapy should be started

Patients with primary hyperaldosteronism should not be treated with the angiotensin II antagonist valsartan as their renin-angiotensin system is not activated. Therefore, Varstal plus is not recommended in this population.

Systemic lupus erythematosus: Thiazide diuretics including hydrochlorothiazide have been reported to exacerbate or activate systemic lupus erythematosus.

Other metabolic disturbances: Thiazide diuretics including hydrochlorothiazide may alter glucose tolerance and raise serum levels of cholesterol, triglycerides and uric acid. In diabetic patients dosage adjustments of insulin or oral hypoglycaemic agents may be required.

Due to hydrochlorothiazide component, Varstal plus is contraindicated in symptomatic hyperuricaemia. Hydrochlorothiazide may raise the serum uric acid level due to reduced clearance of uric acid and may cause or exacerbate hyperuricaemia as well as precipitate gout in susceptible patients.

Thiazides reduce urinary calcium excretion and may cause intermittent and slight elevation of serum calcium in the absence of known disorders of calcium metabolism. Varstal plus is contraindicated in patients with hypercalcaemia and should only be used after correction of any pre-existing hypercalcaemia. Varstal plus should be discontinued if hypercalcaemia develops during treatment. Serum levels of calcium should be periodically monitored during treatment with thiazides. Marked hypercalcaemia may be evidence of hidden hyperparathyroidism. Thiazides should be discontinued before carrying out tests for parathyroid function.

Photosensitivity: Cases of photosensitivity reactions have been reported with thiazide diuretics. If photosensitivity reaction occurs during treatment with Varstal plus, it is recommended to stop the treatment. If a re-administration of the diuretic is deemed necessary, it is recommended to protect exposed areas to the sun or to artificial UVA.

Choroidal effusion, acute myopia and secondary acute angle-closure glaucoma Hydrochlorothiazide, a sulphonamide, has been associated with an idiosyncratic reaction resulting in choroidal effusion with visual field defect, acute transient myopia and acute angle-closure glaucoma. Symptoms include acute onset of decreased visual acuity or ocular pain and typically occur within hours to a week of treatment initiation. Untreated acute-angle closure glaucoma can lead to permanent vision loss. The primary treatment is to discontinue hydrochlorothiazide as rapidly as possible. Prompt medical or surgical treatment may need to be considered if the intraocular pressure remains uncontrolled. Risk factors for developing acute angle closure glaucoma may include a history of sulphonamide or penicillin allergy.

General: Caution should be exercised in patients who have shown prior hypersensitivity to other angiotensin II receptor antagonists. Hypersensitivity reactions to hydrochlorothiazide are more likely in patients with allergy and asthma.

Elderly (65 years and above): Caution, including more frequent monitoring of blood pressure, is recommended in elderly patients, particularly at the maximum dose of Varstal plus, 10 mg/320 mg/25 mg, since available data in this patient population are limited.

Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS): There is evidence that the concomitant use of ACE inhibitors, ARBs or aliskiren increases the risk of hypotension, hyperkalaemia and decreased renal function (including acute renal failure). Dual blockade of RAAS through the combined use of ACE inhibitors, ARBs or aliskiren is therefore not recommended. If dual blockade therapy is considered absolutely necessary, this should only occur under specialist supervision and subject to frequent close monitoring of renal function, electrolytes and blood pressure. ACE inhibitors and ARBs should not be used concomitantly in patients with diabetic nephropathy.

Non-melanoma skin cancer: An increased risk of non-melanoma skin cancer (NMSC) [basal cell carcinoma (BCC) and squamous cell carcinoma (SCC)] with increasing cumulative dose of hydrochlorothiazide exposure has been observed in two epidemiological studies based on the Danish National Cancer Registry. Photo-sensitizing actions of hydrochlorothiazide could act as a possible mechanism for NMSC. Patients taking hydrochlorothiazide should be informed of the risk of NMSC and advised to regularly check their skin for any new lesions and promptly report any suspicious skin lesions. Possible preventive measures such as limited exposure to sunlight and UV rays and, in case of exposure, adequate protection should be advised to the patients in order to minimize the risk of skin cancer. Suspicious skin lesions should be promptly examined potentially including histological examinations of biopsies. The use of hydrochlorothiazide may also need to be reconsidered in patients who have experienced previous NMSC.

Acute respiratory toxicity: Very rare severe cases of acute respiratory toxicity, including acute respiratory distress syndrome (ARDS), have been reported after taking hydrochlorothiazide. Pulmonary oedema typically develops within minutes to hours after hydrochlorothiazide intake. At the onset, symptoms include dyspnoea, fever, pulmonary deterioration and hypotension. If diagnosis of ARDS is suspected, Varstal plus should be withdrawn, and appropriate treatment given. Hydrochlorothiazide should not be administered to patients who previously experienced ARDS following hydrochlorothiazide intake.

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction:

- It is important to consider that Varstal plus may increase the hypotensive effect of other antihypertensive agents.
- Lithium: Reversible increases in serum lithium concentrations and toxicity have been reported during concomitant administration of lithium with ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists including valsartan or thiazides. Since renal clearance of lithium is reduced by thiazides, the risk of lithium toxicity may presumably be increased further with Varstal plus. Therefore careful monitoring of serum lithium concentrations is recommended during concomitant use.
- Potassium-sparing diuretics, potassium supplements, salt substitutes containing potassium and other substances that may increase potassium levels: If a medicinal product that affects potassium levels is considered necessary in combination with valsartan, frequent monitoring of potassium plasma levels is advised.
- Grapefruit or grapefruit juice: Administration of amlodipine with grapefruit or grapefruit juice is not recommended as bioavailability may be increased in some patients, resulting in increased blood pressure lowering effects.
- CYP3A4 inhibitors (i.e. ketoconazole, itraconazole, ritonavir: Concomitant use of amlodipine with strong or moderate CYP3A4 inhibitors (protease inhibitors, azole antifungals, macrolides like erythromycin or clarithromycin, verapamil diltiazem) may give rise to significant increase in amlodipine exposure. The clinical translation of these pharmacokinetic variations may be more pronounced in the elderly. Clinical monitoring and dose adjustment may thus be required.
- CYP3A4 inducers: Upon co-administration of known inducers of the CYP3A4, the plasma concentration of amlodipine may vary. Therefore, blood pressure should be monitored and dose regulation considered both during and after concomitant medication particularly with strong CYP3A4 inducers (e.g.CYP3A4 inducers (anticonvulsant agents [e.g. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidone], ritampicin, Hypericum perforatum [St. John’s wort]
- Simvastatin: Co-administration of multiple doses of 10 mg amlodipine with 80 mg simvastatin resulted in a 77% increase in

exposure to simvastatin compared to simvastatin alone. It is recommended to limit the dose of simvastatin to 20mg daily in patients on amlodipine.

- Dantrolene (infusion): Due to risk of hyperkalaemia, it is recommended that the co-administration of calcium channel blockers such as amlodipine be avoided inpatients susceptible to malignant hyperthermia and in the management of malignant hyperthermia.

- Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including selective cyclooxygenase-2 inhibitors (COX-2 inhibitors), acetylsalicylic acid (> 3 g/day), and nonselective NSAIDs: NSAIDs can attenuate the antihypertensive effect of both angiotensin II antagonists and hydrochlorothiazide when administered simultaneously. Furthermore, concomitant use of Varstal plus and NSAIDs may lead to worsening of renal function and an increase in serum potassium. Monitoring of renal function at the beginning of the treatment is recommended, as well as adequate hydration of the patient.

- Inhibitors of the uptake transporter (rifampicin, ciclosporin) or efflux transporter (ritonavir): Valsartan is a substrate of the hepatic uptake transporter OATP1B1 and of the hepatic efflux transporter MRP2. Co-administration of inhibitors of the uptake transporter (rifampicin, ciclosporin) or efflux transporter (ritonavir) may increase the systemic exposure to valsartan.

- Alcohol, barbiturates or narcotics: Concomitant administration of thiazide diuretics with substances that also have a blood pressure lowering effect (e.g. by reducing sympathetic central nervous system activity or direct vasodilation) may potentiate orthostatic hypotension.

- Amantadine: Thiazides, including hydrochlorothiazide, may increase the risk of adverse reactions caused by amantadine.

- Anticholinergic agents and other medicinal products affecting gastric motility: The bioavailability of thiazide-type diuretics may be increased by anticholinergic agents (e.g. atropine, biperiden), apparently due to a decrease in gastrointestinal motility and the stomach emptying rate. Conversely, it is anticipated that prokinetic substances such as cisapride may decrease the bioavailability of thiazide-type diuretics.

- Antidiabetic agents (e.g. insulin and oral antidiabetic agents): Thiazides may alter glucose tolerance. Dose adjustment of the antidiabetic medicinal product may be necessary. Metformin should be used with caution because of the risk of lactic acidosis induced by possible functional renal failure linked to hydrochlorothiazide.

- Beta blockers and diazoxide: Concomitant use of thiazide diuretics, including hydrochlorothiazide, with beta blockers may increase the risk of hyperglycaemia. Thiazide diuretics, including hydrochlorothiazide, may enhance the hyperglycaemic effect of diazoxide.

- Ciclosporin: Concomitant treatment with ciclosporin may increase the risk of hyperuricaemia and gout-type complications.

- Cytotoxic agents: Thiazides, including hydrochlorothiazide, may reduce the renal excretion of cytotoxic agents (e.g. cyclophosphamide, methotrexate) and potentiate their myelosuppressive effects.

- Digitalis glycosides: Thiazide-induced hypokalaemia or hypomagnesaemia may occur as undesirable effects, favouring the onset of digitalis-induced cardiac arrhythmias.

- Iodine contrasting agents: In case of diuretic-induced dehydration, there is an increased risk of acute renal failure, especially with high doses of iodine products. Patients should be re-hydrated before the administration.

- Ion exchange resins: Absorption of thiazide diuretics, including hydrochlorothiazide, is decreased by cholestyramine or colestipol. This could result in sub-therapeutic effects of thiazide diuretics. However, staggering the dosage of hydrochlorothiazide and resin such thathydrochlorothiazide is administered at least 4 hours before or 4-6 hours after the administration of resins would potentially minimise the interaction.

- Medicinal products affecting serum potassium level: The hypokalaemic effect of hydrochlorothiazide may be increased by concomitant administration of kaliuretic diuretics, corticosteroids, laxatives, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), amphoteric, carbenoxolone, penicillin G and salicylic acid derivatives or antiarrhythmics. If these medicinal products are to be prescribed with the amlodipine /valsartan/hydrochlorothiazide combination, monitoring of potassium plasma levels is advised.

- Medicinal products affecting serum sodium level: The hyponatraemic effect of diuretics may be intensified by concomitant administration of medicinal products such as antidepressants, antipsychotics, antiepileptics, etc.

- Caution is indicated in long-term administration of these medicinal products.

- Medicinal products that could induce torsades de pointes: Due to the risk of hypokalaemia, hydrochlorothiazide should be administered with caution when associated with medicinal products that could induce torsades de pointes, in particular Class Ia and Class II antiarrhythmics and some anti psychotics

- Medicinal products used in the treatment of gout (probenecid, sulfipyrazone and allopurinol): Dose adjustment of uricosuric medicinal products may be necessary as hydrochlorothiazide may raise the level of serum uric acid. Increase of dose of probenecid or sulfipyrazone may be necessary. Co-administration of thiazide diuretics, including hydrochlorothiazide, may increase the incidence of hypersensitivity reactions to allopurinol.

- Methylopa: There have been isolated reports of haemolytic anaemia occurring with concomitant use of hydrochlorothiazide and methylopa.

- Non-depolarising skeletal muscle relaxants (e.g. tubocurarine): Thiazides, including hydrochlorothiazide, potentiate the action of curare derivatives.

- Other anti-hypertensive medicinal products: Thiazides potentiate the antihypertensive action of other antihypertensive drugs (e.g. guanethidine, methylopa, beta-blockers, vasodilators, calcium channel blockers, ACE inhibitors, ARBs and Direct Renin Inhibitors [DRIs]).

- Pressor amines (e.g. noradrenaline, adrenaline): Hydrochlorothiazide may reduce the response to pressor amines such as noradrenaline. The clinical significance of this effect

Varstal Plus

Comprimé d'amlodipine 5mg, de valsartan 160mg et d'hydrochlorothiazide 12.5mg

Comprimé d'amlodipine 10mg, de valsartan 160mg et d'hydrochlorothiazide 12.5mg

Composition quantitative

Varstal 5-Plus : Chaque comprimé pelliculé contient : bésyate d’Amlodipine USP équivalent à l’Amlodipine 5 mg, Valsartan USP 160 mg, de l’hydrochlorothiazide BP 12,5 mg

Varstal 10-Plus : Chaque comprimé pelliculé contient : bésylate d’Amlodipine USP équivalent à l’Amlodipine 10 mg, Valsartan USP 160 mg, de l’hydrochlorothiazide BP 12,5 mg

Forme pharmaceutique : Comprimé pelliculé.

Varstal 5-Plus : Comprimé pelliculé blanc, biconvexe, de forme ovale, uni sur les deux faces.

Varstal 10-Plus : Comprimé pelliculé jaune pâle, biconvexe, de forme ovale, uni des deux côtés.

Pharmacologie :

Classe pharmacothérapeutique : Agents agissant sur le système rénine-angiotensine, antagonistes de l’angiotensine II, autres associations, code ATC : C09DX01.

Mécanisme d’action de Varstal plus associe trois composés antihypertenseurs dotés de mécanismes complémentaires pour contrôler la pression artérielle chez les patients souffrant d’hypertension essentielle: l’amlodipine appartient à la classe des antagonistes calciques, le valsartan à la classe des médicaments antagonistes de l’angiotensine II et l’hydrochlorothiazide appartient à la classe des diurétiques thiazidiques. . La combinaison de ces substances a un effet antihypertenseur additif.

Amlodipine: Le composant amlodipine inhibe l’entrée transmembranaire des ions calcium dans les muscles lisses cardiaques et vasculaires. Le mécanisme de l’action antihypertensive de l’amlodipine est dû à un effet relaxant direct sur le muscle lisse vasculaire, provoquant des réductions de la résistance vasculaire périphérique et de la pression artérielle. Les données expérimentales suggèrent que l’amlodipine se lie à la fois aux sites de liaison dihydropyridine et non dihydropyridine. Les processus contractiles du muscle cardiaque et du muscle lisse vasculaire dépendent du mouvement des ions calcium extracellulaires dans ces cellules par des canaux ioniques spécifiques. Après l’administration de doses thérapeutiques à des patients hypertendus, l’amlodipine produit une vasodilatation, entraînant une réduction de la tension artérielle en décubitus et en position debout. Ces diminutions de la pression artérielle ne s’accompagnent pas d’un changement significatif de la fréquence cardiaque ou des taux plasmatiques de catécholamines avec une administration chronique. Les concentrations plasmatiques sont corrélées à l’effet chez les patients jeunes et âgés. Chez les patients hypertendus ayant une fonction rénale normale, les doses thérapeutiques d’amlodipine ont entraîné une diminution de la résistance vasculaire rénale et une augmentation du taux de filtration glomérulaire et du débit plasmatique rénal effectif, sans modification de la fraction de filtration ni de la protéinurie. Comme avec les autres inhibiteurs calciques, les mesures hémodynamiques de la fonction cardiaque au repos et pendant l’exercice (ou la stimulation) chez les patients ayant une fonction ventriculaire normale traités par l’amlodipine ont généralement démontré une légère augmentation de l’indice cardiaque sans influence significative représente le rapport de la variation de pression dans la cavité ventriculaire pendant la période de contraction isovolémique (dP/dt) ou sur la pression ou le volume télédiastolique ventriculaire gauche. Dans les études hémodynamiques, l’amlodipine n’a pas été associée à un effet inotrope négatif lorsqu’elle est administrée dans la gamme de doses thérapeutiques à des animaux intacts et à l’homme, même lorsqu’elle est co-administrée avec des bêta-bloquants à l’homme.

Valsartan : Le valsartan est un antagoniste des récepteurs de l’angiotensine II actif, puissant et spécifique par voie orale. Il agit sélectivement sur le sous-type de récepteur AT1, qui est responsable des actions connues de l’angiotensine II. L’augmentation des taux plasmatiques d’angiotensine II suite au blocage des récepteurs AT1 par le valsartan peut stimuler le sous-type de récepteur AT2 non bloqué, ce qui semble contrebalancer l’effet du récepteur AT1. Le valsartan ne présente aucune activité agoniste partielle au niveau du récepteur AT1 et à une affinité bien supérieure (environ 20 000 fois) pour le récepteur AT1 que pour le récepteur AT2. Le valsartan n’inhibe pas les inhibiteurs de l’enzyme de conversion de l’angiotensine (ECA), également connus sous le nom de kininase II, qui convertit l’angiotensine I en angiotensine II et dégrade la bradykinine. Comme il n’y a aucun effet sur l’ECA et aucune potentialisation de la bradykinine ou de la substance P il est peu probable que les antagonistes de l’angiotensine II soient associés à la toux. Dans les essais cliniques où le valsartan a été comparé à un inhibiteur de l’ECA, l’incidence de la toux sèche était significativement (p < 0,05) plus faible chez les patients traités par le valsartan que chez ceux traités par un inhibiteur de l’ECA (2,6 % contre 7,9 %, respectivement). Dans un essai clinique portant sur des patients ayant des antécédents de toux sèche pendant un traitement par un inhibiteur de l’ECA, 19,5 % des sujets de l’essai recevant du valsartan et 19,0 % de ceux recevant un diurétique thiazidique ont présenté une toux, contre 68,5 % de ceux traités par un inhibiteur de l’ECA (p < 0,05). Le valsartan ne se lie pas ou ne bloque pas d’autres récepteurs hormonaux ou canaux ioniques connus pour être importants dans la régulation cardiovasculaire. L’administration de valsartan à des patients hypertendus entraîne une baisse de la pression artérielle sans affecter le pouls. Chez la plupart des patients, après l’administration d’une dose orale unique, le débit de l’activité antihypertensive se produit dans les 2 heures et la chute maximale de la pression artérielle est atteinte dans les 4 à 6 heures.

L’effet antihypertenseur persiste plus de 24 heures après l’administration. Lors d’administrations répétées, la réduction maximale de la pression artérielle avec n’importe quelle dose est généralement atteinte en 2 à 4 semaines et se maintient pendant un traitement à long terme. L’arrêt brutal du valsartan n’a pas été associé à une hypertension de rebond ou à d’autres événements cliniques indésirables.

Hydrochlorothiazide : Le site d’action des diurétiques thiazidiques se situe principalement dans le tubule contourné distal rénal. Il a été démontré qu’il existe un récepteur de haute affinité dans le cortex rénal en tant que site de liaison principal pour l’action diurétique thiazidique et l’inhibition du transport du chlorure de sodium (NaCl) dans le tubule contourné distal. Le mode d’action des thiazides passe par l’inhibition du symporteur Na+Cl- peut-être par compétition pour le site Cl-, affectant ainsi les mécanismes de réabsorption électrolytique augmentant directement l’excrétion de sodium et de chlorure dans une mesure à peu près égale, et indirectement, par cette action diurétique, réduction du volume plasmatique, avec pour conséquence une augmentation de l’activité rénale et, en particulier, de la sécrétion d’aldostérone et de la perte de potassium urinaire, ainsi qu’une diminution du potassium sérique.

Pharmacocinétique :

L’amlodipine, le valsartan et l’hydrochlorothiazide présentent une pharmacocinétique linéaire.

Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

Après administration orale de Varstal Plus chez des adultes normaux et sains, les concentrations plasmatiques maximales d’amlodipine, de valsartan et d’hydrochlorothiazide sont atteintes respectivement en 6 à 8 heures, 3 heures et 2 heures. Le taux et le degré d’absorption de l’amlodipine, du valsartan et de l’hydrochlorothiazide

Varstal plus sont les mêmes que lorsqu’ils sont administrés sous forme posologique individuelle.

Amlodipine

Absorption : Après administration orale de doses thérapeutiques d’amlodipine seule, les concentrations plasmatiques maximales d’amlodipine sont atteintes en 6 à 12 heures. La biodisponibilité absolue a été calculée entre 64 % et 80 %. La biodisponibilité de l’amlodipine n’est pas affectée par l’ingestion d’aliments.

Distribution : Le volume de distribution est d’environ 21 L/kg. Des études in vitro avec l’amlodipine ont montré qu’environ 97,5 % du médicament en circulation est lié aux protéines plasmatiques.

Biotransformation : L’amlodipine est largement (environ 90 %) métabolisée dans la foie en métabolites inactifs.

Élimination : L’élimination plasmatique de l’amlodipine est biphasique, avec une demi-vie d’élimination terminale d’environ 30 à 50 heures. Les concentrations plasmatiques à l’état d’équilibre sont atteintes après une administration continue pendant 7 à 8 jours. Dix pour cent de l’amlodipine originale et 60 % des métabolites de l’amlodipine sont excrétés dans l’urine.

Valsartan

Absorption : Après administration orale de valsartan seul, les concentrations plasmatiques maximales de valsartan sont atteintes en 2 à 4 heures. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 %. La nourriture diminue l’exposition (mesurée par l’aire sous la courbe (ASC)) au valsartan d’environ 40 % et la concentration plasmatique maximale (Cmax) d’environ 50 %, bien qu’à partir d’environ 8 h après l’administration, les concentrations plasmatiques de valsartan soient similaires pour les groupes nourris et à jeun. Cette diminution de l’AUC ne s’accompagne cependant pas d’une diminution cliniquement significative de l’effet thérapeutique, et le valsartan peut donc être administré avec ou sans aliments.

Distribution : Le volume de distribution à l’état d’équilibre du valsartan après administration intraveineuse est d’environ 17 litres, ce qui indique que le valsartan ne se distribue pas abondamment dans les tissus. Le valsartan est fortement lié aux protéines sériques (94-97 %), principalement à l’albumine sérique.

Biotransformation : Le valsartan n’est pas transformé dans une large mesure puisque seulement environ 20 % de la dose est récupérée sous forme de métabolites. Un métabolite hydroxy a été identifié dans le plasma à de faibles concentrations (moins de 10 % de l’ASC du valsartan). Ce métabolite est pharmacologiquement inactif.

Élimination : Le valsartan présente une cinétique de décroissance multi-exponentielle (t1/2α < 1 h et t1/β environ 9 h). Le valsartan est principalement éliminé dans les fèces (environ 83 % de la dose) et les urines (environ 13 % de la dose), principalement sous forme inchangée.

Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique du valsartan est d’environ 2 l/h et sa clairance rénale est de 0,62 l/h (environ 30 % de la clairance totale).

La demi-vie du valsartan est de 6 heures.

Hydrochlorothiazide

Absorption : L’absorption de l’hydrochlorothiazide, après une prise orale, est rapide (Tmax environ 2 heures). L’augmentation de l’ASC moyenne est linéaire et proportionnelle à la dose dans l’intervalle thérapeutique. L’effet de la nourriture sur l’absorption de l’hydrochlorothiazide, le cas échéant, a peu de signification clinique. La biodisponibilité absolue de l’hydrochlorothiazide est de 70 % après administration orale.

Distribution : Le volume de distribution apparent est de 4 à 8 l/kg. L’hydrochlorothiazide circulant est lié aux protéines sériques (40 à 70 %), principalement l’albumine sérique. L’hydrochlorothiazide s’accumule également dans les érythrocytes à environ 3 fois la concentration plasmatique.

Biotransformation : L’hydrochlorothiazide est éliminé principalement sous forme inchangée.

Élimination : L’hydrochlorothiazide est éliminé du plasma avec une demi-vie moyenne de 6 à 15 heures dans la phase d’élimination terminale.

Il n’y a aucun changement dans la cinétique de l’hydrochlorothiazide lors d’administrations répétées et l’accumulation est minime lorsqu’il est administré une fois par jour. Plus de 95 % de la dose absorbée est excrétée sous forme inchangée dans l’urine. La clairance rénale est composée d’une filtration passive et d’une sécrétion active dans le tubule rénal.

Populations particulières

Patients pédiatriques (âge inférieur à 18 ans) : Aucune donnée pharmacocinétique n’est disponible dans la population pédiatrique. Persones âgées (65 ans ou plus) : le temps nécessaire pour atteindre le pic de concentration plasmatique d’amlodipine est similaire chez les patients jeunes et âgés. Chez les patients âgés, la clairance de l’amlodipine a tendance à diminuer, entraînant une augmentation de l’aire sous la courbe (ASC) et de la demi-vie d’élimination. L’ASC systémique moyenne du valsartan est plus élevée de 70 % chez les personnes âgées que chez les jeunes, par conséquent, la prudence est requise lors de l’augmentation de la posologie. L’exposition systémique au valsartan est légèrement plus élevée chez les personnes âgées par rapport aux jeunes, mais cela n’a pas été démontré comme ayant une signification clinique.

Des données limitées suggèrent que la clairance systémique de l’hydrochlorothiazide est réduite chez les sujets âgés sains et hypertendus par rapport aux jeunes volontaires sains.

Étant donné que les trois composants sont également bien tolérés chez les patients jeunes et âgés, des schémas posologiques normaux sont recommandés.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l’amlodipine n’est pas significativement influencée par l’insuffisance rénale. Comme attendu pour un composé dont la clairance rénale ne représente que 30 % de la clairance plasmatique totale, aucune corrélation n’a été observée entre la fonction rénale et l’exposition systémique au valsartan.

Les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée peuvent donc recevoir la dose initiale habituelle

En présence d’insuffisance rénale, les concentrations plasmatiques maximales moyennes et les valeurs d’ASC de l’hydrochlorothiazide sont augmentées et le taux d’excrétion urinaire est réduit. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une augmentation de 3 fois de l’ASC de l’hydrochlorothiazide a été observée. Chez les patients atteints de graves insuffisance rénale, une augmentation de 8 fois de l’ASC a été observée. Varstal plus est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, une anurie ou sous dialyse

Insuffisance hépatique

Des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l’administration d’amlodipine chez les patients insuffisants hépatiques. Les patients atteints d’insuffisance hépatique ont une clairance réduite de l’amlodipine avec une augmentation résultante d’environ 40 à 60 % de l’ASC. En moyenne, chez les patients atteints d’une maladie hépatique chronique légère à modérée, l’exposition (mesurée par les valeurs de l’ASC) au valsartan est le double de celle observée chez les volontaires sains (appariement selon l’âge, le sexe et le poids). En raison du composant valsartan, Varstal plus est contre-indiqué chez les patients insuffisants hépatiques.

Les indications :

Traitement de l’hypertension artérielle essentielle en traitement de substitution chez les patients adultes dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l’association d’amlodipine, de valsartan et d’hydrochlorothiazide (HCT), pris soit sous forme de trois formulations monocomposant, soit sous forme de formulation bicomposant et monocomposant.

Posologie et mode d’administration :

Posologie :

La dose recommandée de Varstal plus est d’un comprimé par jour, à prendre de préférence le matin.

Avant de passer à Varstal plus, les patients doivent être contrôlés par des doses stables des composants mono pris en même temps. La dose de Varstal plus doit être basée sur les doses des composants individuels de l’association au moment du changement.

La dose maximale recommandée est Amlodipine Bésylate USP équivalent à Amlodipine 10mg, Valsartan USP 320mg, Hydrochlorothiazide BP 25 mg

Populations particulières

Insuffisance rénale : En raison de la présence d’hydrochlorothiazide, Varstal plus est contre-indiqué chez les patients souffrant d’anurie et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml/min/1,73 m2)

Aucun ajustement de la dose initiale n’est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée

Insuffisance hépatique :

En raison du composant valsartan, Varstal plus/Varstal isplus est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose maximale recommandée est de 80 mg de valsartan et, par conséquent, Varstal plus/Varstal isplus n’est pas adapté à ce groupe de patients. Les recommandations posologiques d’amlodipine n’ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Lors du

passage de patients hypertendus éligibles présentant une insuffisance hépatique à Varstal plus, plus, la dose la plus faible disponible du composant amlodipine doit être utilisée.

Insuffisance cardiaque et coronaropathie :

L’expérience de l’utilisation de Varstal plus, plus, en particulier à la dose maximale, chez les patients souffrant d’insuffisance cardiaque et de maladie coronarienne est limitée. La prudence est recommandée chez les patients souffrant d’insuffisance cardiaque et de maladie coronarienne, en particulier à la dose maximale de Varstal plus/Varstal plus, 10 mg/320 mg/25 mg.

Mode d’administration : Voie orale.

A prendre par voie orale, avec ou sans nourriture. A avaler entier avec un peu d’eau, au même moment de la journée et de préférence le matin.

Contre-indications :

- Hypersensibilité aux substances actives, aux autres dérivés de sulfamides, aux dérivés de dihydropyridine ou à l’un des excipients
- Deuxième et troisième trimestres de grossesse
- Insuffisance hépatique, cirrhose biliaire ou cholestase.
- Insuffisance rénale sévère (DFG <30 ml/min/1,73 m2), anurie et patients dialysés.
- Utilisation concomitante de Varstal plus avec des produits contenant de l’aliskirène chez les patients diabétiques
- méllitus ou insuffisance rénale (DFG <60 ml/min/1,73 m2)
- Hypokaliémie réfractaire, hyponatrémie, hypercalcémie et hyperuricémie symptomatique.
- Hypotension sévère.
- Choc (y compris choc cardiogénique).
- Obstruction de la voie d’éjection du ventricule gauche (par exemple, cardiomyopathie obstructive hypertrophique et sténose aortique de haut grade).
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde.

Mises en garde spéciales et précautions d’emploi :

La sécurité et l’efficacité de l’amlodipine dans les crises hypertensives n’ont pas été établies.

Grossesse : les antagonistes des récepteurs de l’angiotensine II (ARAI) ne doivent pas être instaurés pendant la grossesse. À moins que la poursuite du traitement par AIIIRA ne soit considérée comme essentielle, les patients prévoyant une grossesse doivent être remplacés par des traitements antihypertenseurs alternatifs ayant un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse. Lorsqu’une grossesse est diagnostiquée, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, le cas échéant, un traitement alternatif doit être instauré.

Patients déplorés en sodium et/ou en volume : Chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou une déplétion volumique, tels que ceux recevant de fortes doses de diurétiques, une hypotension symptomatique peut survenir après le début du traitement par Varstal plus. Varstal plus ne doit être utilisé qu’après correction de toute déplétion sodée et/ou volumique préexistante.

En cas d’hypotension excessive avec Varstal plus, plus, le patient doit être placé en décubitus dorsal et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse de solution saline normale. Le traitement peut être poursuivi une fois la pression artérielle stabilisée.

Modifications des électrolytes sériques :

Dans l’essai contrôlé de Varstal plus, plus, les effets contraires du valsartan 320 mg et de l’hydrochlorothiazide 25 mg sur le potassium sérique se sont à peu près équilibrés chez de nombreux patients. Chez d’autres patients, l’un ou l’autre effet peut être dominant. Des déterminations périodiques des électrolytes sériques pour détecter un éventuel déséquilibre électrolytique doivent être effectuées à des intervalles appropriés.

Une détermination périodique des électrolytes sériques, en particulier du potassium, doit être effectuée à des intervalles appropriés pour détecter un éventuel déséquilibre électrolytique, en particulier chez les patients présentant d’autres facteurs de risque tels qu’une fonction rénale altérée, un traitement avec d’autres médicaments ou des antécédents de déséquilibres électrolytiques antérieurs. L’utilisation concomitante avec des suppléments de potassium, des diurétiques épargneurs de potassium, des substituts de sel contenant du potassium ou d’autres médicaments susceptibles d’augmenter le taux de potassium (héparine, etc.) n’est pas recommandé. La surveillance du potassium doit être entreprise selon les besoins.

Le traitement par Varstal plus ne doit débuter qu’après correction de l’hypokaliémie et de toute hypomagnésémie coexistante. Les diurétiques thiazidiques peuvent précipiter l’apparition d’une nouvelle hypokaliémie ou exacerber une hypokaliémie préexistante. Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec prudence chez les patients présentant des affections impliquant une perte accrue de potassium, par exemple des néphropathies à perte de sel et une insuffisance prérenale (cardiogénique) de la fonction rénale. Si une hypokaliémie se développe au cours d’un traitement par hydrochlorothiazide, Varstal plus doit être interrompu jusqu’à correction stable du bilan potassique. Les diurétiques thiazidiques peuvent précipiter l’apparition d’une nouvelle hyponatrémie et d’une alcalose hypochlorémique ou exacerber une hyponatrémie préexistante. Une hyponatrémie, accompagnée de symptômes neurologiques (nausées, désorientation progressive, apathie) a été observée. Le traitement par hydrochlorothiazide ne doit être instauré qu’après correction d’une hyponatrémie préexistante. En cas d’apparition d’une hyponatrémie sévère ou rapide pendant le traitement par Varstal plus, le traitement doit être interrompu jusqu’à normalisation de la natrémie.

Tous les patients recevant des diurétiques thiazidiques doivent être surveillés périodiquement pour détecter des déséquilibres électrolytiques, en particulier le potassium, le sodium et le magnésium.

Insuffisance rénale : les diurétiques thiazidiques peuvent précipiter l’azotémie chez les patients atteints d’insuffisance rénale chronique. Lorsque Varstal plus est utilisé chez des patients insuffisants rénaux, une surveillance périodique des électrolytes sériques (y compris le potassium), des taux sériques de créatinine et d’acide urique est recommandée.

Varstal plus est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, une anurie ou sous dialyse.

Aucun ajustement posologique de Varstal plus n’est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DFG ≥ 30 ml/min/1,73 m2).

Sténose de l’artère rénale : Varstal plus doit être utilisé avec prudence pour traiter l’hypertension chez les patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l’artère rénale ou une sténose d’un rein unique car l’urée sanguine et la créatinine sérique peuvent augmenter chez ces patients.

Transplantation rénale : à ce jour, il n’existe aucune expérience de l’utilisation sûre de Varstal plus chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

Insuffisance hépatique : le valsartan est principalement éliminé sous forme inchangée par la bile. La demi-vie de l’amlodipine est prolongée et les valeurs de l’ASC sont plus élevées chez les patients présentant une insuffisance hépatique ; les recommandations posologiques n’ont pas été établies.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose maximale recommandée est de 80 mg de valsartan et, par conséquent, Varstal plus isplus ne convient pas à ce groupe de patients.

Un œdème de Quincke, incluant un gonflement du larynx et de la glotte, provoquant une obstruction des voies respiratoires et/ou un gonflement du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue, a été rapporté chez des patients traités par valsartan. Certains de ces patients ont déjà présenté un angioedème avec d’autres médicaments, y compris l’ECA Inhibiteurs. Varstal plus doit être arrêté immédiatement chez les patients qui développent un œdème de Quincke et ne doit pas être ré-administré.

Insuffisance cardiaque et maladie coronarienne/post-infarctus du myocarde : En raison de l’inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, des modifications de la fonction rénale peuvent être anticipées chez les personnes sensibles. Chez les patients atteints d’insuffisance cardiaque sévère dont la fonction sérinale peut dépendre de l’activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le traitement par les inhibiteurs de l’ECA et les antagonistes des récepteurs de l’angiotensine a été associé à une algurie et/ou à une azotémie progressive et (rarement) à une insuffisance rénale aigüe et/ou la mort. Des résultats similaires ont été rapportés avec le valsartan. Les inhibiteurs calciques, y compris l’amlodipine, doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d’insuffisance cardiaque congestive, car ils peuvent augmenter le risque d’événements cardiovasculaires futurs et de mortalité. La prudence est recommandée chez les patients souffrant d’insuffisance cardiaque et de maladie coronarienne, en particulier à la dose maximale de Varstal plus, 10 mg/320 mg/25 mg, car les données disponibles dans ces populations de patients sont limitées.

Sténose des valves aortique et mitrale : comme avec tous les autres vasodilatateurs, une prudence particulière est indiquée chez les patients présentant un rétrécissement mitral ou une sténose aortique importante qui n’est pas de haut grade.

Grossesse : les antagonistes des récepteurs de l’angiotensine II (ARAI) ne doivent pas être instaurés pendant la grossesse. À moins que la poursuite du traitement par AIIIRA ne soit considérée comme essentielle, les patients prévoyant une grossesse doivent être remplacés par des traitements antihypertenseurs alternatifs ayant un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse. Lorsqu’une grossesse est diagnostiquée, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, le cas échéant, un traitement alternatif doit être instauré.

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne doivent pas être traités par le valsartan, un antagoniste de l’angiotensine II, car leur système rénine-angiotensine n’est pas activé. Par conséquent, Varstal plus n’est pas recommandé dans cette population.

Lupus érythémateux disséminé : Il a été rapporté que les diurétiques thiazidiques, y compris l’hydrochlorothiazide, exacerbent ou accentuent le lupus érythémateux disséminé.

Autres troubles métaboliques :

Les diurétiques thiazidiques, y compris l’hydrochlorothiazide, peuvent altérer la tolérance au glucose et augmenter les taux sériques de cholestérol, de triglycérides et d’acide urique. Chez les patients diabétiques, des ajustements posologiques de l’insuline ou des hypoglycémiants oraux peuvent être nécessaires.

En raison de la présence d’hydrochlorothiazide, Varstal plus est contre-indiqué dans l’hyperuricémie symptomatique. L’hydrochlorothiazide peut augmenter le taux sérique d’acide urique en raison d’une clairance réduite de l’acide urique et peut provoquer ou exacerber une hyperuricémie ainsi qu’une précipitation de la goutte chez les patients sensibles.

Les thiazides réduisent l’excrétion urinaire de calcium et peuvent provoquer une élévation intermittente et légère de la calcémie en l’absence de troubles connus du métabolisme du calcium. Varstal plus est contre-indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie et ne doit être utilisé qu’après correction d’une éventuelle hypercalcémie préexistante. Varstal plus doit être arrêté si une hypercalcémie se développe pendant le traitement. Les taux sériques de calcium doivent être surveillés périodiquement pendant le traitement par les thiazidiques. Une hypercalcémie marquée peut être la preuve d’une hyperparathyroïde cachée. Les thiazides doivent être arrêtés avant de réaliser des tests de la fonction parathyroïdienne. Les taux sériques de calcium doivent être surveillés périodiquement pendant le traitement par les thiazidiques. Une hypercalcémie marquée peut être la preuve d’une hyperparathyroïde cachée. Les thiazides doivent être arrêtés avant de réaliser des tests de la fonction parathyroïdienne. Les thiazides doivent être arrêtés avant de réaliser des tests de la fonction parathyroïdienne.

Photosensibilité : Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec des diurétiques thiazidiques. Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement par Varstal plus, il est recommandé d’arrêter le traitement. Si une ré-administration du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Epanchement choroidien, myopie aigüe et glaucome aigüe secondaire à angle fermé L’hydrochlorothiazide, un sulfamide, a été associé à une réaction idiosyncrasique entraînant un épanchement choroidien avec anomalie du champ visuel, une myopie aigüe transitoire et un glaucome aigüe à angle fermé. Les symptômes comprennent l’apparition aigüe d’une diminution de l’acuité visuelle ou de douleurs oculaires et surviennent généralement dans les heures à une semaine suivant le début du traitement. Un glaucome à angle fermé non traité peut entraîner une perte de vision permanente. Le traitement principal consiste à arrêter l’hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical peut devoir être envisagé si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de développer un glaucome aigüe à angle fermé peuvent inclure des antécédents d’allergie aux sulfamides ou à la pénicilline. Généralités : La prudence s’impose chez les patients ayant déjà présenté une hypersensibilité à d’autres antagonistes des récepteurs de l’angiotensine II. Les réactions d’hypersensibilité à l’hydrochlorothiazide sont plus probables chez les patients allergiques et asthmatiques. Personnes âgées (65 ans et plus) : la prudence, y compris une surveillance plus fréquente de la pression artérielle, est recommandée chez les patients âgés, en particulier à la dose maximale de Varstal plus, 10 mg/320 mg/25 mg, car les données disponibles dans cette population de patients sont limité.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) : il existe des preuves que l’utilisation concomitante d’inhibiteurs de l’ECA, d’ARA ou d’aliskirène augmente le risque d’hypotension, d’hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris l’insuffisance rénale aigüe). Le double blocage du SRAA par l’utilisation combinée d’inhibiteurs de l’ECA, d’ARA ou d’aliskirène n’est donc pas recommandé. Si la thérapie par double blocage est considérée comme absolument nécessaire, elle ne doit avoir lieu que sous la surveillance d’un spécialiste et sous réserve d’une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la pression artérielle. Les inhibiteurs de l’ECA et les ARA ne doivent pas être utilisés simultanément chez les patients atteints de néphropathie diabétique. Cancer de la peau autre que le mélanome : Un risque accru de cancer de la peau autre que le mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CBC) et carcinome épidermoïde (CSC)] avec une dose cumulative croissante d’exposition à l’hydrochlorothiazide a été observé dans deux études épidémiologiques basées sur le Registre national danois du cancer. Les actions photo-sensibilisantes de l’hydrochlorothiazide pourraient agir comme un mécanisme possible pour le NMSC. Les patients prenant de l’hydrochlorothiazide doivent être informés du risque de CPNM et conseillés de vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et de signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. D’éventuelles mesures préventives telles qu’une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d’exposition, une protection adéquate doivent être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être rapidement examinées, y compris éventuellement des examens histologiques de biopsies. L’utilisation de l’hydrochlorothiazide peut également devoir être reconsidérée chez les patients qui ont déjà présenté un CPNM.

Toxicité respiratoire aigüe : De très rares cas graves de