

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Co-Valsartan Sandoz 80 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
Co-Valsartan Sandoz 160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
Co-Valsartan Sandoz 160 mg/25 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 80 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide  
Chaque comprimé contient 160 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide  
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.

*Co-Valsartan Sandoz 80 mg/12,5 mg comprimés pelliculés*

Comprimé pelliculé orange pâle, ovoïde, à faces légèrement convexes, portant les mentions "HGH" sur une face et "CG" sur l'autre face.

*Co-Valsartan Sandoz 160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés*

Comprimé pelliculé rouge foncé, ovoïde, à faces légèrement convexes, portant les mentions "HHH" sur une face et "CG" sur l'autre face.

*Co-Valsartan Sandoz 160 mg/25 mg comprimés pelliculés*

Comprimé pelliculé brun orangé, ovoïde, à faces légèrement convexes, portant les mentions "HXH" sur une face et "NVR" sur l'autre face.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension essentielle chez l'adulte.

L'association à dose fixe Co-Valsartan Sandoz est indiquée chez les patients dont la tension artérielle n'est pas contrôlée de manière adéquate avec le valsartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

La dose recommandée de valsartan/hydrochlorothiazide X mg / Y mg est d'un comprimé pelliculé une fois par jour. Une titration de la dose avec les composants individuels est recommandée. Dans chaque cas, une titration à la hausse des composants individuels jusqu'à la dose suivante doit être surveillée afin de réduire le risque d'hypotension et d'autres événements indésirables.

Lorsque cela s'avère cliniquement approprié, un passage direct de la monothérapie à la combinaison fixe peut être envisagé chez les patients dont la tension artérielle n'est pas adéquatement contrôlée avec une monothérapie par valsartan ou hydrochlorothiazide, pour autant que l'on respecte la séquence recommandée de titration de la dose pour les composants individuels.

La réponse clinique à Co-Valsartan Sandoz doit être évaluée après l'instauration du traitement et si la tension artérielle reste incontrôlée, la dose peut être augmentée en augmentant l'un ou l'autre des composants jusqu'à une dose maximale de Co-Valsartan Sandoz de 320 mg/25 mg.

L'effet antihypertenseur est substantiellement présent dans les 2 semaines; chez la plupart des patients, les effets maximaux s'observent dans les 4 semaines. Néanmoins, chez certains patients, il peut falloir 4 à 8 semaines de traitement. Ceci doit être pris en compte pendant la titration de la dose.

Si aucun effet additionnel pertinent n'est observé avec Co-Valsartan Sandoz 320 mg/25 mg après 8 semaines, il faut envisager un traitement avec un médicament antihypertenseur additionnel ou alternatif. (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1)

### Populations spéciales

#### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (vitesse de filtration glomérulaire [GFR]  $\geq$  30 ml/min). En raison du composant hydrochlorothiazide, Co-Valsartan Sandoz est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (GFR < 30 ml/min) et d'anurie (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

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

#### *Patients âgés*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

#### *Patients pédiatriques*

Valsartan/hydrochlorothiazide n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 18 ans en raison du manque de données de sécurité et d'efficacité.

### Mode d'administration

Co-Valsartan Sandoz peut être pris avec ou sans nourriture et doit être administré avec de l'eau.

### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives, à d'autres médicaments dérivés des sulfamides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (rubriques 4.4 et 4.6).
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase.
- Insuffisance rénale sévère (GFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), anurie.
- Hypokaliémie réfractaire, hyponatrémie, hypercalcémie et hyperuricémie symptomatique.
- L'utilisation concomitante de Co-Valsartan Sandoz avec des produits contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

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

#### Modifications des électrolytes sériques

##### *Valsartan*

L'utilisation concomitante avec des suppléments de potassium, des diurétiques d'épargne potassique, des substituts du sel contenant du potassium ou d'autres agents qui peuvent augmenter les taux de potassium (héparine, etc.) n'est pas recommandée. Une surveillance du potassium doit être réalisée si cela s'avère approprié.

##### *Hydrochlorothiazide*

Une hypokaliémie a été rapportée sous traitement par des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide. Une surveillance fréquente du potassium sérique est recommandée.

Un traitement par diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, a été associé à une hyponatrémie et une alcalose hypochlorémique. Les thiazides, y compris l'hydrochlorothiazide, augmentent l'excrétion urinaire du magnésium, ce qui peut se traduire par une hypomagnésémie. L'excrétion du calcium est diminuée par les diurétiques thiazidiques. Ceci peut entraîner une hypercalcémie.

Comme pour tout patient recevant un traitement diurétique, les électrolytes sériques doivent être déterminés périodiquement à intervalles appropriés.

#### Patients présentant une déplétion sodique et/ou volumique

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

Chez les patients présentant une déplétion sodique et/ou volumique sévère, notamment chez ceux qui reçoivent de fortes doses de diurétiques, une hypotension symptomatique peut se produire dans de rares cas après l'instauration d'un traitement par valsartan/hydrochlorothiazide. Il faut corriger la déplétion sodée et/ou volumique avant de commencer un traitement par Co-Valsartan Sandoz.

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

Chez les patients dont la fonction rénale peut être influencée par l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (p. ex. les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère), un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine a été associé à une oligurie et/ou une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès du patient. L'évaluation des patients atteints d'insuffisance cardiaque ou en post-infarctus du myocarde doit toujours comporter une évaluation de la fonction rénale. L'utilisation de

valsartan/hydrochlorothiazide chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique sévère n'a pas été établie.

Par conséquent, on ne peut exclure que, du fait de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, l'utilisation de Co-Valsartan Sandoz ne puisse aussi être associée à une altération de la fonction rénale. La combinaison valsartan/hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisée chez ces patients.

#### Sténose de l'artère rénale

La combinaison valsartan/hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisée pour traiter l'hypertension chez des patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale ni chez ceux ayant une sténose de l'artère irriguant un rein solitaire, l'urée sanguine et la créatinine sérique pouvant augmenter chez ces patients.

#### Hyperaldostéronisme primaire

Les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne doivent pas être traités avec la combinaison valsartan/hydrochlorothiazide parce que leur système rénine-angiotensine n'est pas activé.

#### Sténose de la valve aortique ou mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme avec d'autres vasodilatateurs, une prudence particulière est indiquée chez les patients souffrant d'une sténose de la valve aortique ou mitrale ou d'une cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMH).

#### Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale avec  $\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (voir rubrique 4.2). Un contrôle périodique des taux sériques de potassium, de créatinine et d'urée est recommandé lorsque Co- Valsartan Sandoz est utilisée chez des patients présentant une insuffisance rénale.

#### Transplantation rénale

On n'a actuellement pas d'expérience concernant la sécurité d'emploi de la combinaison valsartan/hydrochlorothiazide chez des patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

#### Insuffisance hépatique

La combinaison valsartan/hydrochlorothiazide doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase (voir rubriques 4.2 et 5.2). Les thiazides doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique ou une maladie hépatique évolutive, des altérations mineures du bilan hydroélectrolytique pouvant provoquer un coma hépatique.

#### Histoire d'angio-œdème

Un angio-œdème, comportant un gonflement du larynx et de la glotte, induisant une obstruction des voies aériennes 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 avaient précédemment présenté un angio-œdème avec d'autres médicaments, notamment des IEC. Co-Valsartan Sandoz doit être immédiatement arrêté chez les patients qui développent un angio-œdème, et le valsartan ne doit pas être réadministré (voir rubrique 4.8).

#### Lupus érythémateux disséminé

On a signalé que les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, pouvaient exacerber ou activer un lupus érythémateux disséminé.

#### Autres troubles métaboliques

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent altérer la tolérance au glucose et augmenter les taux sériques du cholestérol, des triglycérides et de l'acide urique. Une adaptation de la posologie de l'insuline et des hypoglycémisants oraux peut s'avérer nécessaire chez les patients diabétiques.

Les thiazides pourraient réduire l'excrétion urinaire de calcium et provoquer une élévation légère et intermittente du calcium sérique en l'absence de toute maladie du métabolisme du calcium. Une hypercalcémie prononcée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie sous-jacente. Les thiazides doivent être arrêtés avant de réaliser des tests de la fonction parathyroïdienne.

#### Photosensibilité

On a rapporté des cas de réactions de photosensibilité avec des diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). S'il se produit une réaction de photosensibilité pendant le traitement, il est recommandé d'arrêter le traitement. Si la réadministration du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

#### Grossesse

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ne doivent pas être initiés pendant la grossesse. A moins qu'un traitement par ARAII ne soit considéré comme indispensable, les patientes qui prévoient une grossesse devraient recevoir d'autres traitements antihypertenseurs présentant un profil de sécurité établi dans la grossesse. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

#### Généralités

La prudence est de rigueur chez les patients ayant présenté antérieurement une hypersensibilité à d'autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide sont plus susceptibles de se produire chez des patients atteints d'allergie ou d'asthme.

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

Les sulfonamides ou leurs dérivés peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique qui peut conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie aiguë transitoire et à un glaucome à angle fermé aigu. Les symptômes comprennent l'apparition rapide d'une diminution de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire, et se produisent classiquement dans un délai de quelques heures à une semaine après l'initiation du médicament. Un glaucome à angle fermé aigu non traité peut entraîner une perte de vision permanente.

Le traitement primaire consiste à arrêter l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Il peut falloir envisager un traitement médical ou chirurgical rapide si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque pour le développement d'un glaucome à angle fermé aigu peuvent comporter une histoire d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

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

Des données indiquent que l'utilisation concomitante d'IEC, de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë). Un double blocage du SRAA par l'utilisation en association d'IEC, de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren n'est dès lors pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Si un traitement sous forme de double blocage est jugé absolument nécessaire, ce traitement ne doit avoir lieu que sous la supervision de spécialistes et sous réserve d'une surveillance étroite, avec des contrôles fréquents de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

Les IEC et les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être utilisés en concomitance chez des patients atteints de néphropathie diabétique.

### Cancer de la peau non mélanome

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

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

### ***Toxicité respiratoire aiguë***

De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'œdème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, Co-Valsartan Sandoz doit être retiré et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide

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

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

#### *Utilisation concomitante non recommandée*

##### *Lithium*

Une augmentation réversible des concentrations sériques de lithium et une toxicité ont été rapportées au cours de l'administration concomitante de lithium avec des IECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou des thiazides, y compris l'hydrochlorothiazide. Étant donné que les thiazides réduisent la clairance rénale du lithium, le risque de toxicité du lithium peut sans doute augmenter davantage avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide. Si l'association s'avère nécessaire, un monitoring attentif des taux sériques de lithium est recommandé.

#### *Utilisation concomitante nécessitant la prudence*

##### *Autres antihypertenseurs*

La combinaison Co-Valsartan Sandoz peut augmenter les effets d'autres agents dotés de propriétés antihypertensives (par ex. guanéthidine, méthyl dopa, vasodilatateurs, IEC, ARA, bêtabloquants, inhibiteurs calciques et IRD).

##### *Amines pressives (par ex. noradrénaline, adrénaline)*

Diminution possible de la réponse aux amines pressives. La signification clinique de cet effet est incertaine et insuffisante pour exclure leur utilisation.

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

Les AINS peuvent atténuer l'effet antihypertenseur à la fois des antagonistes de l'angiotensine II et de l'hydrochlorothiazide lorsqu'ils sont administrés simultanément. En outre, l'utilisation concomitante de valsartan/hydrochlorothiazide et d'AINS peut engendrer une détérioration de la fonction rénale et une augmentation du taux de potassium sérique. Il est dès lors conseillé de contrôler la fonction rénale en début de traitement et de recommander au patient de s'hydrater correctement.

#### Interactions liées au valsartan

##### Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec des ARA, des IEC ou de l'aliskiren

Des données issues d'essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation en association d'IEC, de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels qu'une hypotension, une hyperkaliémie et une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë), par comparaison avec l'utilisation d'un seul agent agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

##### Utilisation concomitante non recommandée

*Diurétiques d'épargne potassique, suppléments de potassium, substituts du sel contenant du potassium et autres substances qui peuvent augmenter les taux de potassium*

Si un médicament qui affecte les taux de potassium est considéré comme nécessaire en combinaison avec le valsartan, un monitoring des taux plasmatiques de potassium est conseillé.

##### Transporteurs

Des données in vitro montrent que le valsartan est un substrat du transporteur de capture hépatique OATP1B1/OATP1B3 et du transporteur d'efflux hépatique MRP2. La signification clinique de cette observation n'est pas connue. L'administration concomitante d'inhibiteurs du transporteur de capture (par ex. la rifampine, la ciclosporine) ou d'efflux (par ex. le ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique au valsartan. Faites attention lorsque vous initiez ou terminez un traitement concomitant avec ces médicaments.

##### Pas d'interaction

Dans les études d'interaction avec le valsartan, aucune interaction cliniquement significative n'a été observée avec le valsartan ou l'un des médicaments suivants: cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide. La digoxine et l'indométacine pourraient interagir avec le composant hydrochlorothiazide de Co-Valsartan Sandoz (voir interactions liées à l'hydrochlorothiazide)

#### Interactions liées à l'hydrochlorothiazide

##### Utilisation concomitante nécessitant la prudence

*Médicaments affectant le taux sérique du potassium*

L'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide peut être augmenté par l'administration concomitante de diurétiques kaliurétiques, de corticostéroïdes, de laxatifs, d'ACTH, d'amphotéricine, de carbénoxolone, de pénicilline G, d'acide salicylique et de dérivés.

Si ces médicaments doivent être prescrits avec la combinaison hydrochlorothiazide-valsartan, il est conseillé de contrôler les taux plasmatiques de potassium (voir rubrique 4.4).

##### *Médicaments qui pourraient induire des torsades de pointes*

En raison du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide doit être administré avec prudence lorsqu'il est associé à des médicaments qui pourraient induire des torsades de pointes, en particulier les antiarythmiques de Classe Ia et de Classe III et certains antipsychotiques.

#### *Médicaments affectant le taux sérique du sodium*

L'effet hyponatrémiant des diurétiques peut être intensifié par l'administration concomitante de médicaments tels que les antidépresseurs, les antipsychotiques, les antiépileptiques, etc. La prudence est conseillée lors d'administration prolongée de ces médicaments.

#### *Glycosides digitaliques*

Une hypokaliémie ou une hypomagnésémie induite par les thiazides peut se produire comme effet indésirable, favorisant le développement d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques (voir rubrique 4.4).

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

L'administration de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, avec de la vitamine D ou des sels calciques peut potentialiser l'augmentation du calcium sérique. L'utilisation concomitante de diurétiques de type thiazidique et de sels de calcium peut provoquer une hypercalcémie chez les patients prédisposés à l'hypercalcémie (par ex. hyperparathyroïdisme, malignité ou affections médiées par la vitamine D) en augmentant la réabsorption tubulaire du calcium.

#### *Agents antidiabétiques (antidiabétiques oraux et insuline)*

Les thiazides peuvent altérer la tolérance au glucose. Un ajustement de la dose de l'antidiabétique peut s'avérer nécessaire.

La metformine doit être utilisée avec précaution en raison du risque d'acidose lactique induit par une éventuelle défaillance de la fonction rénale associée à l'hydrochlorothiazide.

#### *Bêtabloquants et diazoxide*

L'utilisation simultanée de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, et de bêtabloquants peut augmenter le risque d'hyperglycémie. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent augmenter l'effet hyperglycémiant du diazoxide.

#### *Médicaments utilisés dans le traitement de la goutte (probenécide, sulfinpyrazone et allopurinol)*

Un ajustement de la dose des médicaments uricosuriques peut être nécessaire, étant donné que l'hydrochlorothiazide peut augmenter le taux sérique d'acide urique. Une augmentation de la dose de probenécide ou de sulfinpyrazone peut être nécessaire. La co-administration de diurétiques thiazides, y compris l'hydrochlorothiazide, peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

#### *Anticholinergiques et autres médicaments affectant la motilité gastrique*

La biodisponibilité des diurétiques de type thiazidique peut être augmentée par les agents anticholinergiques (par ex. l'atropine, le bipéridène), apparemment en raison d'une diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de la vidange gastrique. Inversement, on s'attend à ce que les médicaments procinétiques tels que le cisapride puissent diminuer la biodisponibilité des diurétiques de type thiazidique.

#### *Amantadine*

Les thiazides, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent augmenter le risque d'effets indésirables induits par l'amantadine.

#### *Résines échangeuses d'ions*

L'absorption des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, est diminuée par la cholestyramine ou le colestipol. Cela pourrait se traduire par des effets sous-thérapeutiques des diurétiques thiazidiques. Néanmoins, un échelonnement de la posologie de l'hydrochlorothiazide et de



la résine de façon à ce que l'hydrochlorothiazide soit administré au moins 4 heures avant ou 4 à 6 heures après l'administration des résines pourrait minimiser l'interaction.

#### *Agents cytotoxiques*

Les thiazides, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent réduire l'excrétion rénale des agents cytotoxiques (par ex. le cyclophosphamide, le méthotrexate) et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.

#### *Myorelaxants squelettiques non dépolarisants* (par ex. tubocurarine)

Les thiazides, y compris l'hydrochlorothiazide, potentialisent l'action des myorelaxants squelettiques tels que les dérivés du curare.

#### *Ciclosporine*

Un traitement concomitant par cyclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutteux.

#### *Alcool, barbituriques ou narcotiques*

L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques avec des substances qui ont également un effet hypotenseur (par ex. en diminuant l'activité du système nerveux central sympathique ou l'activité vasodilatatrice directe) peut potentialiser l'hypotension orthostatique.

#### *Méthyl dopa*

Il y a eu des rapports isolés d'anémie hémolytique chez des patients recevant un traitement concomitant par méthyl dopa et hydrochlorothiazide.

#### *Produits de contraste iodés*

En cas de déshydratation induite par les diurétiques, le risque d'insuffisance rénale aiguë est augmenté, en particulier avec les doses élevées de produits iodés. Les patients doivent être réhydratés avant l'administration.

## **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

#### *Valsartan*

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

Les données épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité après exposition à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pendant le premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes; cependant, on ne peut exclure une faible augmentation du risque. Alors qu'il n'existe aucune donnée épidémiologique contrôlée sur le risque que comportent les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), des risques semblables peuvent exister pour cette classe de médicaments. A moins qu'un traitement par ARA II ne soit considéré comme indispensable, les patientes qui prévoient une grossesse devraient recevoir d'autres traitements antihypertenseurs présentant un profil de sécurité établi dans la grossesse. Lorsque la grossesse est diagnostiquée, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et, le cas échéant, on instaurera un traitement alternatif.

On sait qu'une exposition à un traitement par ARA II pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse induit une fœtotoxicité chez l'homme (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios,

retard d'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir également rubrique 5.3).

En cas d'exposition aux ARA II à partir du deuxième trimestre de la grossesse, des contrôles échographiques de la fonction rénale et du crâne sont recommandés.

Les nouveau-nés dont les mères ont pris des ARA II seront étroitement surveillés à la recherche d'hypotension (voir aussi rubriques 4.3 et 4.4).

#### *Hydrochlorothiazide*

On a une expérience limitée avec l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre. Les études animales sont insuffisantes. L'hydrochlorothiazide traverse le placenta. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le deuxième et le troisième trimestre peut compromettre la perfusion fœto-placentaire et induire des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, trouble du bilan électrolytique et thrombocytopénie.

#### Allaitement

On ne dispose pas d'information concernant l'utilisation du valsartan pendant l'allaitement.

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel. Dès lors, l'utilisation de la combinaison Co-Valsartan Sandoz n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Des traitements alternatifs ayant des profils de sécurité mieux établis pendant l'allaitement sont préférables, en particulier si l'enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

#### Fertilité

Il n'existe pas d'information concernant les effets du valsartan ou de l'hydrochlorothiazide sur la fertilité.

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

Aucune étude n'a été réalisée quant aux effets de valsartan/hydrochlorothiazide sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il faut tenir compte du risque de vertiges ou de fatigue lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables observés lors d'études cliniques et les résultats de laboratoire se produisant plus fréquemment avec la combinaison valsartan/hydrochlorothiazide qu'avec un placebo, et les rapports individuels post-commercialisation sont présentés ci-dessous, selon la classe de système d'organes. Des réactions indésirables connues pour se produire avec chaque composant administré individuellement mais qui n'ont pas été observées dans les études cliniques peuvent se produire pendant un traitement avec la combinaison valsartan/hydrochlorothiazide.

Les réactions indésirables sont classées par ordre de fréquence, en commençant par les plus fréquentes et en utilisant 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 ( $< 1/10.000$ ), inconnu (estimation impossible sur 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 réactions indésirables avec la combinaison valsartan/hydrochlorothiazide*

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

Peu fréquent

Déshydratation

#### **Affections du système nerveux**

Très rare	Étourdissements
Peu fréquent	Paresthésie
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	Diarrhée
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Peu fréquent	Myalgie
Très rare	Arthralgies
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Fréquence indéterminée	Altération de la fonction rénale
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Peu fréquent	Fatigue
<b>Investigations</b>	
Fréquence indéterminée	Augmentation de l'acide urique sérique, augmentation de la bilirubine et de la créatinine sériques, hypokaliémie, hyponatrémie, augmentation de l'azote uréique sanguin, neutropénie

Informations additionnelles concernant les composants individuels

Des réactions indésirables précédemment rapportées avec l'un des composants individuels peuvent aussi être des effets indésirables potentiels de CoValsartan Sandoz, même si on ne les a pas observées dans les études cliniques ni pendant la période post-commercialisation.

Tableau 2. Fréquence des réactions indésirables avec le valsartan

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Fréquence indéterminée	baisse de l'hémoglobine, de l'hématocrite, thrombocytopénie
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Fréquence indéterminée	autres réactions d'hypersensibilité/ allergiques, y compris la maladie du sérum
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Fréquence indéterminée	Augmentation du potassium sérique, hyponatrémie
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Peu fréquent	Vertige
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquence indéterminée	Vasculite
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Peu fréquent	Douleur abdominale
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Fréquence indéterminée	Augmentation des valeurs fonctionnelles

<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	hépatiques
Fréquence indéterminée	Angio-œdème, dermatite bulleuse, éruption, prurit
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale

*Tableau 3. Fréquence des réactions indésirables avec l'hydrochlorothiazide*

L'hydrochlorothiazide est largement prescrit depuis de nombreuses années, souvent à des doses plus élevées que celles administrées avec la combinaison Co-Valsartan Sandoz. Les réactions indésirables suivantes ont été rapportées chez des patients traités avec une monothérapie par diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide:

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Rare	Thrombocytopénie, parfois avec purpura
Très rare	Agranulocytose, leucopénie, anémie hémolytique, insuffisance de la moelle osseuse
Fréquence indéterminée	Anémie aplastique
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Très rare	Réactions d'hypersensibilité
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très fréquents	Hypokaliémie, augmentation des lipides sanguins (principalement à des doses plus élevées)
Fréquents	Hyponatrémie, hypomagnésémie, hyperuricémie
Rares	Hypercalcémie, hyperglycémie, glycosurie et aggravation d'un état métabolique diabétique
Très rares	Alcalose hypochlorémique
<b>Affections psychiatriques</b>	
Rare	Dépression, troubles du sommeil
<b>Affections du système nerveux</b>	
Rare	Céphalées, étourdissements, paresthésie
<b>Affections oculaires</b>	
Rares	Altération visuelle
Fréquence indéterminée	Glaucome à angle fermé aigu, épanchement choroïdien
<b>Affections cardiaques</b>	
Rare	Arythmies cardiaques
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent	Hypotension orthostatique
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Très rare	Détresse respiratoire y compris pneumonie et œdème pulmonaire
	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Fréquent	Perte d'appétit, légères nausées et vomissements
Rare	Constipation, gêne gastro-intestinale, diarrhée
Très rare	Pancréatite
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Rare	Cholestase intrahépatique ou jaunisse
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	

Fréquence indéterminée	Fonction rénale, insuffisance rénale aiguë
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Fréquent	Urticaire et autres formes d'éruption cutanée
Rare	Photosensibilisation
Très rare	Vasculite nécrosante et nécrolyse épidermique toxique, réactions cutanées de type lupique, réactivation d'un lupus érythémateux cutané
Fréquence indéterminée	Érythème polymorphe
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Fréquence indéterminée	Pyrexie, asthénie
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Fréquence indéterminée	Spasme musculaire
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Fréquent	Impuissance
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)</b>	
Fréquence indéterminée	<u>cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)*</u>

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, [www.afmps.be](http://www.afmps.be), Division Vigilance: Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) , e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be) .

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

Un surdosage de valsartan peut entraîner une forte hypotension pouvant induire une modification de l'état de conscience, un collapsus cardiovasculaire et/ou un choc. En outre, les signes et symptômes suivants peuvent apparaître en raison d'un surdosage avec le composant hydrochlorothiazide: nausées, somnolence, hypovolémie et troubles électrolytiques associés à des arythmies cardiaques et des spasmes musculaires.

### Traitement

Les mesures thérapeutiques dépendent du délai d'ingestion ainsi que du type et de la gravité des symptômes, la stabilisation de l'état circulatoire étant de première importance.

En cas d'hypotension, le patient sera placé en décubitus et une supplémentation en sel ainsi qu'un remplissage vasculaire seront administrés rapidement.

Le valsartan ne peut être éliminé par hémodialyse en raison de sa forte capacité de liaison aux protéines plasmatiques, alors que la clairance de l'hydrochlorothiazide peut être obtenue par dialyse.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et diurétiques, valsartan et diurétiques; code ATC: C09D A03.

#### Valsartan/hydrochlorothiazide

Dans une étude en double aveugle, randomisée, avec témoin actif, menée chez des patients qui n'étaient pas contrôlés de manière adéquate avec 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, on a observé des réductions de la TA systolique/diastolique moyenne significativement plus élevées avec la combinaison valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) qu'avec 12,5 mg d'hydrochlorothiazide (5,2/2,9 mmHg) et 25 mg d'hydrochlorothiazide (6,8/5,7 mmHg). En outre, un pourcentage significativement plus important de patients ont répondu (TA diastolique < 90 mmHg ou réduction  $\geq$  10 mmHg) avec la combinaison valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (60%) qu'avec 12,5 mg d'hydrochlorothiazide (25%) et 25 mg d'hydrochlorothiazide (27%).

Dans une étude en double aveugle, randomisée, avec témoin actif, menée chez des patients qui n'étaient pas contrôlés de manière adéquate avec 80 mg de valsartan, on a observé des réductions de la TA systolique/diastolique moyenne significativement plus élevées avec la combinaison valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) qu'avec 80 mg de valsartan (3,9/5,1 mmHg) et 160 mg de valsartan (6,5/6,2 mmHg). En outre, un pourcentage significativement plus important de patients ont répondu (TA diastolique < 90 mmHg ou réduction  $\geq$  10 mmHg) avec la combinaison valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (51%) qu'avec 80 mg de valsartan (36%) et 160 mg de valsartan (37%).

Dans une étude en double aveugle, randomisée, contre placebo, à plan factoriel, comparant diverses combinaisons de doses de valsartan/hydrochlorothiazide à leurs composants respectifs, on a observé des réductions de la TA systolique/diastolique moyenne significativement plus élevées avec la combinaison valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) qu'avec le placebo (1,9/4,1 mmHg) et aussi bien 12,5 mg d'hydrochlorothiazide (7,3/7,2 mmHg) et 80 mg de valsartan (8,8/8,6 mmHg). En outre, un pourcentage significativement plus important de patients ont répondu (TA diastolique < 90 mmHg ou réduction  $\geq$  10 mmHg) avec la combinaison valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (64%) qu'avec le placebo (29%) et l'hydrochlorothiazide (41%).

Dans une étude en double aveugle, randomisée, avec témoin actif, menée chez des patients qui n'étaient pas contrôlés de manière adéquate avec 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, on a observé des réductions de la TA systolique/diastolique moyenne significativement plus élevées avec la combinaison valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) qu'avec 25 mg d'hydrochlorothiazide (5,6/2,1 mmHg). En outre, un pourcentage significativement plus important de patients ont répondu (TA < 140/90 mmHg ou réduction de la PAS  $\geq$  20 mmHg ou réduction de la TAD  $\geq$  10 mmHg) avec la combinaison valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (50%) qu'avec 25 mg d'hydrochlorothiazide (25%).

Dans une étude en double aveugle, randomisée, avec témoin actif, menée chez des patients qui n'étaient pas contrôlés de manière adéquate avec 160 mg de valsartan, on a observé des réductions de la TA systolique/diastolique moyenne significativement plus élevées avec les combinaisons valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) et valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) qu'avec 160 mg de valsartan (8,7/8,8 mmHg). La différence des réductions tensionnelles entre les doses de 160/25 mg et 160/12,5 mg a également atteint le niveau de signification statistique. En outre, un pourcentage significativement plus important de patients ont

répondu (TA diastolique < 90 mmHg ou réduction  $\geq$  10 mmHg) avec la combinaison valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (68%) et 160/12,5 mg (62%) qu'avec 160 mg de valsartan (49%).

Dans une étude en double aveugle, randomisée, contre placebo, à plan factoriel, comparant diverses combinaisons de doses de valsartan/hydrochlorothiazide à leurs composants respectifs, on a observé des réductions de la TA systolique/diastolique moyenne significativement plus élevées avec les combinaisons valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) et 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) qu'avec le placebo (1,9/4,1 mmHg) et avec les monothérapies respectives, à savoir 12,5 mg d'hydrochlorothiazide (7,3/7,2 mmHg), 25 mg d'hydrochlorothiazide (12,7/9,3 mmHg) et 160 mg de valsartan (12,1/9,4 mmHg). En outre, un pourcentage significativement plus important de patients ont répondu (TA diastolique < 90 mmHg ou réduction  $\geq$  10 mmHg) avec la combinaison valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (81%) et 160/12,5 mg (76%) qu'avec un placebo (29%) et avec les monothérapies respectives, à savoir 12,5 mg d'hydrochlorothiazide (41%), 25 mg d'hydrochlorothiazide (54%) et 160 mg de valsartan (59%).

Dans une étude en double aveugle, randomisée, avec témoin actif, menée chez des patients qui n'étaient pas contrôlés de manière adéquate avec 320 mg de valsartan, on a observé des réductions de la TA systolique/diastolique moyenne significativement plus élevées avec les combinaisons valsartan/hydrochlorothiazide 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) et valsartan/hydrochlorothiazide 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) qu'avec 320 mg de valsartan (6,1/5,8 mmHg). La différence de la réduction de la TA systolique entre les doses de 320/25 mg et 320/12,5 mg a également atteint le niveau de signification statistique. En outre, un pourcentage significativement plus important de patients ont répondu (TA diastolique < 90 mmHg ou réduction  $\geq$  10 mmHg) avec la combinaison valsartan/hydrochlorothiazide 320/25 mg (75%) et 320/12,5 mg (69%) qu'avec 320 mg de valsartan (53%).

Dans une étude en double aveugle, randomisée, contre placebo, à plan factoriel, comparant diverses combinaisons de doses de valsartan/hydrochlorothiazide à leurs composants respectifs, on a observé des réductions de la TA systolique/diastolique moyenne significativement plus élevées avec les combinaisons valsartan/hydrochlorothiazide 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) et 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) qu'avec le placebo (7,0/5,9 mmHg) et avec les monothérapies respectives, à savoir 12,5 mg d'hydrochlorothiazide (11,1/9,0 mmHg), 25 mg d'hydrochlorothiazide (14,5/10,8 mmHg) et 320 mg de valsartan (13,7/11,3 mmHg). En outre, un pourcentage significativement plus important de patients ont répondu (TA diastolique < 90 mmHg ou réduction  $\geq$  10 mmHg) avec les combinaisons valsartan/hydrochlorothiazide 320/25 mg (85%) et 320/12,5 mg (83%) qu'avec un placebo (45%) et avec les monothérapies respectives, à savoir 12,5 mg d'hydrochlorothiazide (60%), 25 mg d'hydrochlorothiazide (66%) et 320 mg de valsartan (69%).

Des réductions dose-dépendantes du potassium sérique se sont produites dans les études cliniques contrôlées avec la combinaison valsartan/hydrochlorothiazide. La réduction du potassium sérique s'est produite plus souvent chez les patients qui ont reçu 25 mg d'hydrochlorothiazide que chez ceux auxquels on a administré 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Dans les études cliniques contrôlées menées avec la combinaison valsartan/hydrochlorothiazide, l'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide a été atténué par l'effet d'épargne potassique du valsartan.

Les effets bénéfiques du valsartan combiné à l'hydrochlorothiazide sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires sont actuellement inconnus.

Des études épidémiologiques ont montré qu'un traitement prolongé avec de l'hydrochlorothiazide réduit le risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaires.

## Valsartan

Le valsartan est un antagoniste des récepteurs spécifiques de l'angiotensine II (Ang II) oralement actif. Il agit de manière sélective sur le sous-type des récepteurs AT<sub>1</sub> qui est responsable des effets connus de l'angiotensine II. Les taux plasmatiques augmentés d'Ang II après blocage du récepteur AT<sub>1</sub> par le valsartan peuvent stimuler le récepteur AT<sub>2</sub> non bloqué, ce qui semble contrebalancer l'effet du récepteur AT<sub>1</sub>. Le valsartan ne démontre aucune activité agoniste partielle au niveau du récepteur AT<sub>1</sub> et il possède une affinité beaucoup (environ 20 000 fois) plus forte pour le récepteur AT<sub>1</sub> que pour le récepteur AT<sub>2</sub>. Le valsartan n'est pas connu pour se lier à ni pour bloquer d'autres récepteurs hormonaux ou canaux ioniques connus comme étant importants dans la régulation cardiovasculaire.

Le valsartan n'inhibe pas l'ECA, également appelée kinase II, qui convertit l'angiotensine II en angiotensine II et dégrade la bradykinine. Comme il n'y a pas d'effet sur l'ECA ni aucune potentialisation de la bradykinine ou de la substance P, les antagonistes de l'angiotensine II sont peu susceptibles d'être associés à de la toux. Dans les études cliniques comparant le valsartan à un IEC, l'incidence d'une toux sèche était significativement plus faible ( $P < 0,05$ ) chez les patients traités par valsartan que chez ceux traités par un IEC (2,6% par rapport à 7,9%, respectivement). Lors d'une étude clinique portant sur des patients ayant des antécédents de toux sèche pendant un traitement par IEC, 19,5% des patients qui recevaient du valsartan et 19,0% de ceux qui recevaient un diurétique thiazidique ont manifesté de la toux, contre 68,5% des patients traités par un IEC ( $P < 0,05$ ).

L'administration de valsartan à des patients souffrant d'hypertension entraîne une réduction de la tension artérielle sans affecter la fréquence du pouls. Chez la plupart des patients, après l'administration d'une dose orale unique, l'activité antihypertensive commence à se manifester dans les 2 heures et le pic de réduction de la pression artérielle est atteint en 4 à 6 heures. L'effet antihypertenseur persiste plus de 24 heures après l'administration du médicament. En cas d'administration répétée, la réduction maximale de la tension artérielle est généralement atteinte, pour tous les dosages, dans les 2 à 4 semaines et elle se maintient pendant un traitement à long terme. L'association à l'hydrochlorothiazide permet d'obtenir une réduction supplémentaire significative de la tension artérielle.

L'arrêt brutal de valsartan ne s'accompagne pas d'hypertension de rebond ou d'autres événements cliniques indésirables.

On a montré que le valsartan réduit l'excrétion urinaire d'albumine chez les patients hypertendus avec diabète de type 2 et microalbuminurie. L'étude MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) a permis d'évaluer la réduction de l'excrétion urinaire d'albumine (EUA) avec le valsartan (80 à 160 mg une fois par jour) comparé à l'amlodipine (5 à 10 mg une fois par jour) chez 332 patients diabétiques de type 2 (âge moyen: 58 ans; 265 hommes) avec microalbuminurie (valsartan: 58 µg/min; amlodipine: 55,4 µg/min), tension artérielle normale ou élevée et fonction rénale préservée (créatinine sanguine  $< 120$  µmol/l). A 24 semaines, l'EUA était réduite ( $p < 0,001$ ) de 42% (-24,2 µg/min; IC à 95%: de -40,4 à -19,1) avec le valsartan et d'environ 3% (-1,7 µg/min; IC à 95%: de -5,6 à 14,9) avec l'amlodipine malgré des taux similaires de réduction de la tension artérielle dans les deux groupes. L'étude DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) a évalué de manière plus approfondie l'efficacité du valsartan sur la réduction de l'EUA chez 391 patients hypertendus (TA = 150/88 mmHg) atteints de diabète de type 2, d'albuminurie (moyenne = 102 µg/min; 20-700 µg/min) et avec fonction rénale préservée (créatinine sérique moyenne = 80 µmol/l). Les patients ont été randomisés pour recevoir l'une de 3 doses de valsartan (160, 320 et 640 mg une fois par jour) et suivre un traitement d'une durée de 30 semaines. L'objectif de l'étude était de déterminer la dose optimale de valsartan pour réduire l'EUA chez des patients hypertendus avec diabète de type 2. Après 30 semaines, le pourcentage de modification de l'EUA était significativement réduit de 36% par rapport aux valeurs initiales avec 160 mg de valsartan (IC à 95%: de 22 à 47%) et de 44% avec 320 mg de valsartan (IC à 95%: de 31 à 54%). On a conclu que 160 à 320 mg de valsartan induisaient des réductions cliniquement significatives de l'EUA chez les patients hypertendus avec diabète de type 2.



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

Deux grands essais contrôlés randomisés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ont étudié l'utilisation d'une association d'un IEC et d'un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine II.

L'étude ONTARGET a été conduite chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, ou de diabète de type 2 accompagné de signes d'atteinte d'organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été conduite chez des patients atteints de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique.

Ces études n'ont pas montré d'effet bénéfique significatif sur les issues rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, par contre on a observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, de lésion rénale aiguë et/ou d'hypotension par comparaison avec la monothérapie. En raison de leurs propriétés pharmacodynamiques similaires, ces résultats s'appliquent aussi à d'autres IEC et bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II.

Les IEC et bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent donc pas être utilisés en concomitance chez des patients atteints d'une néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) était conçue pour évaluer le bénéfice de l'addition d'aliskiren à un traitement conventionnel comprenant un IEC ou un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine II chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie rénale chronique, d'une maladie cardiovasculaire, ou des deux. L'étude a été terminée prématurément à cause d'une augmentation du risque d'issues défavorables. Les décès cardiovasculaires et les accidents vasculaires cérébraux ont tous deux été numériquement plus fréquents dans le groupe recevant de l'aliskiren que dans le groupe recevant le placebo, et les événements indésirables ainsi que les événements indésirables graves d'intérêt (hyperkaliémie, hypotension et dysfonction rénale) ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe recevant de l'aliskiren que dans le groupe recevant le placebo.

### Hydrochlorothiazide

Le site d'action des diurétiques thiazidiques est principalement situé au niveau du tubule contourné distal rénal. On a montré qu'il y a dans le cortex rénal un récepteur à haute affinité comme site de liaison primaire pour l'effet diurétique des thiazides et l'inhibition du transport du NaCl au niveau du tubule contourné distal. Le mode d'action des thiazides s'exerce par le biais d'une inhibition du symporteur Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, peut-être par compétition pour le site Cl<sup>-</sup>, affectant ainsi les mécanismes de réabsorption des électrolytes, directement en augmentant l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités approximativement équivalentes et indirectement par le fait que l'effet diurétique réduit le volume plasmatique, avec les augmentations qui en résultent de l'activité rénine plasmatique, de la sécrétion d'aldostérone et de la perte urinaire de potassium, et une diminution du potassium sérique. La liaison rénine-aldostérone est médiée par l'angiotensine II, si bien qu'avec la co-administration de valsartan, la réduction du potassium sérique est moins prononcée que sous hydrochlorothiazide en monothérapie.

Cancer de la peau non mélanome: d'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'HCTZ (dose cumulative  $\geq 50\ 000$  mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95 %: 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95 %: 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCTZ: 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été

démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95 %: 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Valsartan/hydrochlorothiazide

La disponibilité systémique de l'hydrochlorothiazide est réduite d'environ 30% lors d'administration concomitante de valsartan. La cinétique du valsartan n'est pas fortement affectée par l'administration concomitante d'hydrochlorothiazide. L'interaction observée n'a aucun impact sur l'utilisation combinée de valsartan et d'hydrochlorothiazide, puisque des essais cliniques contrôlés ont montré un net effet anti-hypertenseur, plus prononcé que celui obtenu avec chaque substance active administrée seule, ou avec un placebo.

### Valsartan

#### *Absorption*

Après administration orale de valsartan seul, les pics de concentration plasmatique de valsartan sont atteints en 2 à 4 heures. La biodisponibilité absolue moyenne s'élève à 23%. Les aliments diminuent l'exposition (mesurée par l'ASC) au valsartan d'environ 40% et le pic plasmatique (C<sub>max</sub>) d'environ 50%, bien qu'à partir d'environ 8 heures après la prise, les taux plasmatiques de valsartan soient similaires dans le groupe alimenté et le groupe à jeun. Cette réduction de l'ASC ne s'accompagne cependant pas d'une réduction cliniquement significative de l'effet thérapeutique, et le valsartan peut dès lors être administré avec ou sans aliments.

#### *Distribution*

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

#### *Biotransformation*

Le valsartan n'est pas biotransformé dans une large mesure étant donné qu'environ 20% seulement d'une dose sont retrouvés sous forme de métabolites. Un métabolite hydroxylé 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 ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h et  $t_{1/2\beta}$  d'environ 9 h). Le valsartan est principalement éliminé dans les fèces (environ 83% de la dose) et dans l'urine (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*

Après une dose orale, l'absorption de l'hydrochlorothiazide est rapide ( $t_{\max}$  d'environ 2 h). L'augmentation de l'AUC moyenne est linéaire et proportionnelle à la dose dans la plage thérapeutique.

L'effet des aliments sur l'absorption de l'hydrochlorothiazide, s'il y en a un, 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 4–8 l/kg.

L'hydrochlorothiazide circulant est lié aux protéines sériques (40 à 70 %), principalement à l'albumine sérique. L'hydrochlorothiazide s'accumule aussi dans les érythrocytes à un taux environ 3 fois supérieur aux valeurs plasmatiques.

#### *Élimination*

L'hydrochlorothiazide est principalement éliminé sous forme inchangée. 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 pas de modification de la cinétique de l'hydrochlorothiazide lors d'administration répétée, et l'accumulation est minime lors d'administration une fois par jour. Plus de 95% de la dose absorbée sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée. La clairance rénale est constituée d'une filtration passive et d'une sécrétion active dans le tubule rénal.

#### Populations spéciales

##### *Personnes âgées*

Une exposition systémique au valsartan légèrement plus élevée a été observée chez certaines personnes âgées par rapport à des sujets jeunes. La signification clinique de cette variation n'a toutefois pas été confirmée.

Des données limitées suggèrent que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est réduite chez les sujets âgés, tant en bonne santé qu'hypertendus, comparativement à de jeunes volontaires sains.

##### *Insuffisance rénale*

A la dose recommandée de Co-Valsartan Sandoz, aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients dont la vitesse de filtration glomérulaire (GFR) est comprise entre 30 et 70 ml/min.

On ne dispose pas de données pour la combinaison valsartan/hydrochlorothiazide chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (GFR < 30 ml/min) et chez les patients sous dialyse. Le valsartan est fortement lié aux protéines plasmatiques et n'est pas déplacé par la dialyse, alors que la clairance de l'hydrochlorothiazide peut être obtenue par dialyse.

En présence d'une insuffisance rénale, les pics plasmatiques moyens et les valeurs d'AUC de l'hydrochlorothiazide sont augmentés et la vitesse d'excrétion urinaire est réduite. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, on a observé un triplement de l'AUC de l'hydrochlorothiazide. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, on a observé une multiplication par 8 de l'AUC. L'hydrochlorothiazide est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

##### *Insuffisance hépatique*

Lors d'une étude de pharmacocinétique menée chez des patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique léger (n=6) à modéré (n=5), l'exposition au valsartan était pratiquement doublée par rapport aux volontaires sains (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Il n'y a pas de données disponibles concernant l'utilisation du valsartan chez des patients atteints d'une dysfonction hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Une maladie hépatique n'influence pas significativement la pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide.

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

La toxicité potentielle de la combinaison valsartan/hydrochlorothiazide après administration orale a été étudiée chez le rat et le mouton dans des études d'une durée allant jusqu'à six mois. On n'a relevé aucun résultat qui exclurait l'utilisation des doses thérapeutiques chez l'homme.

Les modifications induites par la combinaison dans les études de toxicité chronique sont très probablement dues au composant valsartan. L'organe-cible toxicologique était le rein, la réaction étant plus marquée chez le ouistiti que chez le rat. La combinaison a induit une lésion rénale (néphropathie avec basophilie tubulaire, augmentations de l'urée plasmatique, de la créatinine plasmatique et du potassium sérique, augmentations du volume urinaire 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 + 3 mg/kg/jour chez le ouistiti), sans doute par le biais d'une altération de l'hémodynamique rénale. Ces doses administrées aux rats représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose humaine maximale recommandée (DHMR) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m<sup>2</sup>. Ces doses administrées aux ouistitis représentent respectivement 0,3 et 1,2 fois la dose humaine maximale recommandée (DHMR) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m<sup>2</sup>. (Les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour de valsartan en combinaison avec 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide et un patient de 60 kg).

Des doses élevées de la combinaison valsartan/hydrochlorothiazide ont entraîné une chute des indices érythrocytaires (numération des érythrocytes, hémoglobine, hématocrite, à partir de 100 + 31 mg/kg/j chez les rats et de 30 + 9 mg/kg/j chez les ouistitis). Ces doses administrées aux rats représentent respectivement 3,0 et 12 fois la dose humaine maximale recommandée (DHMR) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m<sup>2</sup>. Ces doses administrées aux ouistitis représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose humaine maximale recommandée (DHMR) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m<sup>2</sup>. (Les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour de valsartan en combinaison avec 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide et un patient de 60 kg).

Chez le ouistiti, on a observé une lésion de la muqueuse gastrique (à partir de 30 + 9 mg/kg/j). La combinaison a aussi provoqué dans le rein une hyperplasie des artéριοles afférentes (à 600 + 188 mg/kg/j chez le rat et à partir de 30 + 9 mg/kg/j chez le ouistiti). Ces doses administrées aux ouistitis représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose humaine maximale recommandée (DHMR) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m<sup>2</sup>. Ces doses administrées aux rats représentent respectivement 18 et 73 fois la dose humaine maximale recommandée (DHMR) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m<sup>2</sup>. (Les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour de valsartan en combinaison avec 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide et un patient de 60 kg).

Les effets mentionnés ci-dessus semblent dus aux effets pharmacologiques des doses élevées de valsartan (blocage de l'inhibition de la libération de rénine induite par l'angiotensine II, avec stimulation des cellules productrices de rénine), et ils se produisent aussi avec les IEC. Ces résultats semblent n'avoir aucune signification pour l'utilisation des doses thérapeutiques de valsartan chez l'homme.

La mutagénicité, la cassure chromosomique ou la carcinogénicité de la combinaison valsartan/hydrochlorothiazide n'ont pas été testées, puisqu'il n'y a pas d'indice d'interaction entre les deux substances. Cependant, ces tests ont été effectués séparément avec le valsartan et l'hydrochlorothiazide, et ils n'ont révélé aucun signe de mutagénicité, de cassure chromosomique ou de carcinogénicité.

Chez le rat, des doses de valsartan toxiques pour la mère (600 mg/kg/jour) administrées pendant les derniers jours de la gestation et la lactation se sont traduites par une survie plus courte, un gain de poids plus faible et un retard de développement (décollement du pavillon de l'oreille et ouverture du canal auditif) chez les descendants (voir rubrique 4.6). Ces doses administrées à des rats (600 mg/kg/jour) représentent environ 18 fois la dose humaine maximale recommandée sur une base mg/m<sup>2</sup> (les calculs partent du principe d'une dose orale de 320 mg/jour et d'un patient pesant 60 kg). Des résultats similaires ont été observés avec la combinaison valsartan/hydrochlorothiazide chez le rat et le lapin. Dans les études du développement embryο-fœtal (Segment II) réalisées avec la combinaison

valsartan/hydrochlorothiazide chez le rat et le lapin, il n'y a pas eu de signes de tératogénicité; par contre, on a observé une fœtotoxicité associée à une toxicité maternelle.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline

Crospovidone

Stéarate de magnésium

Silice colloïdale anhydre

#### Enrobage :

*Co-Valsartan Sandoz 80 mg/ 12,5 mg*

Hypromellose

Macrogol 8000

Talc

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer jaune (E172)

*Co-Valsartan Sandoz 160 mg/ 12,5mg:*

Hypromellose

Macrogol 8000

Talc

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer rouge (E172)

*Co-Valsartan Sandoz 160 mg/ 25 mg:*

Hypromellose

Macrogol 4000

Talc

Dioxyde de titane (E 171)

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer jaune (E 172)

Oxyde de fer, noir (E 172)

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

*Co-Valsartan Sandoz 80 mg/12,5 mg, -160 mg/12,5 mg, 160 mg/25mg comprimés pelliculés:*  
3 ans

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

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

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

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

*Co-Valsartan Sandoz* 80 mg/12,5 mg, -160 mg/12,5 mg, -160 mg/25 mg comprimés pelliculés:

Plaquettes en PVC/PVDC

Plaquettes en PVC/PE/PVDC

Plaquettes en PA/AL/PVC

Présentations : Un emballage contenant 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 ou 280 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens , Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Co-Valsartan Sandoz 80 mg/12,5 mg comprimés pelliculés (PVC/PVDC): BE376284

Co-Valsartan Sandoz 80 mg/12,5 mg comprimés pelliculés (PVC/PE/PVDC): BE376293

Co-Valsartan Sandoz 80 mg/12,5 mg comprimés pelliculés (PA/AL/PVC): BE376302

Co-Valsartan Sandoz 160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés (PVC/PVDC): BE376311

Co-Valsartan Sandoz 160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés (PVC/PE/PVDC): BE376327

Co-Valsartan Sandoz 160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés (PA/AL/PVC): BE376336

Co-Valsartan Sandoz 160 mg/25 mg comprimés pelliculés (PVC/PVDC): BE376345

Co-Valsartan Sandoz 160 mg/25 mg comprimés pelliculés (PVC/PE/PVDC): BE376354

Co-Valsartan Sandoz 160 mg/25 mg comprimés pelliculés (PA/AL/PVC): BE376363

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

Date de première autorisation: 26/08/2010

Date de dernier renouvellement :28/09/2016

### **10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE**

Date d'approbation du texte : 05/2024

