

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Co-Valsartan EG 80 mg/12,5 mg comprimés pelliculés:

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

Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 28,67 mg de lactose monohydraté.

Co-Valsartan EG 160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés:

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

Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 66,42 mg de lactose monohydraté.

:Co-Valsartan EG 160 mg/25 mg comprimés pelliculés:

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

Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 57,35 mg de lactose monohydraté.

:Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Co-Valsartan EG 80 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés roses, biconvexes et oblongs.

Co-Valsartan EG 160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés bruns, biconvexes et oblongs.

Co-Valsartan EG 160 mg/25 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés orange, biconvexes et oblongs.

Les comprimés pelliculés ne doivent pas être divisés.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension essentielle chez les adultes.

Co-Valsartan EG est une association à doses fixes indiquée chez les patients dont la tension artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par une monothérapie de valsartan ou d'hydrochlorothiazide.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée de Co-Valsartan EG est d'un comprimé pelliculé une fois par jour. Il est recommandé d'effectuer une titration de la dose des composants individuels. Dans chaque cas, il faut

suivre la procédure d'augmentation de la dose des composants individuels à la dose suivante afin de réduire le risque d'hypotension et d'autres effets indésirables.

Lorsque cela s'avère cliniquement justifié, on peut envisager un passage direct d'une monothérapie à un traitement par l'association à doses fixes chez les patients dont la tension artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par une monothérapie de valsartan ou d'hydrochlorothiazide, à condition que l'on suive la séquence recommandée de titration de la dose des composants individuels.

Il faut évaluer la réponse clinique à l'association valsartan/hydrochlorothiazide après le début de la thérapie et si la tension artérielle reste incontrôlée, on peut augmenter la dose en augmentant l'un ou l'autre des composants jusqu'à une dose maximale de Co-Valsartan EG 320 mg/25 mg.

L'effet antihypertenseur est nettement présent dans les 2 semaines.

Chez la plupart des patients, les effets maximaux s'observent dans les 4 semaines. Néanmoins, chez certains patients, un traitement de 4 à 8 semaines peut s'avérer nécessaire. Il faut en tenir compte pendant la titration de la dose.

Mode d'administration

Co-Valsartan EG peut se prendre avec ou sans nourriture et doit s'administrer avec de l'eau.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (filtration glomérulaire (GFR) ≥ 30 ml/min). En raison du composé hydrochlorothiazide, Co-Valsartan EG est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (GFR < 30 ml/min) et une anurie (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). L'utilisation concomitante de valsartan et d'aliskirène est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance rénale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubrique 4.3).

Diabète sucré

L'utilisation concomitante de valsartan et d'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints d'un diabète sucré (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

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

Patients âgés

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients âgés.

Population pédiatrique

Co-Valsartan EG ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 18 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives, à d'autres dérivés sulfamides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Second et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), anurie.
- Hypokaliémie, hyponatrémie et hypercalcémie réfractaires; hyperuricémie symptomatique.

- L'utilisation concomitante de Co-Valsartan EG et de médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Modifications des taux sériques d'électrolytes

Valsartan

L'utilisation concomitante de suppléments de potassium, de diurétiques d'épargne potassique, de substituts sodés contenant du potassium ou d'autres agents susceptibles d'augmenter les taux de potassium (héparine, etc.) est déconseillée.

Il faut surveiller les taux de potassium de manière adéquate.

Hydrochlorothiazide

On a rapporté une hypokaliémie pendant le traitement par diurétiques thiazides, dont l'hydrochlorothiazide. Il est recommandé de contrôler fréquemment les taux sériques de potassium.

On a associé le traitement par diurétiques thiazides, dont l'hydrochlorothiazide, à une hyponatrémie et à une alcalose hypochlorémique. Les diurétiques thiazides, dont l'hydrochlorothiazide, augmentent l'excrétion urinaire de magnésium, ce qui peut donner lieu à une hypomagnésémie. Les diurétiques thiazides réduisent l'excrétion de calcium, ce qui peut donner lieu à une hypercalcémie.

Comme c'est le cas pour tout patient recevant une thérapie diurétique, il faut effectuer un contrôle périodique des taux sériques d'électrolytes, à intervalles adéquats.

Patients ayant une déplétion sodique et/ou volémique

Chez les patients recevant des diurétiques thiazides, dont l'hydrochlorothiazide, il faut surveiller l'apparition éventuelle de signes cliniques d'un déséquilibre hydrique ou électrolytique.

Chez les patients ayant une hyponatrémie et/ou une hypovolémie sévère, tels que ceux recevant de fortes doses de diurétiques, une hypotension symptomatique peut rarement survenir après l'instauration de la thérapie par l'association valsartan/hydrochlorothiazide. Avant de débiter le traitement par cette association, il faut corriger la déplétion sodique et/ou volémique.

Patients ayant une insuffisance cardiaque chronique sévère ou d'autres affections s'accompagnant d'une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone

Chez les patients ayant une fonction rénale pouvant dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par ex. les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive sévère), on a associé le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine à une oligurie et/ou une azotémie progressive, ainsi qu'à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès dans de rares cas. La surveillance des patients atteints d'insuffisance cardiaque ou ayant subi un infarctus du myocarde doit toujours inclure une évaluation de la fonction rénale. La sécurité d'utilisation de l'association valsartan/hydrochlorothiazide n'a pas été établie chez les patients ayant une insuffisance cardiaque chronique sévère.

Il est donc impossible d'exclure que l'utilisation de l'association valsartan/hydrochlorothiazide puisse être associée à une altération de la fonction rénale, en raison de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. Cette association ne doit pas être utilisée chez ces patients.

Sténose de l'artère rénale

L'association valsartan/hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisée pour traiter l'hypertension chez les patients ayant une sténose unilatérale ou bilatérale des artères rénales ou une sténose artérielle sur rein unique, car les taux d'urée sanguine et la créatinémie peuvent augmenter chez ces patients.

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne doivent pas être traités par l'association valsartan/hydrochlorothiazide, car leur système rénine-angiotensine n'est pas activé.

Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme c'est le cas avec tous les autres vasodilatateurs, il est indiqué d'être particulièrement prudent chez les patients souffrant d'une sténose aortique ou mitrale, ou d'une cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHO).

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients ayant une insuffisance rénale si la clairance de la créatinine est ≥ 30 ml/min (voir rubrique 4.2). Il est recommandé de surveiller périodiquement les taux sériques de potassium, de créatinine et d'acide urique lorsqu'on utilise l'association valsartan/hydrochlorothiazide chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

L'utilisation concomitante de valsartan et d'aliskirène est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance rénale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Transplantation rénale

Il n'existe actuellement aucune expérience concernant la sécurité d'utilisation de l'association valsartan/hydrochlorothiazide chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

Insuffisance hépatique

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase, l'association valsartan/hydrochlorothiazide doit s'utiliser avec prudence (voir rubriques 4.2 et 5.2). Les thiazides doivent s'utiliser avec prudence chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique ou une maladie hépatique évolutive, car des modifications mineures de l'équilibre hydro-électrolytique pourraient précipiter la survenue d'un coma hépatique.

Antécédents d'angio-œdème

Un angio-œdème, notamment un gonflement du larynx et de la glotte, entraînant 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 déjà présenté un angio-œdème avec d'autres médicaments, y compris des IECA. Le traitement par l'association valsartan/hydrochlorothiazide doit être immédiatement interrompu chez les patients qui développent un angio-œdème et cette association ne doit plus être administrée (voir rubrique 4.8).

Angioedème intestinal

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

Lupus érythémateux disséminé

On a rapporté que les diurétiques thiazides, dont l'hydrochlorothiazide, exacerbent ou activent le lupus érythémateux disséminé.

Autres troubles métaboliques

Les diurétiques thiazides, dont l'hydrochlorothiazide, peuvent modifier la tolérance au glucose et augmenter les taux sériques de cholestérol, de triglycérides et d'acide urique. Chez les patients diabétiques, des ajustements de la posologie de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux peuvent s'avérer nécessaire.

Les thiazides peuvent réduire l'excrétion urinaire de calcium et induire une élévation légère et intermittente des taux sériques de calcium en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie sous-jacente. Il faut interrompre le traitement par thiazides avant d'effectuer des tests de fonction parathyroïdienne.

Photosensibilité

On a rapporté des cas de réactions de photosensibilité avec les diurétiques thiazides (voir rubrique 4.8). Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement, il est recommandé d'arrêter le traitement. Si l'on estime qu'une nouvelle administration du diurétique s'avère nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Grossesse

Un traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ne doit pas être instauré pendant la grossesse. Sauf si l'on estime que la poursuite de la thérapie par un ARAII s'avère essentielle, les patientes planifiant une grossesse doivent passer à d'autres traitements antihypertenseurs ayant un profil de sécurité établi pour l'utilisation pendant la grossesse. Si l'on diagnostique une grossesse, il faut arrêter immédiatement le traitement par ARAII et si nécessaire, instaurer une autre thérapie (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Mise en garde générale

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

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, a été associé à la survenue d'une réaction idiosyncrasique donnant lieu à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie aiguë transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes incluent une diminution brutale de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et surviennent typiquement dans les quelques heures à semaines suivant le début du traitement. En l'absence de traitement, un glaucome aigu à angle fermé peut mener à une perte de vision permanente.

Le traitement principal consiste à interrompre au plus vite le traitement par hydrochlorothiazide. Des traitements médicaux ou chirurgicaux urgents peuvent s'avérer nécessaires si la pression intraoculaire reste incontrôlable. Les facteurs de risque de glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

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

Des données indiquent que l'utilisation concomitante d'IECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (y compris d'insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA induit par l'utilisation combinée d'IECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène, n'est donc pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Si un traitement induisant cette double inhibition est considéré comme absolument nécessaire, il ne doit s'effectuer que sous la surveillance d'un spécialiste et il doit s'accompagner d'une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des taux d'électrolytes et de la tension artérielle.

Les IECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Cancer de la peau non mélanome

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

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

Toxicité respiratoire aiguë

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

Excipients

Lactose

Les patients ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose, ne doivent pas prendre ce médicament (voir rubrique 6.1).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Interactions associées tant au valsartan qu'à l'hydrochlorothiazide

Associations déconseillées

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et une toxicité du lithium ont été signalées en cas d'administration concomitante de lithium avec des IECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou des thiazides, dont l'hydrochlorothiazide. Étant donné que les thiazides induisent une réduction de la clairance rénale du lithium, le risque de toxicité du lithium peut vraisemblablement augmenter davantage avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide. Si cette association s'avère nécessaire, il est recommandé de surveiller attentivement les taux sériques de lithium.

Associations nécessitant d'être prudent

Autres agents antihypertenseurs

L'association valsartan/hydrochlorothiazide peut augmenter les effets d'autres agents antihypertenseurs (p. ex. guanéthidine, méthildopa, vasodilatateurs, IECA, ARA, bêtabloquants, antagonistes du calcium et IRD).

Amines vasopressives (p. ex. noradrénaline, adrénaline)

Réduction possible de la réponse aux amines vasopressives. La pertinence clinique de cet effet est incertaine et insuffisante pour empêcher leur utilisation.

Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), incluant les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'acide acétylsalicylique (à une dose > 3 g/jour) et les AINS non sélectifs

En cas d'administration simultanée, les AINS peuvent atténuer l'effet antihypertenseur tant des antagonistes de l'angiotensine II que de l'hydrochlorothiazide. De plus, l'utilisation concomitante de l'association valsartan/hydrochlorothiazide et d'AINS peut donner lieu à une aggravation de la fonction rénale et à une augmentation des taux sériques de potassium. Il est donc recommandé de surveiller la fonction rénale au début de traitement et de veiller à l'hydratation adéquate du patient.

Interactions associées au valsartan

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par les ARA, les IECA ou l'aliskirène

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

Associations déconseillées

Diurétiques d'épargne potassique, suppléments de potassium, substituts sodés contenant du potassium et autres substances pouvant augmenter les taux de potassium

Si l'on estime qu'un traitement par un médicament influençant les taux de potassium s'avère nécessaire en association avec le valsartan, il est conseillé de surveiller les taux plasmatiques de potassium.

Transporteurs

Des données in vitro indiquent que le valsartan est un substrat du transporteur hépatique d'influx OATP1B1/OATP1B3 et du transporteur hépatique d'efflux MRP2. On ne connaît pas la signification clinique de cette observation. L'administration concomitante d'inhibiteurs du transporteur d'influx (p. ex. rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (p. ex. ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique au valsartan. Une prudence particulière est de rigueur lorsqu'on instaure ou termine un traitement concomitant par ces médicaments.

Aucune interaction

Au cours d'études d'interactions médicamenteuses réalisées avec le valsartan, on n'a constaté aucune interaction cliniquement significative entre le valsartan et l'une des substances suivantes: cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide. La digoxine et l'indométacine pourraient présenter une interaction avec le composant hydrochlorothiazide de l'association valsartan/hydrochlorothiazide (voir « Interactions associées à l'hydrochlorothiazide »).

Interactions associées à l'hydrochlorothiazide

Associations nécessitant d'être prudent

Médicaments ayant un effet sur les taux sériques de potassium

L'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide peut se renforcer en cas d'administration concomitante de diurétiques augmentant la perte de potassium, de corticostéroïdes, de laxatifs, d'ACTH, d'amphotéricine, de carbénoxolone, de pénicilline G, d'acide salicylique et dérivés salicylés.

Si l'on prescrit simultanément ces médicaments avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide, il est conseillé de surveiller les taux plasmatiques de potassium (voir rubrique 4.4).

Médicaments susceptibles d'induire des torsades de pointe

Vu le risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide doit s'administrer avec prudence en cas d'association avec des médicaments susceptibles d'induire des torsades de pointes, en particulier les antiarythmiques de classes Ia et III, et certains antipsychotiques.

Médicaments ayant un effet sur les taux sériques de sodium

L'effet hyponatrémique des diurétiques peut se renforcer en cas d'administration concomitante de médicaments tels que les antidépresseurs, les antipsychotiques, les antiépileptiques, etc. Il est conseillé d'être prudent en cas d'administration prolongée de ces médicaments.

Glycosides digitaliques

Une hypokaliémie ou une hypomagnésémie induite par les thiazides peuvent survenir et constituer des effets indésirables favorisant la survenue d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques (voir rubrique 4.4).

Sels de calcium et vitamine D

L'administration de diurétiques thiazides, dont l'hydrochlorothiazide, avec de la vitamine D ou des sels de calcium peut potentialiser l'augmentation de la calcémie. L'utilisation concomitante de diurétiques de type thiazide avec des sels de calcium peut induire une hypercalcémie chez les patients prédisposés à l'hypercalcémie (p. ex. hyperparathyroïdie, cancer ou affections dépendant des taux de vitamine D), en raison d'une augmentation de la réabsorption tubulaire de calcium.

Antidiabétiques (hypoglycémiant oraux et insuline)

Les thiazides peuvent modifier la tolérance au glucose. Un ajustement de la dose du médicament antidiabétique peut s'avérer nécessaire.

La metformine doit s'utiliser avec prudence vu le risque d'acidose lactique induite par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle associée à l'hydrochlorothiazide.

Bêtabloquants et diazoxide

L'utilisation concomitante de diurétiques thiazides, dont l'hydrochlorothiazide, avec des bêtabloquants peut accroître le risque d'hyperglycémie. Les diurétiques thiazides, dont l'hydrochlorothiazide, peuvent augmenter l'effet hyperglycémiant du diazoxide.

Médicaments utilisés dans le traitement de la goutte (probénécid, sulfinpyrazone et allopurinol)

Un ajustement de la dose des médicaments uricosuriques peut s'avérer nécessaire car l'hydrochlorothiazide peut augmenter les taux sériques d'acide urique. Une augmentation de la posologie du probénécid ou du sulfinpyrazone peut s'avérer nécessaire. L'administration concomitante de diurétiques thiazides, dont l'hydrochlorothiazide, peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Agents anti-cholinergiques et autres médicaments ayant un effet sur la motilité gastrique

Les agents anticholinergiques (p.ex. atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques de type thiazide, apparemment suite à une réduction de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique. Inversement, on s'attend à ce que les médicaments procinétiques tels que le cisapride diminuent la biodisponibilité des diurétiques de type thiazide.

Amantadine

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

Résines échangeuses d'ions

L'absorption des diurétiques thiazidiques, y compris de l'hydrochlorothiazide, diminue en cas de traitement concomitant par colestyramine ou colestipol, ce qui pourrait induire des effets sous-thérapeutiques des diurétiques thiazides. Néanmoins, le fait de répartir les prises d'hydrochlorothiazide et de la résine de manière à ce que l'hydrochlorothiazide soit administré au moins 4 heures avant ou 4 à 6 heures après l'administration des résines, devrait normalement minimiser l'interaction.

Agents cytotoxiques

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

Myorelaxants non dépolarisants (p. ex. tubocurarine)

Les diurétiques thiazides, dont l'hydrochlorothiazide, potentialisent l'action des myorelaxants tels que les dérivés du curare.

Ciclosporine

Le traitement concomitant par ciclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et la survenue des complications telles que la goutte.

Alcool, barbituriques ou narcotiques

L'administration concomitante de diurétiques thiazides avec des substances ayant également un effet hypotenseur (p. ex. en réduisant l'activité du système nerveux central sympathique ou en ayant un effet vasodilatateur direct) peut renforcer l'hypotension orthostatique.

Méthylidopa

Chez les patients recevant un traitement concomitant par méthylidopa et hydrochlorothiazide, on a rapporté des cas isolés d'anémie hémolytique.

Produits de contraste iodés

En cas de déshydratation induite par les diurétiques, il existe un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, particulièrement en cas d'administration de doses élevées de produit iodé. Il faut réhydrater les patients avant l'administration.

4.6 Fertilité, 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 second et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques ne sont pas concluantes concernant le risque de tératogénicité consécutif à l'exposition aux IECA pendant le premier trimestre de la grossesse; il est néanmoins impossible d'exclure un risque légèrement accru. Alors qu'il n'existe aucune donnée épidémiologique contrôlée concernant le risque lié aux inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), des risques similaires peuvent exister pour cette classe de médicaments. Sauf si l'on estime essentiel de poursuivre la thérapie par un ARAII, les patientes planifiant une grossesse doivent passer à d'autres traitements antihypertenseurs ayant un profil de sécurité établi pour l'utilisation pendant la grossesse. Si l'on diagnostique une grossesse, il faut arrêter immédiatement le traitement par ARAII et si cela s'avère adéquat, il faut instaurer une autre thérapie.

On sait que l'exposition à un traitement par un ARAII pendant les second et troisième trimestres de la grossesse induit une toxicité fœtale chez l'être humain (altération de la fonction rénale, oligoamnios, retard d'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). (Voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition à un ARAII dès le second trimestre de la grossesse, on recommande d'effectuer un contrôle échographique de la fonction rénale et du crâne.

Les nouveau-nés dont la mère a pris des ARAII doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter une éventuelle hypotension (voir également rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide

L'expérience est limitée concernant l'utilisation d'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre. Les études réalisées chez l'animal sont insuffisantes. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant les second et troisième trimestres de la grossesse peut compromettre la perfusion fœto-placentaire et peut causer des effets néonataux et fœtaux tels qu'un ictère, des troubles de l'équilibre électrolytique et une thrombocytopenie.

Allaitement

On ne dispose d'aucune information concernant l'utilisation de valsartan pendant l'allaitement. L'hydrochlorothiazide s'élimine dans le lait maternel. L'utilisation de l'association valsartan/hydrochlorothiazide est donc déconseillée pendant l'allaitement. Il est préférable d'opter pour d'autres traitements ayant un profil de sécurité mieux établi pendant l'allaitement, particulièrement en cas d'allaitement d'un nouveau-né ou d'un nourrisson prématuré.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements ou une fatigue peuvent occasionnellement survenir.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés plus souvent lors des études cliniques et des examens biologiques avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide qu'avec le placebo et les effets individuels rapportés après la commercialisation du médicament sont présentés ci-dessous, par classe de systèmes d'organes. Les effets indésirables connus pour chaque composant administré séparément mais n'ayant pas été observés lors des études cliniques peuvent également survenir pendant le traitement par l'association valsartan/hydrochlorothiazide.

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

Tableau 1. Fréquence des effets indésirables observés avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent Déshydratation

Affections du système nerveux

Très rare Etourdissements

Peu fréquent Paresthésies

Fréquence indéterminée Syncope

Affections oculaires

Peu fréquent Vision floue

Indéterminée Épanchement choroïdien

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent Acouphènes

Affections vasculaires

Peu fréquent Hypotension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent Toux

Fréquence indéterminée Œdème pulmonaire non cardiogénique

Affections gastro-intestinales

Très rare Diarrhée

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent Myalgies

Très rare Arthralgies

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence indéterminée Altération de la fonction rénale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent Fatigue

Investigations

Fréquence indéterminée Augmentation des taux sériques d'acide urique. Augmentation des taux sériques de bilirubine et de créatinine, hypokaliémie, hyponatrémie, élévation des taux d'azote uréique du sang, neutropénie

Informations supplémentaires concernant les composants individuels

Les effets indésirables rapportés précédemment avec l'un des composants individuels peuvent également constituer des effets indésirables potentiels de l'association valsartan/hydrochlorothiazide, même s'ils n'ont pas été observés au cours des études cliniques ni durant la période suivant la commercialisation du médicament.

Tableau 2. Fréquence des effets indésirables observés avec le valsartan

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence indéterminée Diminution des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, thrombocytopénie

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée Autres réactions allergiques/d'hypersensibilité, incluant une maladie sérique

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée Augmentation des taux sériques de potassium, hyponatrémie

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent Vertiges

Affections vasculaires

Fréquence indéterminée Vascularite

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent Douleur abdominale

Très rare Angioedème intestinal

Affections hépatobiliaires

Fréquence indéterminée Elévation des valeurs aux tests de fonction hépatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée Angio-œdème, dermatite bulleuse, éruption cutanée, prurit

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence indéterminée Insuffisance rénale

Tableau 3. Fréquence des effets indésirables observés avec l'hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide a été abondamment prescrit durant de nombreuses années, fréquemment à des doses plus élevées que celles administrées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide. On a rapporté les effets indésirables suivants chez des patients traités par une monothérapie de diurétiques thiazides, dont l'hydrochlorothiazide:

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

Fréquence indéterminée Cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare Thrombocytopénie s'accompagnant parfois d'un purpura

Très rare Agranulocytose, leucopénie, anémie hémolytique, insuffisance médullaire
Fréquence indéterminée Anémie aplasique

Affections du système immunitaire

Très rare Réactions d'hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent Hypokaliémie, augmentation des taux sanguins de lipides (principalement en cas d'administration de doses plus élevées)

Fréquent Hyponatrémie, hypomagnésémie, hyperuricémie

Rare Hypercalcémie, hyperglycémie, glycosurie et aggravation d'un état métabolique diabétique

Très rare Alcalose hypochlorémique

Affections psychiatriques

Rare Dépression, troubles du sommeil

Affections du système nerveux

Rare Céphalées, étourdissements, paresthésies

Affections oculaires

Rare Troubles de la vision

Fréquence indéterminée Glaucome aigu à angle fermé

Affections cardiaques

Rare Arythmies cardiaques

Affections vasculaires

Fréquent Hypotension orthostatique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très rare Détresse respiratoire incluant la pneumonie et l'œdème pulmonaire, Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)

Affections gastro-intestinales

Fréquent Perte d'appétit, légères nausées et vomissements

Rare Constipation, inconfort gastro-intestinal, diarrhée

Très rare Pancréatite

Affections hépatobiliaires

Rare Cholestase intra-hépatique ou ictère

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence indéterminée Dysfonction rénale, insuffisance rénale aiguë

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent Urticaire et autres formes d'éruption cutanée

Rare Photosensibilité

Très rare Vascularite nécrosante et nécrolyse épidermique toxique, réactions de type lupus érythémateux cutané, réactivation d'un lupus érythémateux cutané

Fréquence indéterminée Erythème polymorphe

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence indéterminée Pyrexie, asthénie

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquence indéterminée Spasmes musculaires

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquent

Impuissance

Description de certains effets indésirables

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:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Symptômes

Un surdosage de valsartan peut induire une hypotension marquée, ce qui pourrait donner lieu à une diminution du niveau de conscience, à un collapsus circulatoire et/ou à un choc. De plus, les signes et symptômes suivants peuvent survenir en raison d'un surdosage du composant hydrochlorothiazide: nausées, somnolence, hypovolémie et troubles électrolytiques associés à des arythmies cardiaques et à des spasmes musculaires.

Traitement

Les mesures thérapeutiques dépendent du moment de l'ingestion ainsi que du type et de la sévérité des symptômes, la stabilisation de l'état circulatoire étant d'une importance primordiale.

En cas d'hypotension, il faut allonger le patient sur le dos et administrer rapidement des suppléments sodés et volémiques.

Il est impossible d'éliminer le valsartan par hémodialyse en raison de son degré élevé de liaison aux protéines plasmatiques, tandis que la dialyse permet d'obtenir la clairance de l'hydrochlorothiazide.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Valsartan/hydrochlorothiazide

Co-Valsartan EG 80 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Lors d'une étude contrôlée par comparateur actif, randomisée et réalisée en double aveugle chez des patients dont la tension artérielle est insuffisamment contrôlée par 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, on a observé des réductions moyennes de la TA systolique/diastolique significativement plus élevées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg), par rapport à l'hydrochlorothiazide 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) et à l'hydrochlorothiazide 25 mg (6,8/5,7 mmHg). De plus, un pourcentage significativement plus élevé de patients répondaient (TA diastolique < 90 mmHg ou réduction ≥ 10 mmHg) avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (60%), par rapport

à l'hydrochlorothiazide 12,5 mg (25%) et à l'hydrochlorothiazide 25 mg (27%).

Lors d'une étude contrôlée par comparateur actif, randomisée et réalisée en double aveugle chez des patients dont la tension artérielle est insuffisamment contrôlée par 80 mg de valsartan, on a observé des réductions moyennes de la TA systolique/diastolique significativement plus élevées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg), par rapport au valsartan 80 mg (3,9/5,1 mmHg) et au valsartan 160 mg (6,5/6,2 mmHg). De plus, un pourcentage significativement plus élevé de patients répondaient (TA diastolique < 90 mmHg ou réduction \geq 10 mmHg) avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (51%), par rapport au valsartan 80 mg (36%) et au valsartan 160 mg (37%).

Lors d'une étude contrôlée par placebo, randomisée, réalisée en double aveugle selon un mode factoriel et comparant des associations de doses variées de valsartan/hydrochlorothiazide à leurs composants respectifs, on a observé des réductions moyennes de la TA systolique/diastolique significativement plus élevées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg), par rapport au placebo (1,9/4,1 mmHg), à l'hydrochlorothiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) et au valsartan 80 mg (8,8/8,6 mmHg). De plus, un pourcentage significativement plus élevé de patients répondaient (TA diastolique < 90 mmHg ou réduction \geq 10 mmHg) avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (64%), par rapport au placebo (29%) et à l'hydrochlorothiazide (41%).

Co-Valsartan EG 160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Lors d'une étude contrôlée par comparateur actif, randomisée et réalisée en double aveugle chez des patients dont la tension artérielle est insuffisamment contrôlée par 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, on a observé des réductions moyennes de la TA systolique/diastolique significativement plus élevées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg), par rapport à l'hydrochlorothiazide 25 mg (5,6/2,1 mmHg). De plus, un pourcentage significativement plus élevé de patients répondaient (TA < 140/90 mmHg ou réduction de la TAS \geq 20 mmHg ou réduction de la TAD \geq 10 mmHg) avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (50%), par rapport à l'hydrochlorothiazide 25 mg (25%).

Lors d'une étude contrôlée par comparateur actif, randomisée et réalisée en double aveugle chez des patients dont la tension artérielle est insuffisamment contrôlée par 160 mg de valsartan, on a observé des réductions moyennes de la TA systolique/diastolique significativement plus élevées tant avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) qu'avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (14,4/10,4 mmHg), par rapport au valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). La différence de réduction de la TA entre les associations 160/25 mg et 160/12,5 mg atteignait également le niveau de signification statistique. De plus, un pourcentage significativement plus élevé de patients répondaient (TA diastolique < 90 mmHg ou réduction \geq 10 mmHg) avec les associations valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (68%) et 160/12,5 (62%), par rapport au valsartan 160 mg (49%).

Lors d'une étude contrôlée par placebo, randomisée, réalisée en double aveugle selon un mode factoriel et comparant des associations de doses variées de valsartan/hydrochlorothiazide à leurs composants respectifs, on a observé des réductions moyennes de la TA systolique/diastolique significativement plus élevées avec les associations valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) et 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg), par rapport au placebo (1,9/4,1 mmHg) et aux monothérapies respectives d'hydrochlorothiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), d'hydrochlorothiazide 25 mg (12,7/9,3 mmHg) et de valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). De plus, un pourcentage significativement plus élevé de patients répondaient (TA diastolique < 90 mmHg ou réduction \geq 10 mmHg) avec les associations valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (81%) et valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (76%), par rapport au placebo (29%) et aux monothérapies respectives d'hydrochlorothiazide 12,5 mg (41%), d'hydrochlorothiazide 25 mg (54%) et de valsartan 160 mg (59%).

Co-Valsartan EG 160 mg/25 mg comprimés pelliculés

Lors d'une étude contrôlée par comparateur actif, randomisée et réalisée en double aveugle chez des

patients dont la tension artérielle est insuffisamment contrôlée par 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, on a observé des réductions moyennes de la TA systolique/diastolique significativement plus élevées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg), par rapport à l'hydrochlorothiazide 25 mg (5,6/2,1 mmHg). De plus, un pourcentage significativement plus élevé de patients répondaient (TA < 140/90 mmHg ou réduction de la TAS \geq 20 mmHg ou réduction de la TAD \geq 10 mmHg) avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (50%), par rapport à l'hydrochlorothiazide 25 mg (25%).

Lors d'une étude contrôlée par comparateur actif, randomisée et réalisée en double aveugle chez des patients dont la tension artérielle est insuffisamment contrôlée par 160 mg de valsartan, on a observé des réductions moyennes de la TA systolique/diastolique significativement plus élevées tant avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) qu'avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg), par rapport au valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). La différence de réductions de la TA entre les associations 160/25 mg et 160/12,5 mg atteignait également le niveau de signification statistique. De plus, un pourcentage significativement plus élevé de patients répondaient (TA diastolique < 90 mmHg ou réduction \geq 10 mmHg) avec les associations valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (68%) et 160/12,5 (62%), par rapport au valsartan 160 mg (49%).

Lors d'une étude contrôlée par placebo, randomisée, réalisée en double aveugle selon un mode factoriel et comparant des associations de doses variées de valsartan/hydrochlorothiazide à leurs composants respectifs, on a observé des réductions moyennes de la TA systolique/diastolique significativement plus élevées avec les associations valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) et 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg), par rapport au placebo (1,9/4,1 mmHg) et aux monothérapies respectives d'hydrochlorothiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), d'hydrochlorothiazide 25 mg (12,7/9,3 mmHg) et de valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). De plus, un pourcentage significativement plus élevé de patients répondaient (TA diastolique < 90 mmHg ou réduction \geq 10 mmHg) avec les associations valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (81%) et valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (76%), par rapport au placebo (29%) et aux monothérapies respectives d'hydrochlorothiazide 12,5 mg (41%), d'hydrochlorothiazide 25 mg (54%) et de valsartan 160 mg (59%).

Des réductions dose-dépendantes des taux sériques de potassium sont survenues lors des études cliniques contrôlées réalisées avec l'association valsartan + hydrochlorothiazide. La réduction des taux sériques de potassium survenait plus souvent chez les patients recevant 25 mg d'hydrochlorothiazide que chez ceux en recevant 12,5 mg. Lors des études cliniques contrôlées réalisées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide, l'effet hypokaliémant de l'hydrochlorothiazide était atténué par l'effet d'épargne potassique exercé par le valsartan.

A ce jour, on ignore encore les effets bénéfiques de l'association du valsartan avec l'hydrochlorothiazide sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires.

Des études épidémiologiques ont révélé que le traitement à long terme par l'hydrochlorothiazide réduit le risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaires.

Valsartan

Le valsartan est un antagoniste spécifique et actif par voie orale récepteurs de l'angiotensine II (Ang II). Il agit de manière sélective sur les récepteurs de sous-type AT₁, qui sont responsables des effets connus de l'angiotensine II. L'augmentation des taux plasmatiques d'Ang II, induite par le blocage des récepteurs AT₁ par le valsartan, peut stimuler le récepteur AT₂ non bloqué, ce qui semble compenser l'effet du récepteur AT₁. Le valsartan n'exerce aucune activité agoniste partielle sur les récepteurs AT₁ et son affinité pour les récepteurs AT₁ est largement supérieure (environ 20 000 fois supérieure) à celle pour les récepteurs AT₂. On sait que le valsartan ne se lie ou ne bloque aucun autre récepteur hormonal ni canal ionique connu comme jouant un rôle important dans la régulation cardiovasculaire.

Le valsartan n'inhibe pas l'ECA (également connue sous le nom de kininase II), qui convertit l'Ang I en Ang II et dégrade la bradykinine. Vu qu'il n'existe aucun effet sur l'IECA ni 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 survenue d'une toux. Au cours d'études cliniques où l'on comparait le valsartan avec un IECA, l'incidence de la toux sèche était significativement inférieure ($P < 0,05$) chez les patients traités par valsartan, par rapport à ceux traités par un IECA (respectivement 2,6% contre 7,9%). Lors d'une étude clinique réalisée chez des patients ayant des antécédents de toux sèche survenue lors d'un traitement par un IECA, 19,5% des sujets recevant du valsartan et 19,0% des sujets recevant un diurétique thiazide ont présenté une toux, contre 68,5% des sujets traités par un IECA ($P < 0,05$).

Chez des patients hypertendus, l'administration de valsartan induit une réduction de la tension artérielle, sans modifier la fréquence cardiaque. Chez la plupart des patients, après l'administration d'une dose orale unique, l'effet antihypertenseur apparaît dans les 2 heures, et la réduction maximale de la tension artérielle s'obtient dans les 4 à 6 heures. L'effet antihypertenseur persiste pendant plus de 24 heures après l'administration. En cas d'administration répétée, l'effet hypotenseur maximal exercé par une dose quelconque est généralement dans les 2 à 4 semaines et persiste durant la thérapie à long terme. En cas d'association à l'hydrochlorothiazide, on obtient une réduction supplémentaire significative de la tension artérielle.

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

Chez des patients hypertendus ayant un diabète de type 2 et une micro-albuminurie, on a constaté que le valsartan réduit l'excrétion urinaire d'albumine. L'étude MARVAL (*Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*, réduction de la micro-albuminurie avec le valsartan) a évalué la réduction de l'excrétion urinaire d'albumine (EUA) avec le valsartan (80 à 160 mg une fois par jour) par rapport à l'amlodipine (5 à 10 mg une fois par jour), chez 332 patients ayant un diabète de type 2 (âge moyen: 58 ans; 265 hommes) et une micro-albuminurie (valsartan: 58 $\mu\text{g}/\text{min}$; amlodipine: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), une tension artérielle normale ou élevée et une fonction rénale préservée (créatinémie $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$). Après 24 semaines, l'EUA était réduite de 42% ($p < 0,001$) (-24,2 $\mu\text{g}/\text{min}$; IC à 95%: -40,4 à -19,1) avec le valsartan et d'environ 3% (-1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; IC à 95%: -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*, réduction de la protéinurie avec Diovan) a examiné de manière plus détaillée l'efficacité du valsartan à réduire l'EUA chez 391 patients hypertendus (TA=150/88 mmHg) ayant un diabète de type 2, une albuminurie (moyenne=102 $\mu\text{g}/\text{min}$; 20-700 $\mu\text{g}/\text{min}$) et une fonction rénale préservée (taux sériques moyens de créatinine = 80 $\mu\text{mol}/\text{l}$). Les patients ont été randomisés pour recevoir l'une des 3 doses de valsartan (160, 320 et 640 mg une fois par jour) et traités pendant 30 semaines. L'objectif de l'étude était de déterminer la dose optimale de valsartan permettant de réduire l'EUA chez des patients hypertendus ayant un diabète de type 2. Après 30 semaines, le pourcentage de modification de l'EUA était significativement réduit de 36% par rapport à la valeur initiale avec la dose de 160 mg de valsartan (IC à 95%: 22 à 47%), et de 44% avec la dose de 320 mg de valsartan (IC à 95%: 31 à 54%). On a conclu que l'administration de 160 à 320 mg de valsartan induisait des réductions cliniquement significatives de l'EUA chez les patients hypertendus ayant un diabète de type 2.

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

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

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

d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IECA et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

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

Hydrochlorothiazide

Le site d'action des diurétiques thiazides se situe principalement dans le tube rénal contourné distal. Au niveau du cortex rénal, on a démontré l'existence d'un récepteur de haute affinité, qui constitue le site de liaison primaire nécessaire à l'effet des diurétiques thiazides et à l'inhibition du transport de NaCl dans le tube contourné distal. Le mode d'action des diurétiques thiazides consiste en une inhibition du transport simultané de Na⁺Cl⁻, probablement par compétition au niveau du site Cl⁻, en agissant ainsi sur les mécanismes de réabsorption électrolytique: directement en augmentant l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités plus ou moins équivalentes, et indirectement en exerçant un effet diurétique réduisant le volume plasmatique, avec par conséquent une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique, une sécrétion d'aldostérone et une perte urinaire de potassium, ainsi qu'une réduction des taux sériques de potassium.

La liaison rénine-aldostérone est régulée par l'angiotensine II. En cas d'utilisation concomitante de valsartan, la réduction des taux sériques de potassium est donc moins prononcée qu'avec une monothérapie d'hydrochlorothiazide.

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

En cas d'administration concomitante de valsartan, la biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide diminue d'environ 30%. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide n'influence pas considérablement la cinétique du valsartan. Cette interaction n'a aucun impact sur l'utilisation combinée de valsartan et d'hydrochlorothiazide, car des études cliniques contrôlées ont révélé l'existence d'un effet antihypertenseur net et plus important qu'en cas d'administration isolée des médicaments ou du placebo.

Valsartan

Absorption

Après l'administration orale de valsartan en monothérapie, les concentrations plasmatiques maximales de valsartan sont atteintes dans les 2 à 4 heures. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23%. La prise de nourriture diminue d'environ 40% l'exposition (mesurée par l'ASC) au valsartan et d'environ 50% les concentrations plasmatiques maximales, même si environ 8 heures après l'administration, les concentrations plasmatiques de valsartan sont similaires pour les groupes à jeun et non à jeun. Cependant, cette réduction de l'ASC n'est pas associée à une diminution cliniquement significative de l'effet thérapeutique, et le valsartan peut donc s'administrer avec ou sans nourriture.

Distribution

Après administration intraveineuse, le volume de distribution du valsartan à l'état d'équilibre est d'environ 17 litres, ce qui indique que le valsartan ne se distribue pas de manière importante dans les tissus. Le taux de liaison du valsartan aux protéines sériques est élevé (94 à 97%) et il se lie principalement à l'albumine sérique.

Biotransformation

Le valsartan ne subit aucune biotransformation importante car seulement environ 20% de la dose se retrouve sous forme de métabolites. De faibles concentrations plasmatiques d'un métabolite hydroxy ont été identifiées dans le plasma (moins de 10% de l'ASC du valsartan). Ce métabolite est inactif sur le plan pharmacologique.

Élimination

Le valsartan présente une décroissance cinétique multi-exponentielle ($t_{1/2\alpha} < 1$ h et $t_{1/2\beta}$ d'environ 9 h). Le valsartan s'élimine principalement par voie fécale (environ 83% de la dose) et par voie rénale (environ 13% de la dose), principalement sous forme inchangée. Après une 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 l'administration d'une dose orale, l'absorption d'hydrochlorothiazide est rapide (t_{\max} égal à environ 2 heures). Dans l'intervalle des doses thérapeutiques, l'augmentation de l'ASC moyenne est linéaire et proportionnelle à la dose.

L'effet des aliments sur l'absorption d'hydrochlorothiazide n'est que peu cliniquement significatif. La biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 70% après une administration orale.

Distribution

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

L'hydrochlorothiazide circulant se lie aux protéines sériques (taux de liaison de 40 à 70%), principalement à l'albumine sérique.

L'hydrochlorothiazide s'accumule également dans les érythrocytes, avec un taux environ 3 fois plus élevé que dans le plasma.

Élimination

L'hydrochlorothiazide s'élimine principalement sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination plasmatique de l'hydrochlorothiazide avoisine les 6 à 15 heures en phase terminale d'élimination. La cinétique de l'hydrochlorothiazide ne se modifie pas en cas d'administration répétée et l'accumulation est minime avec une prise par jour. Plus de 95% de la dose absorbée s'élimine par voie urinaire, sous forme inchangée. La clairance rénale inclut une filtration passive et une sécrétion active dans le tubule rénal.

Populations particulières

Patients âgés

Chez certains sujets âgés, on a observé une légère augmentation de l'exposition systémique au valsartan, par rapport aux sujets plus jeunes. Néanmoins, la signification clinique de cet effet n'a pas été démontrée.

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

Insuffisance rénale

A la dose recommandée de l'association valsartan/hydrochlorothiazide, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients ayant une filtration glomérulaire (GFR) comprise entre 30 et 70 ml/min.

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation de l'association valsartan/hydrochlorothiazide chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (GFR < 30 ml/min) et chez les patients sous dialyse. Le valsartan se lie fortement aux protéines plasmatiques et la dialyse ne permet donc pas de l'éliminer. Par contre, il est possible d'obtenir une clairance de l'hydrochlorothiazide par dialyse.

En cas d'insuffisance rénale, les concentrations plasmatiques maximales moyennes et les valeurs de l'ASC de l'hydrochlorothiazide augmentent et sa vitesse d'excrétion urinaire diminue. Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée, des valeurs d'ASC 3 fois plus élevées ont été observées pour l'hydrochlorothiazide. Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, des valeurs d'ASC 8 fois plus élevées ont été observées. L'hydrochlorothiazide est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

Lors d'une étude pharmacocinétique réalisée chez des patients ayant une dysfonction hépatique légère (n=6) à modérée (n=5), l'exposition au valsartan augmentait d'environ 2 fois par rapport aux volontaires sains (voir rubriques 4.2 et 4.4).

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation de valsartan chez des patients ayant une dysfonction hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Les maladies hépatiques n'exercent aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez le rat et le mouton, la toxicité potentielle induite par l'administration orale de l'association valsartan-hydrochlorothiazide a été évaluée au cours d'études durant jusqu'à six mois. Aucun des résultats observés n'a conduit à exclure l'utilisation de doses thérapeutiques chez l'être humain.

Lors des études de toxicité, les modifications induites par l'association sont probablement attribuables au composant valsartan. L'organe cible de la toxicité était le rein, où la réaction s'est avérée plus nette chez le mouton que chez le rat. L'administration de l'association a donné lieu à une atteinte rénale (néphropathie avec basophilie tubulaire, élévation de l'urémie, des taux plasmatiques de créatinine et des taux sériques de potassium, augmentation du volume urinaire et des électrolytes urinaires à partir d'une dose de 30 mg/kg/jour de valsartan + 9 mg/kg/jour d'hydrochlorothiazide chez le rat, et à partir d'une dose de 10 + 3 mg/kg/jour chez le mouton), probablement due à une modification de l'hémodynamique rénale. Chez le rat, ces doses représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) pour le valsartan et l'hydrochlorothiazide, en mg/m². Chez le mouton, ces doses représentent respectivement 0,3 et 1,2 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) pour le valsartan et l'hydrochlorothiazide, en mg/m². (Les calculs se basent sur l'administration d'une dose orale de 320 mg de valsartan/jour en association avec 25 mg d'hydrochlorothiazide/jour, chez un patient de 60 kg)

L'administration de doses élevées de l'association valsartan + hydrochlorothiazide induisait une réduction des paramètres relatifs aux globules rouges (numération des globules rouges, hémoglobine, hémocrite, à partir d'une dose de 100 + 31 mg/kg/jour chez le rat, et à partir d'une dose de 30 + 9 mg/kg/jour chez le mouton). Chez le rat, ces doses représentent respectivement 3,0 et 12 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) pour le valsartan et l'hydrochlorothiazide, en mg/m². Chez le mouton, ces doses représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) pour le valsartan et l'hydrochlorothiazide, en mg/m². (Les

calculs se basent sur l'administration d'une dose orale de 320 mg de valsartan/jour en association avec 25 mg d'hydrochlorothiazide/jour, chez un patient de 60 kg)

Chez le ouistiti, on a observé une atteinte de la muqueuse gastrique (à partir d'une dose de 30 + 9 mg/kg/jour). Au niveau du rein, l'association a également induit une hyperplasie des artérioles afférentes (en cas d'administration d'une dose de 600 + 188 mg/kg/jour chez le rat, et à partir d'une dose de 30 + 9 mg/kg/jour chez le ouistiti). Chez le ouistiti, ces doses représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) pour le valsartan et l'hydrochlorothiazide, en mg/m². Chez le rat, ces doses représentent respectivement 18 et 73 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) pour le valsartan et l'hydrochlorothiazide, en mg/m². (Les calculs se basent sur l'administration d'une dose orale de 320 mg de valsartan/jour en association avec 25 mg d'hydrochlorothiazide/jour, chez un patient de 60 kg)

Les effets mentionnés ci-dessus semblent dus à l'activité pharmacologique induite par l'administration de 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). Ces effets surviennent également avec les IECA. Chez l'être humain, ces observations ne semblent pas pertinentes en cas d'utilisation de doses thérapeutiques de valsartan.

La mutagénicité, la clastogénicité ou la carcinogénicité de l'association valsartan + hydrochlorothiazide n'ont pas été étudiées, car il n'existe aucune preuve d'une interaction entre les deux substances. Néanmoins, ces tests ont été réalisés pour les substances séparées; les résultats se sont avérés négatifs concernant la mutagénicité, la clastogénicité ou la carcinogénicité.

Chez le rat, l'administration de doses maternelles toxiques (600 mg/kg/jour) de valsartan durant les derniers jours de la gestation et pendant la lactation a induit une réduction de la survie, une diminution du gain pondéral et un retard de développement (décollement du pavillon de l'oreille et ouverture du conduit auditif) chez les descendants (voir rubrique 4.6). Ces doses administrées chez le rat (600 mg/kg/jour) représentent environ 18 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain en mg/m² (les calculs se basent sur l'administration d'une dose orale de 320 mg/jour, chez un patient de 60 kg). On a observé des résultats similaires avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide chez le rat et le lapin. Au cours d'études du développement embryonnaire et fœtal (Segment II) réalisées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide chez le rat et le lapin, on n'a observé aucun signe de tératogénicité; néanmoins, on a observé une toxicité fœtale associée à une toxicité maternelle.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:

Lactose monohydraté

Cellulose en poudre

Hypromellose

Croscarmellose sodique

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

Pelliculage:

Hypromellose

Macrogol 8000

Talc

Co-Valsartan EG 80 mg/12,5 mg

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer rouge (E172)

Co-Valsartan EG 160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer noir (E172)

Co-Valsartan EG 160 mg/25 mg comprimés pelliculés

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/PVDC/aluminium.

Emballages de 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 et 100 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

EG (Eurogenerics) SA

Esplanade Heysel b22

1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Co-Valsartan EG 80 mg/12,5 mg comprimés pelliculés: BE372373

Co-Valsartan EG 160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés: BE372382

Co-Valsartan EG 160 mg/25 mg comprimés pelliculés: BE372407

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

Date de première autorisation: 1 juillet 2010

Date de dernier renouvellement: 11 décembre 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Résumé des Caractéristiques du Produit

Date de mise à jour du texte : 01/2025

Date d'approbation du texte : 02/2025