ANSM - Mis à jour le : 16/12/2025

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**COTAREG 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Valsartan..... 160 mg
Hydrochlorothiazide..... 12,5 mg

Pour un comprimé pelliculé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Comprimé de couleur rouge foncé, ovale, avec « HHH » imprimé sur une face du comprimé et « CG » sur l'autre face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

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

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

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

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

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

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

**Mode d'administration**

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

*Populations particulières*

*Patients présentant une insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) ? 30 ml/min). Du fait du composant hydrochlorothiazide, COTAREG est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG 30 ml/min) et les patients présentant une anurie (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

*Patients présentant une 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). Aucun ajustement de la dose de l'hydrochlorothiazide n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. En raison de la présence du valsartan, COTAREG est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ou présentant une cirrhose biliaire et une cholestase (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

*Sujets âgés*

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

*Patients pédiatriques*

COTAREG 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 ;
- Association de COTAREG à des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG 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 œuvre le cas échéant.

*Hydrochlorothiazide*

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

L’administration de diurétiques thiazidiques, incluant l’hydrochlorothiazide, a été associée à une hyponatrémie et à une alcalose hypochlorémique. Les diurétiques thiazidiques, y compris l’hydrochlorothiazide, augmentent l’excrétion urinaire du magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie. Les diurétiques thiazidiques diminuent l’excrétion du calcium, ce qui peut provoquer une hypercalcémie.

Comme chez tout patient recevant un traitement diurétique, les taux d’électrolytes sériques doivent être contrôlés régulièrement à des intervalles appropriés.

Déplétion sodée et/ou volumique

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

Dans de rares cas, une hypotension artérielle symptomatique peut survenir après l’instauration du traitement par COTAREG 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 COTAREG.

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

Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l’activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (ex. patients atteints d’insuffisance cardiaque congestive sévère), le traitement par des inhibiteurs de l’enzyme de conversion de l’angiotensine a été associé à une oligurie et/ou une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. L’évaluation des patients souffrant d’insuffisance cardiaque ou après un infarctus du myocarde doit toujours inclure une évaluation de la fonction rénale. L’utilisation de COTAREG 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 COTAREG puisse également être associée à une altération de la fonction rénale. COTAREG ne doit pas être administré chez ces patients.

Sténose de l’artère rénale

COTAREG 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 COTAREG 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 COTAREG chez des patients présentant une insuffisance rénale.

Transplantation rénale

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

Insuffisance hépatique

COTAREG doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase (voir rubriques 4.2 et 5.2). Dans la mesure où l'altération mineure de l'équilibre hydro-électrolytique peut précipiter un coma hépatique, les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou ayant une pathologie hépatique progressive.

Antécédent d'angiœdème

Un angiœdème avec 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 observé chez des patients traités par valsartan; certains de ces patients avaient précédemment présenté un angiœdème avec d'autres médicaments dont les IEC. COTAREG doit immédiatement être arrêté chez les patients qui développent un angioedème et ne doit pas être ré-administré (voir rubrique 4.8).

Angiœdème intestinal

Des angiœdèmes 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 angiœdème 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

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 (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, le traitement antihypertenseur doit être modifié chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un autre médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par AR AII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire

un traitement alternatif devra être 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 aigu secondaire à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, une sulfonamide, a été associé à une réaction idiosyncratique conduisant à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, une myopie transitoire aiguë et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire et surviennent typiquement dans les heures ou les semaines qui suivent l'initiation du médicament. En l'absence de traitement, le glaucome aigu à angle fermé peut provoquer une perte de vision permanente.

Le traitement initial est d'interrompre l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut être nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de développement d'un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure des antécédents d'allergie à la sulfonamide ou à la pénicilline.

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

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie, et d'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'aliskirène 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 a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre national danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'hydrochlorothiazide pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'hydrochlorothiazide 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'hydrochlorothiazide 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, COTAREG 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 les IEC, les antagonistes des récepteurs de l’angiotensine II ou les diurétiques thiazidiques, y compris l’hydrochlorothiazide. La clairance rénale du lithium étant réduite par les diurétiques thiazidiques, le risque de toxicité du lithium peut sans doute être encore augmenté avec COTAREG. Si cette association est nécessaire, une surveillance attentive de la lithémie est recommandée.

### Associations faisant l’objet de précautions d’emploi

**Autres antihypertenseurs**

COTAREG peut majorer les effets des autres agents ayant des effets antihypertenseurs (par exemple guanéthidine, méthyldopa, vasodilatateurs, IEC, ARA II, bêta-bloquants, inhibiteurs calciques et inhibiteurs directs de la rénine).

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

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

**Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l’acide acétylsalicylique à 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 COTAREG 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 ARA II, les IEC, 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’IEC, d’ARA II ou d’aliskirène 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 données *in vitro* indiquent que le valsartan est un substrat du transporteur hépatique d’influx OATP1B1/ OATP1B3 et du transporteur hépatique d’efflux MRP2. La conséquence clinique de cette donnée n’est pas connue. La co-administration des inhibiteurs du transporteur d’influx (par

ex. rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (par ex. ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique du valsartan. Une attention appropriée doit être apportée lors de l'initiation ou de l'arrêt d'un traitement concomitant avec de tels médicaments.

**Absence d'interaction**

Dans les études d'interactions médicamenteuses avec le 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 COTAREG (voir interactions liées à l'hydrochlorothiazide).

**Interactions liées à l'hydrochlorothiazide**

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

**Médicaments agissant sur la kaliémie.**

L'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide peut être augmenté par l'utilisation concomitante des diurétiques kaliurétiques, des corticoïdes, des laxatifs, de l'ACTH, de l'amphotéricine, de la carbénoxolone, de la pénicilline G, de l'acide salicylique et ses 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 lorsqu'il est associé à des médicaments qui pourraient induire des torsades de pointe, en particulier avec des antiarythmiques de classe Ia et de classe III et avec certains antipsychotiques.

**Médicaments agissant sur la natrémie**

L'effet hyponatrémique des diurétiques peut être accentué par l'utilisation concomitante des médicaments tels que les antidépresseurs, les antipsychotiques, les antiépileptiques, etc. La prudence est recommandée si ces médicaments doivent être administrés au long cours.

**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 des diurétiques thiazidiques avec des sels de calcium peut induire une hypercalcémie chez les patients prédisposés à l'hypercalcémie (par exemple l'hyperparathyroïdie, les maladies cancéreuses ou liées à la vitamine-D) par augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium.

**Antidiabétiques (agents oraux et insuline)**

Les diurétiques thiazidiques peuvent altérer 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 (par exemple 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, les médicaments prokinétiques, tel que le cisapride pourraient diminuer 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. Cela pourrait entraîner des effets sub-thérapeutiques des diurétiques thiazidiques. Cependant, l'échelonnement des prises de l'hydrochlorothiazide et de la résine, de façon à ce que l'hydrochlorothiazide soit administré au moins 4 h avant ou 4-6 h après l'administration de résines, pourrait minimiser cette interaction.

**Agents cytotoxiques**

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

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

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, potentialisent l'action des myorelaxants comme 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 des diurétiques thiazidiques avec des substances qui ont un effet hypotenseur (par exemple par réduction de l'activité du système nerveux central sympathique ou par effet vasodilatateur direct) 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'ARA II est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARA II 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 ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques contrôlées disponibles concernant le risque avec les inhibiteurs des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II), cependant un risque similaire pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, le traitement antihypertenseur doit être modifié chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un autre médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

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

En cas d'exposition aux ARA II à partir du 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voute du crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par ARA II doivent être surveillés attentivement 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 1er 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 2ème et le 3ème trimestre de grossesse peut diminuer la perfusion fœto?placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, déséquilibres électrolytiques et thrombopénie.

**Allaitement**

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

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

Aucune étude sur les effets de COTAREG sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. 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 pouvant 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.

**Evènements 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 (la 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 | Œdème 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 COTAREG 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 indésirables 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 | Angiœdème intestinal |
| **Affections hépatobiliaires** | |
| Fréquence indéterminée | Elévation des valeurs de la fonction hépatique |
| **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** | |
| Fréquence indéterminée | Angiœdème, dermatite bulleuse, éruption cutanée, prurit |
| **Troubles rénaux et urinaires** | |
| Fréquence indéterminée | Insuffisance rénale |

**Tableau 3. Fréquence des effets indésirables avec hydrochlorothiazide**

L'hydrochlorothiazide est largement prescrit depuis de nombreuses années, souvent à des doses supérieures à celles administrées avec COTAREG. 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 |
| Indéterminée | Anémie aplasique |
| **Affections du système immunitaire** | |
| Très rare | Réactions d'hypersensibilité |

| | |
|---|---|
| **Affections du métabolisme et de la nutrition** | |
| Très fréquent | Hypokaliémie, augmentation du taux de lipides dans le sang (principalement à fortes doses) |
| Fréquent | Hyponatrémie, hypomagnésémie, hyperuricémie |
| Rare | Hypercalcémie, hyperglycémie, glycosurie et aggravation de l’équilibre du diabète |
| Très rare | Alcalose hypochlorémique |
| **Affections psychiatriques** | |
| Rare | Dépression, troubles du sommeil |
| **Affections du système nerveux** | |
| Rare | Céphalée, sensations vertigineuses, paresthésie |
| **Affections oculaires** | |
| Rare | Vision trouble |
| Indéterminée | Epanchement choroïdien, glaucome aigu à angle fermé |
| **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 œdème 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** | |
| 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 |
| Indéterminée | Érythème polymorphe |
| **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** | |
| Indéterminée | Fièvre, asthénie |
| **Affections musculo-squelettiques et systémiques** | |
| 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'hydrochlorothiazide 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

### 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 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) par rapport à l'hydrochlorothiazide 25 mg (5,6/2,1 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA 140/90 mmHg ou réduction de la PAS ? 20 mmHg ou réduction de la PAD ? 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (50 %) qu'avec l'hydrochlorothiazide 25 mg (25 %).

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

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

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

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

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

**Valsartan**

Le valsartan, en administration orale, est un antagoniste puissant et spécifique du récepteur de l'angiotensine II. Il inhibe de manière sélective le sous-type de récepteur $AT_1$, responsable des effets connus de l'angiotensine II. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'angiotensine II secondaire au blocage du récepteur $AT_1$ par le valsartan pourrait stimuler le récepteur $AT_2$ non bloqué, ce qui semble compenser l'effet du récepteur $AT_1$. Aucune activité agoniste partielle sur le récepteur $AT_1$ n'a été mise en évidence pour le valsartan dont l'affinité pour le récepteur $AT_1$ est beaucoup plus forte (environ 20 000 fois) que pour le récepteur $AT_2$. Le valsartan n'est pas connu pour se lier ou bloquer d'autres récepteurs hormonaux ou canaux

ioniques connus pour être importants dans la régulation cardiovasculaire.

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 IEC avec un 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.

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 IEC ou ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'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 aliskirène 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 aliskirène 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'hydrochlorothiazide 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'hydrochlorothiazide (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'hydrochlorothiazide : 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 co-administration avec le valsartan. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide ne modifie

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

**Valsartan**

**Absorption**

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

**Distribution**

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

**Biotransformation**

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

**Élimination**

Le valsartan se caractérise par une décroissance cinétique multiexponentielle ($t_{½?}$ 1 h et $t_{½ß}$ d'environ 9 heures). L'excrétion du valsartan se fait principalement dans les fèces (environ 83 % de la dose) mais également dans les urines (environ 13 % de la dose), essentiellement sous forme inchangée. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique du valsartan est d'environ 2 l/h et sa clairance rénale de 0,62 l/h (environ 30 % de la clairance totale). La demi-vie du valsartan est de 6 heures.

**Hydrochlorothiazide**

**Absorption**

Après administration d'une dose orale, l'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement ($T_{max}$ d'environ 2 heures). L'augmentation de l'AUC moyenne est linéaire et proportionnelle à la dose dans l'intervalle thérapeutique.

L'effet du repas sur l'absorption de l'hydrochlorothiazide, le cas échéant, a peu de répercussions cliniques. 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.

**Élimination**

L’hydrochlorothiazide est excrété principalement sous forme inchangée. L’élimination de l’hydrochlorothiazide du plasma se fait avec une demi-vie moyenne de 6 à 15 heures en phase d’élimination terminale. La pharmacocinétique de l’hydrochlorothiazide n’est pas modifiée après des administrations répétées et l’accumulation est minime lorsque le médicament est pris une fois par jour. Plus de 95 % de la dose absorbée est excrétée 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 COTAREG, aucune adaptation de la dose n’est nécessaire chez les patients ayant un Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) compris entre 30 et 70 ml/min.

Il n’existe pas de données concernant l’utilisation de COTAREG chez les patients atteints d’insuffisance rénale sévère (DFG 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 cas d’insuffisance rénale, le pic moyen de concentrations plasmatiques et les valeurs de l’AUC de l’hydrochlorothiazide sont augmentées et le taux d’excrétion urinaire est réduit. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une augmentation de l’AUC (x 3) de l’hydrochlorothiazide a été observée. Chez les patients atteints d’insuffisance rénale sévère, une augmentation de l’AUC (x 8) de l’hydrochlorothiazide a été observée. 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 les 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) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/$m^2$. Chez le ouistiti, elles représentent respectivement 0,3 et 1,2 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/$m^2$. (Les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour de valsartan en association avec 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide chez un patient de 60 kg).

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

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

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

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

Chez le rat, des doses toxiques maternelles (600 mg/kg/jour) dans les derniers jours de la gestation et de la lactation, ont entraîné une survie et un gain pondéral inférieurs ainsi qu'un retard de développement (décollement de l'auricule, ouverture du conduit auditif) chez la progéniture (voir rubrique 4.6). Ces doses chez le rat (600 mg/kg/jour) représentent environ 18 fois la dose recommandée chez l'homme sur la base de 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-fœtal (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 : cellulose microcristalline, crospovidone, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.
Pelliculage : hypromellose, macrogol 8000, talc, oxyde de fer rouge (E172), dioxyde titane (E171).

### 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

28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières.

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

**NOVARTIS PHARMA S.A.S.**
8-10 RUE HENRI SAINTE-CLAIRE DEVILLE
92500 RUEIL-MALMAISON

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

- 34009 363 107 2 8 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 372 013 7 7 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 564 976 8 3 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 564 977 4 4 : 56 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 371 254 0 6 : 84 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 372 014 3 8 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 564 978 0 5 : 98 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)

- 34009 381 565 9 1 : 28 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 381 566 5 2 : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 381 567 1 3 : 50 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 381 568 8 1 : 56 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 381 569 4 2 : 84 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 381 570 2 4 : 90 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 381 571 9 2 : 98 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

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

Sans objet.

# CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I