RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cotareg®

2. COMPOSITION

- **Cotareg® 80/12.5mg :**

Valsartan. 80.0mg
Hydrochlorothiazide 12.5mg
Pour un comprimé nu de 150mg

Liste des excipients

- ✓ Cellulose microcristalline
- ✓ Crospovidone
- ✓ Stéarate de magnésium[1]
- ✓ Silice colloïdale anhydre
- ✓ Hypromellose
- ✓ Talc
- ✓ Suspension de pigment blanc
- ✓ Macrogol 8000
- ✓ Suspension de pigment Oxyde de fer rouge
- ✓ Suspension de pigment Oxyde de fer jaune

- Cotareg® 160/12.5mg :

Valsartan. 160.0mg
Hydrochlorothiazide 12.5mg
Pour un comprimé nu de 300.0 mg

Liste des excipients

- ✓ Cellulose microcristalline
- ✓ Crospovidone
- ✓ Stéarate de magnésium[1]
- ✓ Silice colloïdale anhydre
- ✓ Hypromellose
- ✓ Talc
- ✓ Suspension de pigment blanc
- ✓ Macrogol 8000
- ✓ Suspension de pigment d'Oxyde de fer rouge

- Cotareg® 160/25mg :

Valsartan 160.000mg
Hydrochlorothiazide 25.000mg
Pour un comprimé nu de 300mg

Liste des excipients

- ✓ Cellulose microcristalline
- ✓ Crospovidone
- ✓ Stéarate de magnésium[1]
- ✓ Silice colloïdale anhydre
- ✓ Pré-mélange de pelliculage noir
- ✓ Pré-mélange de pelliculage rouge

- ✓ Pré-mélange de pelliculage jaune
- ✓ Pré-mélange de pelliculage blanc

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Cotareg ® 80/12.5

Comprimés pelliculés à 80 mg de Valsartan et 12.5 mg d'Hydrochlorothiazide.

Comprimés pelliculés ovales, légèrement convexes, non sécables, orange pâle. D'un côté est gravé HGH et de l'autre CG. Boîte de 28.

Cotareg ® 160/12.5

Comprimés pelliculés à 160 mg de Valsartan et 12.5 mg d'Hydrochlorothiazide.

Comprimés pelliculés ovales, légèrement convexes, non sécables, rouge foncé. D'un côté est gravé HHH et de l'autre CG. Boîte de 28.

Cotareg ® 160/25

Comprimés pelliculés à 160 mg de Valsartan et 25 mg d'Hydrochlorothiazide.

Comprimés pelliculés ovales, légèrement convexes, non sécables, brun orange. D'un côté est gravé HXH et de l'autre NVR. Boîte de 28.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par une monothérapie.

4.2. Posologie et mode d'administration

La posologie recommandée est de 1 comprimé pelliculé de Co-Tareg 80/12.5 par jour. En cas de baisse insuffisante de la pression artérielle après 3 à 4 semaines de traitement, la poursuite du traitement par 1 comprimé pelliculé de Co-Tareg 160/12.5 par jour peut s'avérer nécessaire. Le traitement par 1 comprimé pelliculé de Co-Tareg 160/25 par jour est réservé aux patients qui ont présenté une baisse insuffisante de la pression artérielle sous Co-Tareg 160/12.5. L'effet antihypertenseur maximal est observé au bout de 2–4 semaines.

Co-Tareg peut être pris pendant ou en dehors des repas. Avaler Co-Tareg avec un peu de liquide.

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

Une réduction posologique peut être nécessaire chez les patients présentant une limitation de la fonction hépatique. Contenant comme principe actif de l'hydrochlorothiazide, Co-Tareg doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (cf. «Mises en garde et précautions»). Contenant comme principe actif du valsartan, Co-Tareg est contre-indiqué chez les patients avec cirrhose biliaire et cholestase.

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Une réduction posologique peut être nécessaire chez les patients présentant une limitation de la fonction rénale. Le principe actif étant l'hydrochlorothiazide, Co-Tareg est contre-indiqué chez les patients présentant une anurie (cf. «Contre-indications») et doit être utilisé avec une prudence particulière chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (TFG < 30 ml/min) (cf. «Mises en garde et précautions»).

Aucune expérience n'est disponible sur l'utilisation de valsartan chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (TFG < 10 ml/min) ou chez les patients dialysés.

Patients âgés

Co-Tareg peut être utilisé indépendamment de l'âge du patient.

Enfants et adolescents

L'efficacité et la sécurité de Co-Tareg ne sont pas établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au valsartan ou à l'hydrochlorothiazide, à l'un des composants de Co-Tareg ou aux dérivés des sulfamidés.
- Co-Tareg est contre-indiqué chez les patients présentant un angiœdème héréditaire ou chez ceux ayant développé un œdème angioneurotique lors d'un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ECA ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.
- Grossesse et allaitement (cf. «Grossesse/Allaitement»).
- Cirrhose biliaire ou cholestase.
- Anurie.
- Administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), y compris Co-Tareg, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) avec l'aliskirène chez les patients atteints de diabète sucré (de type 1 ou de type 2) ainsi que chez les patients atteints d'insuffisance rénale (TFG < 60 ml/min) (cf. «Interactions», sous-section «Double blocage du SRAA»).

4.4. Mises en garde spéciale et précautions d'emploi

Électrolytes

Potassium

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une hypokaliémie ou aggraver une hypokaliémie préexistante. En cas de maladies s'accompagnant d'une perte accrue de potassium, les thiazides doivent être administrés avec prudence et sous contrôle régulier de la concentration sérique de potassium.
Avant de débuter un traitement par des thiazides, il est conseillé de corriger une hypokaliémie. La présence simultanée d'une carence en magnésium peut rendre difficile la correction d'une hypokaliémie. Co-Tareg contenant un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II, toute substitution de potassium sous traitement par Co-Tareg doit être soigneusement évaluée et

réalisée avec prudence. Les concentrations de potassium et de magnésium doivent être contrôlées régulièrement. Tous les patients recevant des diurétiques thiazidiques doivent être surveillés à la recherche d'un déséquilibre électrolytique.

Sodium

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une nouvelle hyponatrémie ou aggraver une hyponatrémie préexistante. Celle-ci peut s'accompagner de symptômes neurologiques (vomissements, confusion, apathie). Les diurétiques thiazidiques ne doivent être administrés qu'après avoir corrigé une hyponatrémie préexistante. Une surveillance régulière de la concentration sérique de sodium est nécessaire.

Calcium

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion urinaire de calcium et peuvent provoquer une augmentation du calcium sérique. Les diurétiques thiazidiques ne doivent être commencés qu'après avoir corrigé une hypercalcémie préexistante ou traité la maladie causale. Une surveillance régulière de la concentration sérique de calcium est nécessaire.

Hypovolémie

Chez les patients présentant une hypovolémie pertinente, une hypotension symptomatique peut survenir après le début du traitement par Co-Tareg. Une hypovolémie préexistante doit être corrigée avant le début du traitement.

Sténose de l'artère rénale

Une grande prudence est recommandée lors de l'utilisation de Co-Tareg chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale unilatérale ou bilatérale ou sur un seul rein, car les concentrations sanguines d'urée et de créatinine sérique peuvent être augmentées chez de tels patients.

Insuffisance rénale

La prudence est recommandée lors du traitement de patients atteints d'insuffisance rénale. En cas d'insuffisance rénale sévère (TFG < 30 ml/min), les diurétiques thiazidiques peuvent perdre leur efficacité diurétique. L'administration de Co-Tareg à ces patients nécessite donc une évaluation préalable précise du rapport bénéfice/risque, ainsi que le contrôle des paramètres cliniques et biochimiques.
Chez les patients insuffisants rénaux (TFG < 60 ml/min), l'administration concomitante d'ARA, y compris de Co-Tareg, ou d'IEC avec l'aliskirène est contre-indiquée (cf. «Interactions», sous-section «Double blocage du SRAA»).
Aucune expérience n'est disponible sur l'utilisation de valsartan chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (TFG < 10 ml/min) ou chez les patients dialysés.

Insuffisance hépatique

La prudence est recommandée lors du traitement de patients atteints d'insuffisance hépatique. Chez ces patients, les thiazides peuvent déclencher des déséquilibres électrolytiques, des encéphalopathies hépatiques ainsi qu'un syndrome hépatorénal. L'administration de Co-Tareg à ces patients nécessite donc une évaluation préalable précise du rapport bénéfice/risque, ainsi

que le contrôle des paramètres cliniques et biochimiques. Co-Tareg est contre-indiqué chez les patients avec cirrhose biliaire et cholestase.

Angio-œdème

Des angio-œdèmes y compris des gonflements du larynx et de la glotte ayant entraîné une gêne des voies aériennes et/ou un gonflement du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue ont été observés chez des patients traités par le valsartan. Certains de ces patients avaient déjà présenté par le passé des angio-œdèmes lors de la prise d'autres médicaments, y compris des inhibiteurs de l'ECA. L'administration de Co-Tareg doit être immédiatement interrompue chez les patients présentant un angio-œdème et Co-Tareg ne doit plus jamais leur être administré.

Angio-œdème intestinal

Des angio-œdèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, dont le valsartan (voir «Effets indésirables»). Ces patients ont présenté des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Ces symptômes ont disparu à l'arrêt du traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angio-œdème intestinal est diagnostiqué, Co-Tareg doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en place jusqu'à disparition complète des symptômes.

Lupus érythémateux systémique

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent déclencher ou aggraver un lupus érythémateux systémique.

Effets métaboliques

En raison d'une diminution de la clairance de l'acide urique, Co-Tareg peut augmenter la concentration sérique d'acide urique, provoquer ou aggraver une hyperuricémie et déclencher des crises de goutte chez les patients prédisposés. L'utilisation de Co-Tareg est donc déconseillée chez les patients présentant une hyperuricémie et/ou une goutte.
Les diurétiques thiazidiques y compris l'hydrochlorothiazide peuvent modifier la tolérance au glucose et entraîner une dégradation de l'équilibre métabolique d'un diabète. Les taux sériques de cholestérol et de triglycérides peuvent augmenter lors de l'utilisation d'hydrochlorothiazide.

Effets divers

La survenue de réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide est plus probable chez les patients allergiques et asthmatiques.

Effusion choroïdienne, myopie aiguë et glaucome secondaire aigu par fermeture de l'angle

Les sulfonamides ainsi que les médicaments dérivés des sulfonamides peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique susceptible d'entraîner une effusion choroïdienne accompagnée d'une dégradation du champ visuel, d'une myopie passagère et d'un glaucome aigu par fermeture de l'angle. Les symptômes comprennent une perte de l'acuité visuelle ou des douleurs oculaires aiguës et se manifestent généralement dans les heures ou dans les semaines qui suivent le début du traitement. Non traité, un glaucome aigu par fermeture de l'angle peut entraîner une perte d'acuité visuelle permanente.

Le traitement primaire consiste à arrêter immédiatement le médicament. Si la pression intraoculaire reste élevée, un traitement médical immédiat ou une intervention chirurgicale doivent être envisagés. Les facteurs de risque de développement d'un glaucome aigu par fermeture de l'angle peuvent être des antécédents d'allergie aux sulfonamides ou à la pénicilline.

Patients atteints d'insuffisance cardiaque et ayant des antécédents d'infarctus du myocarde

Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (p. ex. patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère), le traitement par des inhibiteurs de l'ECA ou par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine a été associé à une oligurie et/ou à une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une défaillance rénale aiguë et/ou à un décès. La fonction rénale doit toujours être contrôlée lors de l'examen de patients atteints d'insuffisance cardiaque ou ayant déjà souffert d'un infarctus du myocarde.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet du valsartan sur la fertilité humaine. Les études chez le rat n'ont montré aucun effet du valsartan sur la fertilité (cf. «Données précliniques»).

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

(cf. «Contre-indications» et «Interactions», sous-section «Double blocage du SRAA»).

Cancer de la peau non-mélanome (CPNM)

Dans deux études épidémiologiques basées sur le registre des cancers national danois, une augmentation du risque de cancer de la peau non mélanome (CPNM) (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde) associée à une augmentation de l'exposition à une dose cumulée d'hydrochlorothiazide a été constatée. Le risque de CPNM semble augmenter en cas d'utilisation prolongée (voir rubrique «Propriétés/Effets»). L'effet photosensibilisant de l'hydrochlorothiazide pourrait être impliqué dans le développement du CPNM en tant que mécanisme potentiel.
Les patients qui utilisent l'hydrochlorothiazide doivent être informés du risque de CPNM et doivent être instruits sur la nécessité de contrôler régulièrement si leur peau présente de nouvelles lésions et de signaler immédiatement d'éventuelles modifications suspectes de leur peau. Afin de minimiser le risque de cancer de la peau, il faut conseiller aux patients d'adopter les mesures de prévention possibles telles que p. ex. une limitation de l'exposition à la lumière du soleil/aux UV et l'utilisation d'une protection solaire appropriée en cas d'exposition au soleil. Les modifications suspectes de la peau doivent immédiatement être examinées, le cas échéant au moyen d'une analyse histologique de biopsies. Par ailleurs, l'utilisation de l'hydrochlorothiazide doit éventuellement être reconsidérée chez les patients ayant des antécédents de CPNM (voir rubrique «Effets indésirables»).

Hydrochlorothiazide

Toxicité respiratoire aigüe

De très rares cas sévères de toxicité respiratoire aiguë, y compris de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'œdème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise

d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration de la fonction pulmonaire et hypotension. En cas de suspicion de SDRA, Co-Tareg doit être arrêté 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 médicamenteuses et autres formes d'interactions

Interactions concernant les deux composants

Lithium

Une augmentation réversible de la concentration sérique de lithium et une toxicité du lithium ont été observées lors de l'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou de thiazidiques. Les thiazidiques réduisant la clairrance rénale du lithium, la toxicité du lithium peut être plus élevée après l'utilisation de Co-Tareg. Une surveillance étroite de la concentration sérique de lithium est donc recommandée en cas d'administration concomitante.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (inhibiteurs de la COX-2)

L'administration d'AINS et d'inhibiteurs de la COX-2 peut entraîner une diminution de l'effet antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII). Chez les patients âgés, les patients insuffisants rénaux et ceux présentant une hypovolémie (aussi sous traitement diurétique), l'administration simultanée d'AINS (ou d'inhibiteurs de la COX-2) et d'un ARAII peut augmenter le risque de détérioration de la fonction rénale (y compris de défaillance rénale aiguë). La prudence est donc recommandée lors de l'association de ces médicaments chez de tels patients et la fonction rénale doit être contrôlée.

Autres antihypertenseurs

L'utilisation de Co-Tareg renforce l'effet antihypertenseur d'autres médicaments hypotenseurs (p. ex. bêtabloquants, vasodilatateurs, inhibiteurs des canaux calciques, inhibiteurs de l'ECA, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et inhibiteurs directs de la rénine [IDR]).

Valsartan

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone avec des ARA, des IEC ou l'aliskirène

L'administration concomitante d'ARA, y compris de Co-Tareg, avec d'autres médicaments agissant sur le SRAA est associée à une augmentation de l'incidence de l'hypotension, des syncopes, de l'hyperkaliémie et de l'insuffisance rénale (y compris d'une défaillance rénale aigüe) par rapport à une monothérapie. Un double blocage du SRAA par l'utilisation concomittante d'inhibiteurs de l'ECA, d'un ARA ou de l'aliskirène n'est par conséquent pas recommandé. Lorsque le traitement avec un double blocage est considéré comme absolument nécessaire, celui-ci doit se faire sous la surveillance d'un spécialiste et en effectuant des contrôles étroits de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle. (cf. «Mises en garde et précautions»).

Chez les patients insuffisants rénaux (TFG < 60 ml/min), l'utilisation concomitante d'ARA, y compris de Co-Tareg, ou d'IEC avec l'aliskirène est contre-indiquée (cf. «Mises en garde et précautions» et «Contre-indications»).

L'utilisation concomitante d'ARA, y compris de Co-Tareg, ou d'IEC avec l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2 (cf. «Contre-indications»). Les inhibiteurs de l'ECA – y compris Co-Tareg – et les antagonistes du récepteur de l'angiotensine (ARA) ne doivent pas être utilisés de manière concomitante chez les patients présentant une néphropathie diabétique.

Potassium
L'association thérapeutique d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le potassium sérique (par ex. diurétiques d'épargne potassique, produits contenant du potassium, héparine) peut augmenter le risque d'une hyperkaliémie. L'administration de valsartan, un composant de Co-Tareg, doit être prudente dans de tels cas et impose le contrôle de la kaliémie.

Transporteurs

Des études in vitro avec du tissu hépatique humain indiquent que le valsartan est un substrat du transporteur hépatique d'influx OATP1B1 et du transporteur hépatique d'efflux MRP2. C'est pourquoi l'exposition systémique au valsartan peut augmenter en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs des transporteurs OATP1B1 (rifampicine, ciclosporine) ou MRP2 (ritonavir).
Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre le valsartan administré en monothérapie et les médicaments suivants: cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide.

Hydrochlorothiazide

Médicaments ayant une influence sur le taux sérique de potassium ou de magnésium: Les pertes en potassium et/ou en magnésium peuvent être augmentées par l'administration simultanée d'hydrochlorothiazide et de diurétiques kaliurétiques (par ex. furosémide), de glucocorticoïdes, d'ACTH, d'amphotéricine B, de carbénoxolone, de pénicilline G, de salicylates ou d'antiarrythmiques.

Glucosides cardiotoniques (digitaliques): Une hypokaliémie ou une hypomagnésiémie provoquée par des thiazides peut favoriser l'apparition d'arythmies induites par les digitaliques.

Relaxants musculaires squelettiques: Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, potentialisent l'effet des relaxants musculaires squelettiques de type curare.

Antidiabétiques: Les thiazides peuvent modifier la tolérance au glucose. Un ajustement de la posologie de l'insuline et des antidiabétiques oraux peut s'avérer nécessaire.

Allopurinol: L'administration simultanée de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peut augmenter la fréquence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Amantadine: L'administration simultanée de diurétiques thiazidiques, y compris de l'hydrochlorothiazide, peut augmenter le risque d'effets indésirables dus à l'amantadine.

Diazoxide: Les diurétiques thiazidiques peuvent renforcer l'effet hyperglycémiant du diazoxide.

Antinéoplasiques (par ex. cyclophosphamide, méthotrexate): Le traitement simultané par des diurétiques thiazidiques peut diminuer l'excrétion rénale des médicaments cytotoxiques et augmenter leurs effets myélosuppresseurs.

Anticholinergiques: La biodisponibilité des diurétiques thiazidiques peut être augmentée par l'administration simultanée d'anticholinergiques (par ex. atropine, bipéridène), vraisemblablement suite à une diminution de la motilité gastro-intestinale et à un ralentissement de la vidange gastrique. Inversement, les médicaments prokinétiques tels que le cisapride peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.

Méthyldopa: Des cas isolés d'anémie hémolytique ont été décrits suite à l'association de méthyldopa et d'hydrochlorothiazide.

Résines échangeuses d'ions: La colestyramine ou le colestipol diminuent la résorption des diurétiques thiazidiques, y compris de l'hydrochlorothiazide. C'est pourquoi il convient d'espacer la prise de l'hydrochlorothiazide de l'administration d'une résine échangeuse d'ions. L'intervalle de temps le plus long possible doit être choisi afin de minimiser les interactions.

Vitamine D: L'utilisation simultanée de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, et de vitamine D ou de sels de calcium peut entraîner une élévation plus importante de la concentration sérique de calcium.

Ciclosporine: Le risque d'une hyperuricémie peut être accru par l'administration simultanée de ciclosporine et des symptômes de goutte peuvent se manifester.

Sels de calcium: En raison de l'augmentation de la réabsorption tubulaire de calcium, l'administration simultanée de diurétiques de type thiazidique peut entraîner une hypercalcémie.

Médicaments ayant une influence sur le taux sérique de sodium: L'administration simultanée de médicaments tels qu'antidépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, etc. peut renforcer l'effet hyponatrémiant des diurétiques. La prudence est recommandée en cas d'utilisation à long terme de ces médicaments.

Alcool, barbituriques ou narcotiques: L'administration simultanée de diurétiques thiazidiques et d'alcool, de barbituriques ou de narcotiques peut aggraver une hypotension orthostatique.

Amines hypertensives: L'hydrochlorothiazide peut réduire la réponse aux amines hypertensives telles que la noradrénaline. La pertinence clinique de cette action ne suffit cependant pas à exclure leur utilisation.

4.6. Fertilité, grossesse, allaitement

Grossesse

Co-Tareg agissant directement sur le SRAA, il ne doit pas être administré aux femmes enceintes ou aux femmes envisageant une grossesse (cf. «Contre-indications»). Les professionnels prescrivant des médicaments agissant sur le SRAA doivent informer les femmes en âge de procréer des risques potentiels de ces médicaments pendant la grossesse.
En raison du mécanisme d'action des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, un risque pour l'embryon et le fœtus ne peut pas être exclu. En se basant sur des données rétrospectives, l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA pendant le 1er trimestre a été associée à un risque potentiel de malformations du nouveau-né. Selon certains rapports, la prise de médicaments agissant directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse a en outre provoqué des lésions et la mort du fœtus. La perfusion rénale, chez le fœtus humain, dépend du développement du système RAA et commence au cours du 2e trimestre de la grossesse. C'est pourquoi les risques liés à un traitement par valsartan augmentent pendant les 2e et 3e trimestres de la grossesse. Des avortements spontanés, oligoamnios et troubles de la fonction rénale chez le nouveau-né ont été rapportés lorsque des femmes enceintes avaient pris du valsartan par mégarde.
Tous les nouveau-nés ayant été exposés au médicament *in utero* seront soigneusement surveillés pour s'assurer d'une diurèse suffisante, de l'absence d'hyperkaliémie et d'une tension artérielle normale. En cas de besoin, prendre toutes les mesures nécessaires, comme une réhydratation, pour éliminer le médicament de la circulation.
L'exposition *in utero* à des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peut provoquer un ictère ou une thrombocytopénie chez le fœtus ou le nouveau-né et est éventuellement liée à des effets indésirables autres que ceux connus chez l'adulte.
Interrompre la prise de Co-Tareg si une grossesse se déclare en cours de traitement.

Allaitement

Au cours d'expérimentations animales (rates), on a montré que le valsartan passait dans le lait maternel. L'hydrochlorothiazide traverse le placenta et passe dans le lait maternel. Parce qu'aucune étude n'est disponible chez la femme pendant l'allaitement, une femme qui allaite ne sera pas traitée par Co-Tareg.

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

Comme d'autres antihypertenseurs, Co-Tareg peut affecter la capacité de réactions, l'aptitude à la conduite et l'utilisation d'outils ou de machines. La prudence est recommandée.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables suivants ont été observés dans 5 études cliniques contrôlées incluant 7616 patients, dont 4372 ont reçu le valsartan en association à l'hydrochlorothiazide.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables sont rangés par classe de système d'organes de la classification MedDRA et par fréquence selon la convention suivante:

«très fréquent» (≥ 1/10),

«fréquent» (≥ 1/100 à < 1/10),

«occasionnel» (≥ 1/1000 à < 1/100),

«rare» (≥ 1/10 000 à < 1/1000),

«très rare» (< 1/10 000).

«Fréquence inconnue» (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Infections et infestations

- *Occasionnel:* infections virales, fièvre.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- *Occasionnel:* déshydratation.
- *Fréquence inconnue:* hypokaliémie, hyponatrémie.

Affections du système nerveux

- *Fréquent:* céphalée, fatigue, torpeur.
- *Occasionnel:* asthénie, vertiges, insomnie, angoisse, paresthésie.
- *Rare:* dépression.
- *Fréquence inconnue:* syncope.

Affections oculaires

- *Occasionnel:* troubles de la vision.
- *Rare:* conjonctivite.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

- *Occasionnel*: otite moyenne, tinnitus/acouphènes.

Affections cardiaques

- *Occasionnel:* palpitations, tachycardie.

Affections vasculaires

- *Occasionnel:* œdèmes, hypotension, hyperhidrose.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- *Fréquent:* toux, rhinite, pharyngite, infections des voies respiratoires supérieures.
- *Occasionnel:* bronchite, dyspnée, sinusite, douleurs pharyngo-laryngées, sécheresse buccale.
- *Très rare:* épistaxis, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir «Mises en garde et précautions»).

- *Fréquence inconnue:* œdème pulmonaire d'origine non cardiaque.

Affections gastro-intestinales

- *Fréquent:* diarrhées.
- *Occasionnel:* douleurs abdominales, troubles digestifs, nausée, gastro-entérite.
- *Très rare*: *angio-œdème intestinal*

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

- *Fréquent:* douleurs dorsales, douleurs articulaires.
- *Occasionnel:* douleurs dans les bras ou dans les jambes, douleurs thoraciques, douleurs de la nuque, arthrite, foulures et claquages, crampes musculaires, myalgies.

Affections du rein et des voies urinaires

- *Occasionnel:* mictions fréquentes, infections des voies urinaires.
- *Très rare:* troubles de la fonction rénale.

Affections des organes de reproduction et du sein

- *Fréquent:* dysfonction érectile.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- *Occasionnel:* fatigue.

Investigations

- *Fréquence inconnue:* neutropénie.

Une diminution de la concentration sérique de potassium de plus de 20% a été constatée chez 3.7% des patients traités par Co-Tareg et chez 3.1% des patients sous placebo.

Lors d'études cliniques contrôlées, une augmentation de la créatinine et une augmentation de l'azote uréique du sang a été observée chez 1.9% resp. 14.7% des patients traités par Co-Tareg et chez 0.4% resp. 6.3% des patients sous placebo.

Les événements suivants ont également été observés au cours des études cliniques menées chez des patients hypertendus, indépendamment de leur lien de causalité avec le médicament de l'étude: hypoesthésie, grippe, insomnie, entorse ligamentaire, claquage musculaire, obstruction nasale, rhinopharyngite, douleurs cervicales, œdème périphérique, obstruction des sinus paranasaux.
Les résultats suivants, observés en relation avec le valsartan en monothérapie, n'ont pas été constatés sous Co-Tareg:

Dans de rares cas, une diminution des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite peuvent accompagner un traitement par valsartan. Au cours d'études cliniques contrôlées, une baisse significative de l'hématocrite (> 20%) chez 0.8% des patients et une baisse des taux d'hémoglobine chez 0.4% des patients ont été observées. En comparaison, ces deux paramètres ont été abaissés chez 0.1% des patients sous placebo.

Une neutropénie est apparue chez 1.9% des patients sous valsartan contre 1.6% sous inhibiteur de l'ECA.

Dans des études cliniques contrôlées, une hausse significative de la concentration sanguine de la créatinine, du potassium et de la bilirubine totale a été observée chez respectivement 0.8%, 4.4% et 6% des patients sous valsartan contre 1.6%, 6.4% et 12.9% des patients sous inhibiteur de l'ECA.

Des augmentations des paramètres de la fonction hépatique ont été signalées occasionnellement sous valsartan.

Aucune surveillance particulière des constantes biologiques n'est nécessaire chez les patients traités par valsartan pour une hypertension essentielle.

Depuis la mise sur le marché de la préparation, la survenue de syncopes, de très rares cas d'angioœdème, de rash et de prurit ainsi que d'autres réactions d'hypersensibilité, comme une maladie sérique et une vascularite, ont été rapportés. De très rares cas de troubles de la fonction rénale ont aussi été observés.

Une dermatite bulleuse a été rapportée avec une fréquence inconnue.

Valsartan

D'autres événements indésirables ont été rapportés dans le cadre d'études cliniques sur le valsartan, sans qu'une relation de causalité avec le traitement n'ait été établie:

- *Fréquent:* douleurs articulaires.
- *Occasionnel:* œdèmes, asthénie, insomnie, exanthème, diminution de la libido, vertiges.
- *Rare:* gastro-entérite, névralgie.
- *Très rare*: thrombocytopénie, trouble du rythme cardiaque, insuffisance rénale aiguë.

Un seul cas d'angioœdème a été décrit.

Hydrochlorothiazide

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)

- *Fréquence inconnue:* cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde).

Affections hématologiques et du système lymphatique

- *Rare:* thrombocytopénie, dans des cas isolés avec purpura.
- *Très rare*: leucopénie, agranulocytose, insuffisance médullaire, anémie hémolytique.

Affections du système immunitaire

- *Très rare:* vasculite nécrosante, réactions d'hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- *Très fréquent:* hypokaliémie, augmentation des lipides sanguins.
- *Fréquent*: hyponatrémie, hypomagnésémie, hyperuricémie et diminution de l'appétit.

- *Rare:* hypercalcémie, hyperglycémie, glycosurie, aggravation des troubles métaboliques chez le diabétique.
- *Très rare:* alcalose hypochlorémique.

Affections psychiatriques

- *Rare:* insomnie.

Affections du système nerveux

- *Rare:* céphalées, vertiges ou obnubilation, dépression et paresthésies.

Affections oculaires

- *Rare*: troubles de la vision, surtout dans les premières semaines du traitement.
- *Fréquence inconnue:* effusion choroïdienne.

Affections cardiaques

- *Rare:* troubles du rythme cardiaque.

Affections vasculaires

- *Fréquent:* hypotension orthostatique, pouvant être renforcée par l'effet de l'alcool, d'anesthésiques ou de sédatifs.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- *Très rare:* difficulté respiratoire y compris pneumopathie inflammatoire et œdème pulmonaire.

Affections gastro-intestinales

- *Fréquent:* légère nausée et vomissements.
- *Rare:* douleurs abdominales, constipation, diarrhée.
- *Très rare:* pancréatite.

Affections hépatobiliaires

- *Rare:* cholestase ou ictère.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- *Fréquent:* urticaires et autre formes d'éruptions cutanées.
- *Rare:* photosensibilisation.
- *Très rare:* nécrolyse épidermique toxique, réactions cutanées semblables au lupus érythémateux, réactivation d'un lupus érythémateux cutané.

Affections des organes de reproduction et du sein

- *Fréquent:* impuissance.

Description d'effets indésirables spécifiques et informations complémentaires

Cancer de la peau non mélanome (CPNM) (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde): sur la base des données disponibles issues d'études épidémiologiques, un lien

dépendant de la dose cumulée entre l'exposition à l'hydrochlorothiazide et le développement du CPNM a été observé (voir rubriques «Mises en garde et précautions» et «Propriétés/Effets»).

Effets indésirables identifiés après la mise sur le marché

Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours de l'expérience post-commercialisation. Ces effets ayant été rapportés de manière volontaire à partir d'une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence.
Fréquence inconnue: défaillance rénale aiguë, trouble de la fonction rénale, anémie aplasique, érythème polymorphe, pyrexie, spasmes musculaires, sensation de faiblesse, myopie aiguë et glaucome aigu par fermeture de l'angle.

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 : l'Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé (AMMPS) -Site internet :https://ammps.gov.ma/

4.9. Surdosage

Signes et symptômes

Un surdosage au valsartan peut s'exprimer sous forme d'une hypotension artérielle prononcée, qui peut à son tour déclencher des troubles de conscience, un collapsus cardio-vasculaire et/ou un choc.

En outre, un surdosage en hydrochlorothiazide peut faire apparaître les signes et symptômes suivants: nausées, somnolence, hypovolémie, déséquilibres hydro-électrolytiques associés à des arythmies et spasmes musculaires.

Traitement

Des mesures de soutien générales doivent être instaurées dans tous les cas de surdosage. Celles-ci peuvent comporter une surveillance étroite de la fonction cardio-circulatoire et des mesures de stabilisation de celle-ci.

En raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, le valsartan ne peut pas être éliminé par hémodialyse. En revanche, l'hydrochlorothiazide peut être éliminé par dialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Code ATC: C09DA03

Mécanisme d'action

Valsartan

L'hormone active du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est l'angiotensine II. Elle est formée à partir de l'angiotensine I par l'intermédiaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). L'angiotensine II se lie à des récepteurs spécifiques situés dans les

membranes cellulaires de divers tissus. Ses effets physiologiques sont variés, avec notamment une action directe et indirecte sur la régulation de la tension artérielle. L'angiotensine II est un vasoconstricteur puissant qui fait directement augmenter la tension artérielle. Elle favorise en outre la rétention sodée et stimule la sécrétion d'aldostérone.

Le valsartan, en administration orale, est un antagoniste efficace et spécifique de l'angiotensine II. Il agit de manière sélective sur le récepteur sous-type AT_1 responsable des effets connus de l'angiotensine II. Après blocage des récepteurs AT_1 par le valsartan, les taux plasmatiques élevés d'angiotensine II peuvent stimuler les récepteurs libres d'AT_2. Ceci semble s'additionner à l'effet antagoniste des récepteurs AT_1. Aucune action agoniste partielle sur le récepteur AT_1 n'a été mise en évidence pour le valsartan dont l'affinité est environ 20 000 fois plus forte pour le récepteur AT_1 que pour le récepteur AT_2.

Le valsartan n'a pas d'action inhibitrice sur l'ECA (appelée aussi kininase II) qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II et dégrade aussi la bradykinine. Il est peu vraisemblable que les antagonistes de l'angiotensine II provoquent une toux dans la mesure où ils n'agissent pas sur l'ECA et ne potentialisent pas l'action de la bradykinine ou de la substance P.

Les études cliniques comparant le valsartan et un inhibiteur de l'ECA ont montré que l'incidence d'une toux sèche était significativement plus faible ($p < 0.05$) chez les patients traités par valsartan que ceux traités par un inhibiteur de l'ECA (2.6% contre 7.9%). Au cours d'une étude clinique incluant des patients avec des antécédents de toux sèche sous inhibiteur de l'ECA, cette toux est apparue chez 19.5% des sujets sous valsartan, chez 19.0% des sujets sous diurétique thiazidique et chez 68.5% des patients sous inhibiteurs de l'ECA ($p < 0.05$). Dans des études cliniques contrôlées, la fréquence de toux chez les patients traités par le valsartan et l'hydrochlorothiazide en association a été de 2.9%.

Le valsartan ne se lie à aucun autre récepteur hormonal ou canal ionique connus pour influencer la régulation cardiovasculaire.

Hydrochlorothiazide

Le site d'action principal des diurétiques thiazidiques est la partie initiale du tube contourné distal. On a pu montrer que le cortex rénal contient un récepteur de haute affinité qui représente le site de liaison primaire et d'action des diurétiques thiazidiques qui inhibent le transport du NaCl dans la partie initiale du tube contourné distal. L'action des thiazides résulte de l'inhibition du symport Na^+Cl^-. L'influence sur la réabsorption électrolytique résulte vraisemblablement d'une occupation du site de liaison Cl^- sur un mode compétitif: celle-ci entraîne directement une augmentation de l'excrétion d'ions sodium et chlorure en quantité équivalente. Indirectement, elle provoque une diminution du volume plasmatique et, en conséquence, une élévation de l'activité rénine plasmatique et de la sécrétion d'aldostérone, une augmentation de l'excrétion potassique et une diminution du taux sérique de potassium.

La liaison rénine-aldostérone étant médiée par l'angiotensine II, l'administration simultanée d'un antagoniste du récepteur d'angiotensine II permet de diminuer les pertes potassiques liées à l'utilisation des thiazides.

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Aucune information disponible.

Efficacité clinique

Le valsartan diminue la tension artérielle chez les patients hypertendus, sans toutefois influencer la fréquence cardiaque.

Chez la plupart des patients, l'effet antihypertenseur se manifeste dans les 2 h après une dose orale unique, la réduction tensionnelle maximale étant obtenue dans les 4–6 h. L'effet antihypertenseur persiste pendant les 24 h qui suivent la prise. Une baisse tensionnelle maximale est généralement obtenue en 2–4 semaines après le début du traitement et se maintient pendant le traitement au long cours.

L'association de valsartan et d'hydrochlorothiazide permet d'obtenir une réduction supplémentaire significative de la tension artérielle.

L'arrêt du traitement par valsartan n'entraîne pas de brusque montée de la tension artérielle (effet rebond) ni d'autres événements indésirables.

Le valsartan n'influence pas les valeurs à jeun du cholestérol total, des triglycérides ou de la glycémie ni les taux d'acide urique chez l'hypertendu.

Données à long terme

Cancer de la peau non-mélanome

Les données disponibles issues d'études épidémiologiques indiquent un rapport dépendant de la dose cumulée entre l'exposition à l'hydrochlorothiazide et le développement du CPNM. L'une des études comprenait une population de 71 533 cas de carcinome basocellulaire et 8629 cas de carcinome épidermoïde, ainsi que respectivement 1 430 833 et 172 462 personnes dans les populations témoins correspondantes. Une exposition élevée à l'hydrochlorothiazide (dose cumulée ≥ 50 000 mg) était associée à un OR ajusté de 1.29 (IC à 95%: 1.23–1.35) pour un carcinome basocellulaire et 3.98 (IC à 95%: 3.68–4.31) pour un carcinome épidermoïde. Dans le cas du carcinome basocellulaire comme dans le cas du carcinome épidermoïde, une relation évidente entre dose cumulée et effet a été constatée. Dans une étude supplémentaire, un rapport potentiel entre le carcinome des lèvres (carcinome épidermoïde) et l'exposition à l'hydrochlorothiazide a été démontré: 633 cas de carcinome des lèvres et 63 067 personnes de la population témoin ont été comparés en utilisant une stratégie de «Risk-Set-Sampling». Une relation évidente entre dose cumulée et effet avec une augmentation de l'OR ajusté de 2.1 (IC à 95%: 1.7–2.6) à 3.9 (3.0–4.9) dans le cas d'une dose cumulée élevée (≥ 25 000 mg) et une augmentation de l'OR ajusté de 7.7 (5.7–10.5) dans le cas de la dose cumulée la plus élevée (≥ 100 000 mg) a pu être démontrée. Exemple: une dose cumulée de 100 000 mg correspond à l'utilisation quotidienne d'une dose journalière définie de 25 mg sur une période de > 10 ans (voir rubrique «Mises en garde et précautions» et «Effets indésirables»).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Valsartan

Absorption

Après administration orale de valsartan, le pic de concentration plasmatique (C_{max}) est atteint en l'espace de 2 à 4 heures. La biodisponibilité absolue moyenne du valsartan est de 23% (intervalle: 23 ± 7). La pharmacocinétique du valsartan est linéaire dans l'éventail des doses testées. L'accumulation du valsartan est faible avec une prise par jour. Les concentrations plasmatiques sont similaires chez l'homme et chez la femme.

Une prise au cours d'un repas entraîne une diminution de l'aire sous la courbe de concentration plasmatique (AUC) de 48% et de la C_{max} de 59%. Toutefois, les taux plasmatiques sont similaires 8 h après la prise, que le patient ait été à jeun ou non. Cette diminution de l'AUC et de la C_{max} ne s'accompagne d'aucune réduction cliniquement significative de l'effet thérapeutique, de sorte que le valsartan peut être pris indépendamment des repas.

Distribution

La liaison du valsartan aux protéines sériques est forte (94–97%) et a lieu principalement à l'albumine. L'état d'équilibre est atteint en 1 semaine. Après administration intraveineuse de valsartan, le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 17 l, ce qui indique qu'il n'y a pas de distribution importante du valsartan dans les tissus.

La clairance plasmatique est relativement lente (env. 2 l/h) par rapport au débit sanguin hépatique (env. 30 l/h).

Métabolisme

Le valsartan ne subit pas de transformation biologique importante, car seuls environ 20% de la dose sont retrouvés sous forme de métabolites. Un métabolite hydroxylé a été identifié dans le plasma à de faibles concentrations (moins de 10% de l'AUC du valsartan). Ce métabolite est inactif sur le plan pharmacologique.

Élimination

Le valsartan se caractérise par une décroissance cinétique multi-exponentielle (demi-vie plasmatique primaire < 1 h et demi-vie plasmatique terminale bêta de 9 h environ). Le valsartan est essentiellement éliminé par les fèces (environ 83% de la dose) et l'urine (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 h.

Hydrochlorothiazide

Absorption

L'absorption de l'hydrochlorothiazide administré oralement est rapide (t_{max} env 2 h).

Dans le domaine des concentrations thérapeutiques, l'augmentation de l'AUC moyenne est linéaire et proportionnelle à la dose. Par rapport à la prise à jeun, la prise concomitante d'aliments peut provoquer aussi bien une augmentation qu'une diminution de la disponibilité

systémique de l'hydrochlorothiazide. Ces effets sont minimes et ont peu de signification clinique.

La biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide administré oralement s'élève à env. 70%.

Distribution

La distribution et l'élimination suivent dans une large mesure une cinétique bi-exponentielle. Le volume apparent de distribution est de 4–8 l/kg. La liaison de l'hydrochlorothiazide circulant aux protéines sériques, essentiellement à l'albumine sérique, est de 40–70%. L'hydrochlorothiazide s'accumule dans les érythrocytes et y atteint une concentration environ 3 fois plus élevée que dans le plasma.

Élimination

L'hydrochlorothiazide est essentiellement éliminé sous forme inchangée. Dans la phase d'élimination terminale, l'hydrochlorothiazide est éliminé du plasma avec une demi-vie de 6 à 15 heures en moyenne. La cinétique de l'hydrochlorothiazide est inchangée en cas de prise répétée et son accumulation est minime en prise monoquotidienne.

Plus de 95% de la quantité absorbée sont éliminés sous forme inchangée par les reins.

Valsartan/Hydrochlorothiazide

La disponibilité systémique de l'hydrochlorothiazide est diminuée d'environ 30% lors d'une association au valsartan. La cinétique du valsartan n'est pas notablement affectée par l'association à l'hydrochlorothiazide. L'interaction observée n'a pas d'influence sur l'utilisation du valsartan et de l'hydrochlorothiazide en association, les études cliniques contrôlées ayant montré un effet antihypertenseur marqué et supérieur à celui de chacune des substances prises séparément.

Troubles de la fonction hépatique

Dans une étude pharmacocinétique chez des patients présentant une insuffisance hépatique faible à modérée, la concentration de valsartan était environ deux fois plus élevée que chez des volontaires sains. Aucune donnée n'existe pour des patients atteints d'insuffisance hépatique grave (cf. «Contre-indications»).

Les maladies hépatiques comprenant une limitation légère à modérée de la fonction hépatique n'ont en général pas d'influence notable sur la pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide.

Troubles de la fonction rénale

Valsartan

Aucune corrélation entre la fonction rénale et la disponibilité systémique du valsartan n'a été mise en évidence, ce qui était prévisible pour une substance dont l'élimination rénale ne représente que 30% de l'élimination plasmatique totale. Par conséquent, une adaptation posologique chez l'insuffisant rénal n'est pas nécessaire (insuffisance rénale grave, cf. «Contre-indications»). Aucune étude n'a été conduite chez les patients dialysés. Du fait de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, une élimination du valsartan par dialyse est peu probable.

Hydrochlorothiazide

La clairance rénale de l'hydrochlorothiazide s'effectue aussi bien par filtration passive que par sécrétion active dans le tubule rénal. Comme pour toute substance éliminée presque exclusivement par les reins, la fonction rénale a une influence essentielle sur la cinétique de l'hydrochlorothiazide (cf. «Contre-indications»).

Chez les insuffisants rénaux, les moyennes des concentrations plasmatiques maximales et les valeurs de l'AUC de l'hydrochlorothiazide sont augmentées et son excrétion urinaire est diminuée. Suite à la diminution marquée de la clairance rénale chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, la demi-vie moyenne d'élimination est pratiquement doublée chez ces patients.

L'hydrochlorothiazide peut être éliminée par dialyse.

Patients âgés

La disponibilité systémique du valsartan est légèrement plus élevée chez certaines personnes âgées (> 65 ans) que chez des volontaires plus jeunes, sans toutefois revêtir une signification clinique.

La concentration de l'hydrochlorothiazide à l'état d'équilibre est plus élevée et la clairance systémique est considérablement ralentie chez les patients âgés par rapport aux jeunes. C'est pourquoi les patients âgés traités par l'hydrochlorothiazide doivent être attentivement surveillés.

5.3. Données de sécurité précliniques

Valsartan:Hydrochlorothiazide

Il ne ressort des différentes études précliniques menées auprès de plusieurs espèces animales aucun résultat indiquant que les doses thérapeutiques de valsartan:hydrochlorothiazide ne doivent pas être utilisées chez l'être humain.

Valsartan

Les données précliniques issues des études conventionnelles sur la pharmacologie de sécurité, la génotoxicité, la carcinogénicité et la fertilité, et mise à part une toxicité fœtale chez le lapin, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicité en administration répétée

Lors des études précliniques de sécurité, l'administration de doses élevées de valsartan (200–600 mg/kg de poids corporel/jour) chez le rat a entraîné une diminution des paramètres relatifs aux globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) et des modifications de l'hémodynamique rénale (légère augmentation des taux sanguins d'urée ainsi qu'hyperplasie tubulaire rénale et basophilie chez des animaux mâles). Ces doses chez le rat (200 et 600 mg/kg/jour) représentent environ 6 à 18 fois fois la dose recommandée pour l'être humain sur la base de mg/m² (le calcul repose sur une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg). Des doses similaires chez le ouistiti ont entraîné des modifications semblables, mais plus sévères, en particulier au niveau des reins où les modifications ont évolué vers une néphropathie avec augmentation des taux d'urée et de créatinine. En outre, une hypertrophie des cellules rénales juxtaglomérulaires a été observée dans les deux espèces. Toutes ces modifications

résultent probablement de l'effet pharmacologique du valsartan, qui provoque une hypotension persistante, particulièrement chez le ouisiti. L'hypertrophie des cellules rénales juxtaglomérulaires ne semble pas être pertinente aux doses thérapeutiques chez l'être humain.

Génotoxicité

Aucun potentiel mutagène n'a pu être établi pour le valsartan, que ce soit au niveau génique ou au niveau chromosomique, dans différentes études standards in vitro et in vivo de génotoxicité.

Carcinogénicité

Il ne ressort aucun indice de carcinogénicité lors de l'administration du valsartan avec la nourriture à des dosages atteignant 160 et respectivement, 200 mg/kg/jour pendant 2 ans à des souris et des rats.

Toxicité pour la reproduction

Le valsartan n'a aucun effet indésirable sur la performance de reproduction de rats mâles et femelles à des doses orales atteignant 200 mg/kg/jour. Au cours des études sur le développement embryofœtal (segment II) menées chez la souris, le rat et le lapin, une fœtotoxicité a été observée parallèlement à une toxicité maternelle, à des doses de valsartan de 600 mg/kg/jour chez le rat et de 10 mg/kg/jour chez le lapin. Dans une étude de toxicité sur le développement périnatal et postnatal (segment III), les ratons dont les parents avaient reçu 600 mg/kg/jour durant le dernier trimestre et pendant la lactation ont présenté une légère diminution du taux de survie et un léger retard de développement.

Hydrochlorothiazide

Dans les études de mutagénicité, de clastogénicité, de carcinogénicité et de capacité de reproduction, les résultats se sont avérés négatifs pour l'hydrochlorothiazide.

Génotoxicité

Le potentiel mutagène a été évalué au moyen d'une série de tests in vitro et in vivo. Alors que les examens in vitro ont abouti à quelques résultats de test positifs, tous les résultats des examens in vivo ont été négatifs. L'hydrochlorothiazide a augmenté la formation de dimères de pyrimidines induite par les UVA in vitro et sur la peau de souris après administration orale. Ceci permet de conclure qu'aucun potentiel mutagène pertinent n'existe in vivo, bien que l'hydrochlorothiazide puisse renforcer les effets génotoxiques de la lumière UVA.

Carcinogénicité

D'après les données expérimentales disponibles, il ne ressort aucun indice d'un effet cancérigène de l'hydrochlorothiazide chez le rat et la souris (des tumeurs hépatocellulaires chez la souris n'ont été observées que chez des souris mâles traitées avec des doses élevées; la fréquence n'a pas dépassé la fréquence observée dans les cas témoins historiques).

Toxicité pour la reproduction

L'hydrochlorothiazide ne s'est pas avéré être tératogène et n'a pas eu d'effet sur la fertilité et la conception. Aucun potentiel tératogène n'a été mis en évidence chez trois espèces animales étudiées, qui avaient reçu au moins 10 fois la dose recommandée pour l'homme de 1 mg/kg environ. Une prise de poids réduite chez de jeunes rats allaités a été attribuée aux doses élevées

(15 fois la dose pour l'homme) et à l'effet diurétique de l'hydrochlorothiazide, avec les conséquences correspondantes sur la production de lait.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Incompatibilités

Sans objet.

6.2. Durée de conservation

36 mois

6.3. Précautions particulières de conservation

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Remarques concernant le stockage

Conserver Co-Tareg à l'abri de l'humidité et ne pas conserver au-dessus de 30 °C.
Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

6.4. Nature du conditionnement primaire

Sous blisters en PVC/PVDC

7. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANANCE

Tableau A (Liste I).

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au Maroc : NOVARTIS PHARMA S.A MAROC

Date de publication : Septembre 2026