RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Co-Diovane 80 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Comprimé ovoïde, orange clair portant l'impression HGH d'un côté et CG de l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée de Co-Diovane 80 mg/12,5 mg est un comprimé pelliculé une fois par jour. Une titration de la dose de chaque composant est recommandée. Dans chaque cas, l'augmentation de la dose d'un composant à la dose immédiatement supérieure doit être surveillée afin de réduire le risque d'hypotension et d'autres effets indésirables.

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

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

L'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines.
Chez la plupart des patients, l'effet maximal est observé en l'espace de 4 semaines. Cependant, chez certains patients un traitement de 4 à 8 semaines peut être nécessaire. Ceci doit être pris en compte lors de la titration de la dose.

Mode d'administration

Co-Diovane peut être pris pendant ou en dehors des repas et doit être administré avec de l'eau.

Populations particulières

Patients souffrant d'insuffisance rénale
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (filtration glomérulaire (FG) ≥ 30 ml/min). Du fait du composant hydrochlorothiazide, Co-Diovane est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (FG < 30 ml/min) et d'anurie (voir rubrique 4.3, 4.4 et 5.2).

Patients souffrant d'insuffisance hépatique
Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée, sans cholestase, la dose de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg (voir rubrique 4.4). Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose d'hydrochlorothiazide chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. En raison du composant valsartan, Co-Diovane 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).

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

Population pédiatrique
Co-Diovane n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives, aux autres produits dérivés des sulfamides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Deuxième et troisième trimestres de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), anurie.
- Hypokaliémie réfractaire, hyponatrémie, hypercalcémie et hyperuricémie symptomatique.
- L'association de Co-Diovane à des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG (débit de filtration glomérulaire) <60 ml/min/1,73 m^2) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Hydrochlorothiazide
Des cas d'hypokaliémie ont été rapportés pendant le traitement par des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide. Une surveillance fréquente de la kaliémie est recommandée.
L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, a été associée à une hyponatrémie et à une alcalose hypochlorémique. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, augmentent l'excrétion urinaire du magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie. Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion du calcium, ce qui peut provoquer une hypercalcémie.
Comme chez tout patient recevant un traitement diurétique, les taux d'électrolytes sériques doivent être contrôlés régulièrement à des intervalles appropriés.

Déplétion sodée et/ou volumique
Les signes cliniques de déséquilibre hydro-électrolytique doivent être surveillés chez les patients

recevant des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide.

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

Patients présentant une insuffisance cardiaque chronique sévère ou d'autres pathologies accompagnées d'une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone
Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensinealdostérone (ex. patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère), le traitement par un inhibiteur 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. L'évaluation des patients présentant une insuffisance cardiaque ou en post infarctus du myocarde doit toujours comprendre une évaluation de la fonction rénale. L'utilisation de Co-Diovane chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique sévère n'a pas été établie.
Cependant, du fait de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, il ne peut pas être exclu que l'utilisation de Co-Diovane puisse également être associée à une altération de la fonction rénale. Co-Diovane ne doit pas être administré chez ces patients.

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

Hyperaldostéronisme primaire
Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne doivent pas être traités par Co-Diovane car leur système rénine-angiotensine n'est pas activé.

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

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

Transplantation rénale
Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de Co-Diovane chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

Insuffisance hépatique
Co-Diovane doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase (voir rubriques 4.2 et 5.2). Les thiazides doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique ou une hépatopathie évolutive, car des altérations mineures de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent précipiter un coma hépatique.

Antécédent d'angiœdèmes
Des angiœdèmes, y compris un gonflement du larynx et de la glotte, entrainant une obstruction des voies aériennes et/ou un gonflement du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue ont été rapportés chez des patients traités par le valsartan. Certains de ces patients ont eu des antécédents d'angiœdèmes avec d'autres médicaments, y compris les IEC. Co-Diovane doit être immédiatement interrompu chez

les patients qui développent des angiœdèmes et ne doit pas être ré-administré (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
Des cas d'exacerbation ou d'activation d'un lupus érythémateux disséminé ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide.

Autres troubles métaboliques
Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter les taux sériques de cholestérol, de triglycérides et d'acide urique. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux chez les patients diabétiques.

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

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

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

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

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome secondaire aigu par fermeture de l'angle
L'hydrochlorothiazide, qui est un sulfamide, a été associé à une réaction idiosyncrasique aboutissant à un épanchement choroïdien avec trouble du champ visuel, une myopie transitoire aiguë et à un glaucome aigu par fermeture de l'angle. Les symptômes incluent une diminution soudaine de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire subite et apparaissent typiquement dans les quelques heures à quelques semaines suivant l'instauration du médicament. S'il n'est pas traité, le glaucome aigu par fermeture de l'angle peut entraîner une perte de vision permanente.

Le traitement principal consiste à arrêter l'hydrochlorothiazide au plus vite. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut devoir être envisagé si la pression intraoculaire reste non contrôlée. Les facteurs de risque pour le développement d'un glaucome aigu par fermeture de l'angle peuvent inclure un antécédent d'allergie à un sulfamide ou à une pénicilline.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)
Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë).
En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren, n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).
Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA 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'oedème 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, X 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

Association déconseillée
Lithium
Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été rapportées lors de l'administration concomitante de lithium avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide. En raison de la réduction de la clairance rénale du lithium par les thiazidiques, le risque de toxicité du lithium peut sans doute être encore augmenté par Co-Diovane. Au cas où une telle association s'avèrerait nécessaire, on recommande une stricte surveillance des taux sériques de lithium.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi
Autres antihypertenseurs
Co-Diovane peut majorer les effets des autres agents ayant des effets antihypertenseurs (par exemple guanéthidine, méthyldopa, vasodilatateurs, IEC, ARA, bêta-bloquants, inhibiteurs calciques et IDR).

Amines pressives (par exemple noradrénaline, adrénaline)
Diminution possible de la réponse aux amines pressives. La signification clinique de cet effet n'est pas certaine et insuffisante pour exclure leur utilisation.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'acide acétylsalicylique (à plus de 3 g/jour) et les AINS non sélectifs
En cas d'administration concomitante, les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des antagonistes de l'angiotensine II et de l'hydrochlorothiazide. De plus, la co-administration de Co-Diovane et d'AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et une augmentation de la kaliémie. Par conséquent, il convient de surveiller la fonction rénale en début de traitement et de maintenir un état d'hydratation approprié du patient.

Interactions liées au valsartan

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec les ARAII, les IEC, ou l'aliskiren.
Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Associations déconseillées
Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts du sel contenant du potassium et autres substances pouvant augmenter les taux de potassium
Une surveillance des concentrations plasmatiques de potassium est recommandée en cas d'association jugée nécessaire de valsartan avec un médicament agissant sur les taux de potassium.

Transporteurs
Les résultats d'une étude *in vitro* menée sur du tissu hépatique humain ont montré que le valsartan est un substrat du transporteur hépatique d'influx OATP1B1/OATP1B3 et du transporteur hépatique d'efflux MRP2. On ignore la pertinence clinique d'une telle observation. L'administration concomitante d'inhibiteurs du transporteur d'influx (rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique du valsartan. Il convient de faire preuve de prudence au début ou à la fin d'un traitement concomitant avec de tels médicaments.

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

Interactions liées à l'hydrochlorothiazide

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi
Médicaments affectant le taux de potassium sérique
L'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide peut être augmenté par l'administration concomitante de diurétiques kaliurétiques, corticoïdes, laxatifs, ACTH, amphotéricine, carbénoxolone, pénicilline G, acide salicylique et dérivés.
Une surveillance de la kaliémie est recommandée si ces médicaments doivent être prescrits avec l'association valsartan-hydrochlorothiazide (voir rubrique 4.4).

Médicaments qui pourraient induire des torsades de pointe

Du fait du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide devrait être administré avec précaution en association avec des médicaments qui pourraient entrainer des torsades de pointe, en particulier les antiarythmiques de classe Ia et III et certains antipsychotiques.

Médicaments affectant le taux de sodium sérique
L'effet hyponatrémiant des diurétiques peut être intensifié par l'administration concomitante de médicaments tels que des antidépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, etc. La prudence s'impose en cas d'administration prolongée de ces médicaments.

Digitaliques
Des effets indésirables d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie induites par les thiazidiques peuvent survenir et favoriser l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques (voir rubrique 4.4).

Sels de calcium et vitamine D
L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, avec la vitamine D ou avec des sels de calcium peut majorer l'élévation de la calcémie. L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques et de sels de calcium peut provoquer une hypercalcémie chez les patients prédisposés à l'hypercalcémie (p.ex. hyperparathyroïdie, tumeur maligne ou troubles médiés par la vitamine D) en augmentant la réabsorption tubulaire du calcium.

Antidiabétiques (agents oraux et insuline)
Les diurétiques thiazidiques peuvent affecter la tolérance au glucose. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie du médicament antidiabétique.
La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par l'éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

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

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

Anticholinergiques et autres médicaments affectant la motilité gastrique
Les agents anticholinergiques (p.ex. atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques, du fait apparemment de la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique. A l'inverse, on s'attend à ce que les médicaments prokinétiques tels que le cisapride diminuent la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.

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

Résines échangeuses d'ions
L'absorption des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, est diminuée par la cholestyramine ou le colestipol. Cette diminution pourrait se traduire par des effets infra-thérapeutiques des diurétiques thiazidiques. Toutefois, il serait possible de minimiser l'interaction en administrant l'hydrochlorothiazide au moins 4 h avant ou 4-6 h après l'administration de la résine.

Agents cytotoxiques

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques (p.ex. cyclophosphamide, méthotrexate) et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.

Myorelaxants non dépolarisants (par exemple tubocurarine)
Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, potentialisent l'action des myorelaxants tels que les dérivés du curare.

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

Alcool, barbituriques ou narcotiques
L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques et de substances qui possèdent également un effet hypotenseur (p.ex. en réduisant l'activité du système nerveux central sympathique ou l'activité vasodilatatrice directe) peut potentialiser l'hypotension orthostatique.

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Valsartan

L'utilisation d'ARAII est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des inhibiteurs des récepteurs à l'angiotensine II (ARAII) au 1er trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).
En cas d'exposition à partir du 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie foetale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voute du crâne.

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

Hydrochlorothiazide

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, notamment pendant le premier trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le deuxième et le troisième trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion foeto-placentaire et entraîner des effets foetaux et néonataux tels qu'ictère, déséquilibres électrolytiques et thrombopénie.

Allaitement
On ne dispose d'aucune information concernant son utilisation pendant l'allaitement. L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel humain. Il est dès lors déconseillé d'utiliser Co-Diovane chez les mères qui allaitent. Pendant l'allaitement, il faut choisir un traitement alternatif présentant un profil de sécurité mieux connu, surtout lorsqu'on allaite un nouveau-né ou un prématuré.

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

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

4.8 Effets indésirables

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

Effets indésirables
Les événements indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Fréquence des effets indésirables avec valsartan/hydrochlorothiazide

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Déshydratation
Affections du système nerveux	
Très rare	Sensations vertigineuses
Peu fréquent	Paresthésies
Fréquence indéterminée	Syncope
Affections oculaires	
Peu fréquent	Vision trouble
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	Oedème pulmonaire non cardiogénique
Affections gastro-intestinales	

Très rare	Diarrhées
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Myalgies
Très rare	Arthralgies
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Fonction rénale altérée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fatigue
Investigations	
Fréquence indéterminée	Elévation du taux sérique d'acide urique, élévation de la bilirubinémie et de la créatininémie, hypokaliémie, hyponatrémie, élévation de l'urée sanguine, neutropénie

Informations supplémentaires sur chaque composant

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

Tableau 2. Fréquence des effets secondaires avec valsartan

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Autres réactions d'hypersensibilité/allergies y compris maladie sérique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Augmentation du potassium sérique, hyponatrémie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Vascularite
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Douleurs abdominales
Très rare	Angioedème intestinal
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Elévation des valeurs de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Angioedème, dermatite bulleuse, éruption cutanée, prurit
Troubles rénaux et urinaires	
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale

Tableau 3. Fréquence des effets secondaires avec hydrochlorothiazide

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

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	Thrombopénie, parfois accompagnée de purpura
Très rare	Agranulocytose, leucopénie, anémie hémolytique, aplasie médullaire
Fréquence indéterminée	Anémie aplasique
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypokaliémie, élévation des lipides sanguins (principalement aux doses élevées)
Fréquent	Hyponatrémie, hypomagnésémie, hyperuricémie
Rare	Hypercalcémie, hyperglycémie, glycosurie et aggravation d'une situation métabolique diabétique
Très rare	Alcalose hypochlorémique
Affections psychiatriques	
Rare	Dépression, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Rare	Céphalées, étourdissements, paresthésies
Affections oculaires	
Rare	Déficience visuelle
Fréquence indéterminée	Épanchement choroïdien, glaucome aigu par fermeture de l'angle
Affections cardiaques	
Rare	Arythmies cardiaques
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4), détresse respiratoire, incluant pneumopathie et oedème pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Perte d'appétit, nausées et vomissements bénins
Rare	Constipation, gêne gastro-intestinale, diarrhée
Très rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Cholestase intrahépatique 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'éruptions
Rare	Photosensibilisation
Très rare	Vascularite nécrosante et syndrome de Lyell, 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	**Luxembourg**
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	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
Le surdosage avec valsartan peut se manifester par une hypotension importante pouvant aller jusqu'à une diminution du niveau de conscience, un collapsus cardio-vasculaire et/ou un état de choc. De plus, les signes et symptômes suivants peuvent survenir du fait du surdosage du composant hydrochlorothiazide : nausées, somnolence, hypovolémie et déséquilibres électrolytiques accompagnés d'arythmies cardiaques et de spasmes musculaires.

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

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Valsartan/hydrochlorothiazide
Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par l'hydrochlorothiazide 12,5 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 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, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction ≥ 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (60 %) qu'avec l'hydrochlorothiazide 12,5 mg (25 %) et l'hydrochlorothiazide 25 mg (27 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par le valsartan 80 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été

observées 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, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction ≥ 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (51 %) qu'avec le valsartan 80 mg (36 %) et le valsartan 160 mg (37 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre placebo à plan factoriel menée pour comparer différents dosages de l'association valsartan/hydrochlorothiazide par rapport à chacun des composants individuels, des réductions moyennes significativement plus importantes de la PA systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) par rapport au placebo (1,9/4,1 mmHg) et à l'hydrochlorothiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) et au valsartan 80 mg (8,8/8,6 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction ≥ 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (64 %) qu'avec le placebo (29 %) et l'hydrochlorothiazide (41 %).

Des diminutions dose-dépendantes de la kaliémie ont été observées dans les études cliniques contrôlées menées avec le valsartan plus hydrochlorothiazide. Les réductions de la kaliémie ont été plus fréquentes chez les patients recevant 25 mg d'hydrochlorothiazide que chez ceux qui recevaient la dose de 12,5 mg. Dans les études cliniques contrôlées menées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide, l'effet hypokaliémant de l'hydrochlorothiazide a été atténué par l'effet d'épargne potassique du valsartan.

Les effets bénéfiques supplémentaires du valsartan en association avec l'hydrochlorothiazide sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires sont actuellement inconnus.
Des études épidémiologiques ont montré qu'un traitement au long cours par l'hydrochlorothiazide réduit le risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaires.

Valsartan
Le valsartan, en administration orale, est un antagoniste puissant et spécifique du récepteur de l'angiotensine II. Il inhibe de manière sélective le récepteur AT1, responsable des effets connus de l'angiotensine II. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'angiotensine II secondaire au blocage du récepteur AT1 pourrait stimuler le récepteur AT2 non bloqué, ce qui semble compenser l'effet du récepteur AT1. Aucune activité agoniste partielle sur le récepteur AT1 n'a été mise en évidence pour le valsartan dont l'affinité pour le récepteur AT1 est beaucoup plus forte (environ 20 000 fois) que pour le récepteur AT2. Le valsartan ne se lie à aucun autre récepteur hormonal et ne bloque aucun canal ionique dont l'importance pour la régulation cardiovasculaire soit connue.

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

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

significative de la pression artérielle.

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

Il a été montré que le valsartan diminuait l'excrétion urinaire d'albumine chez les patients hypertendus diabétiques de type 2 ayant une microalbuminurie. L'étude MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) évaluait la diminution de l'excrétion urinaire d'albumine (EUA) sous un traitement par valsartan (80 à 160 mg une fois par jour) en comparaison à l'amlodipine (5 à 10 mg une fois par jour), chez 332 patients diabétiques de type 2 (âge moyen : 58 ans ; 265 hommes) présentant une microalbuminurie (valsartan : 58 µg/min ; amlodipine : 55,4 µg/min), hypertendus ou non, avec une fonction rénale préservée (créatininémie < 120 µmol/l). A 24 semaines, l'EUA était abaissée ($p < 0,001$) de 42 % (–24,2 µg/min ; IC 95 % : –40,4 à –19,1) pour le valsartan et d'environ 3 % (–1,7 µg/min ; IC 95 % : –5,6 à 14,9) pour l'amlodipine en dépit d'une baisse de pression artérielle similaire dans les deux groupes. L'étude DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) a examiné plus en détail l'efficacité du valsartan sur la réduction de l'EUA chez 391 patients hypertendus (PA = 150/88 mmHg) diabétiques de type 2, albuminuriques (moyenne = 102 µg/min ; 20–700 µg/min) et dont la fonction rénale était préservée (créatininémie moyenne = 80 µmol/l). Les patients ont été randomisés pour recevoir l'une des 3 doses de valsartan (160, 320 ou 640 mg une fois par jour) et ont été traités pendant 30 semaines. L'objectif de cette étude était de déterminer la dose optimale de valsartan afin de réduire l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2. A 30 semaines, le pourcentage de variation de l'EUA était significativement réduit de 36 % par rapport à l'inclusion sous valsartan 160 mg (IC à 95 % : 22 à 47 %), et de 44 % sous valsartan 320 mg (IC à 95 % : 31 à 54 %). Il a été conclu que 160 à 320 mg de valsartan entraînaient des réductions cliniquement pertinentes de l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2.

Autre : double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)
L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (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 IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.
Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique (voir rubrique 4.4).

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'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA 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'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Hydrochlorothiazide

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

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

Valsartan
Absorption
Après administration orale de valsartan seul, les pics de concentration plasmatique de valsartan sont atteints après 2 à 4 heures. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 %. Les concentrations sanguines de valsartan (mesurées par l'AUC) et les pics plasmatiques (Cmax) diminuent respectivement d'environ 40 % et 50 % si le valsartan est administré au cours d'un repas, mais les taux plasmatiques sont similaires 8 heures après la prise, que le patient ait été à jeun ou non.
Toutefois, cette réduction de l'AUC n'est pas associée à une diminution cliniquement significative de l'effet thérapeutique, c'est pourquoi le valsartan peut être pris pendant ou en dehors des repas.

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

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

Elimination
Le valsartan se caractérise par une décroissance cinétique multiexponentielle (t½α < 1 h et t½ß d'environ 9 heures). L'excrétion du valsartan se fait principalement par voie biliaire dans les fèces (environ 83 % de la dose) mais également par voie rénale dans les urines (environ 13 % de la dose), essentiellement sous forme inchangée. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique du valsartan est d'environ 2 l/h et sa clairance rénale de 0,62 l/h (environ 30 % de la clairance totale). La demi-vie du valsartan est de 6 heures.

Hydrochlorothiazide
Absorption
Après administration d'une dose orale, l'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement (Tmax d'environ 2 heures). L'augmentation de l'AUC moyenne est linéaire et proportionnelle à la dose dans l'intervalle thérapeutique. L'éventuel effet des aliments sur l'absorption de l'hydrochlorothiazide a peu de signification clinique. Après administration orale, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 70 %.

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

Elimination
L'hydrochlorothiazide est principalement éliminé sous forme inchangée. L'hydrochlorothiazide est éliminé du plasma avec une demi-vie allant de 6 à 15 heures en phase d'élimination terminale. La cinétique de l'hydrochlorothiazide ne change pas lors d'administrations répétées et l'accumulation est minimale en cas d'administration uniquotidienne. Plus de 95 % de la dose absorbée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale implique une filtration passive et une sécrétion active dans les tubules rénaux.

Populations particulières

Sujets âgés
Chez certaines personnes âgées, une exposition sanguine au valsartan légèrement plus élevée que chez des sujets jeunes a été constatée, sans toutefois que cela ait une signification clinique.
Des données limitées semblent indiquer que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est diminuée chez les sujets âgés sains ou hypertendus par rapport à des volontaires sains jeunes.

Insuffisance rénale
A la posologie recommandée de Co-Diovane, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients ayant une filtration glomérulaire (FG) comprise entre 30 et 70 ml/min.

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

En présence d'une insuffisance rénale, les concentrations plasmatiques maximales moyennes et les valeurs de l'AUC de l'hydrochlorothiazide sont augmentées et l'excrétion urinaire est réduite. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, on a observé une multiplication par 3 de l'AUC de l'hydrochlorothiazide. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, on a observé une multiplication par 8 de l'AUC. L'hydrochlorothiazide est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique
Dans une étude pharmacocinétique menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (n = 6) à modérée (n = 5), l'exposition au valsartan a été multipliée par 2 environ par rapport à des volontaires sains (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Il est très probable que les modifications produites par l'association dans les études de toxicité chronique ont été causées par le composant valsartan. L'organe cible des toxicités a été le rein, la réaction étant plus prononcée chez le ouistiti que chez le rat. L'association a provoqué des lésions rénales (néphropathie avec basophilie tubulaire, augmentation de l'urémie, de la créatininémie et de la kaliémie, augmentation du volume mictionnel et des électrolytes urinaires à partir de 30 mg/kg/jour de valsartan + 9 mg/kg/jour d'hydrochlorothiazide chez le rat et de 10 mg/kg/jour + 3 mg/kg/jour chez le ouistiti, probablement du fait d'une altération de l'hémodynamique rénale. Chez le rat, ces doses représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) sur une base mg/m2. Chez le ouistiti, elles représentent respectivement 0,3 et 1,2 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m2. (Les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour de valsartan en association avec 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide chez un patient de 60 kg).

L'administration de doses élevées de l'association valsartan/hydrochlorothiazide a entraîné une diminution des indices érythrocytaires (numération érythrocytaire, hémoglobine, hématocrite, à partir des doses de 100 + 31 mg/kg/jour chez le rat et 30 + 9 mg/kg/jour chez le ouistiti). Chez le rat, ces doses représentent respectivement 3,0 et 12 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m2. Chez le ouistiti, elles représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m2. (Les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour de valsartan en association avec 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide chez un patient de 60 kg).

Des lésions de la muqueuse gastrique ont été observées chez le ouistiti (à partir de 30 + 9 mg/kg/jour). Dans le rein, l'association a également provoqué une hyperplasie des artérioles afférentes (à la dose de 600 + 188 mg/kg/jour chez le rat et à partir de 30 + 9 mg/kg/jour chez le ouistiti). Chez le ouistiti, ces doses représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m2. Chez le rat, elles représentent respectivement 18 et 73 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m2. (Les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour de valsartan en association avec 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide chez un patient de 60 kg).

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

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

cancérogenèse.

Chez le rat, des doses toxiques maternelles (600 mg/kg/jour) dans les derniers jours de la gestation et de la lactation, ont entraîné une survie et un gain pondéral inférieurs ainsi qu'un retard de développement (décollement de l'auricule, ouverture du conduit auditif) chez la progéniture (voir rubrique 4.6). Ces doses chez le rat (600 mg/kg/jour) représentent environ 18 fois la dose recommandée chez l'homme sur la base de mg/m² (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg). Des résultats comparables ont été observés avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide chez le rat et le lapin. Les études de développement embryo-foetal (segment II) menées avec le valsartan/hydrochlorothiazide chez le rat et le lapin n'ont pas révélé de tératogénicité, mais une foetotoxicité associée à la toxicité maternelle a été observée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :
- cellulose microcristalline
- silice colloïdale anhydre
- crospovidone
- stéarate de magnésium

Pelliculage :
- hypromellose
- macrogol 8000
- talc
- dioxyde de titane (E171)
- oxyde de fer rouge (E172)
- oxyde de fer jaune (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. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage avec plaquettes thermoformées en PVC/PE/PVDC/Alu ou PVC/PVDC/Alu : 14, 28 sous forme de plaquette calendaire, 30, 56, 98 sous forme de plaquette calendaire, 280 comprimés pelliculés.

Emballage avec plaquettes thermoformées en PVC/PE/PVDC/Alu ou PVC/PVDC/Alu, perforées en doses unitaires : 56x1, 98x1, 280x1 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 MARCHE

Novartis Pharma NV, Kouterveldstraat 2, B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE192893
LU : 2002107201

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

Date de première autorisation : 24 juin 1998
Date de dernier renouvellement : 3 novembre 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 19.05.2026
Date d’approbation: 07/2026