ANSM - Mis à jour le : 17/04/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VALSARTAN TEVA 80 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Valsartan..... 80 mg

Pour un comprimé pelliculé sécable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

Comprimé pelliculé, ovale, rose, avec une barre de cassure sur une face, de part et d'autre de laquelle sont gravés « V » et « 80 ».

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes, et de l'hypertension chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à moins de 18 ans.

Post-infarctus du myocarde récent

Traitement des patients adultes cliniquement stables présentant une insuffisance cardiaque symptomatique ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours) (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Insuffisance cardiaque

Traitement des patients adultes présentant une insuffisance cardiaque symptomatique en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), en cas d'intolérance aux bêtabloquants, comme traitement additionnel à un IEC quand les antagonistes de l'aldostérone ne peuvent pas être utilisés (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypertension

La posologie initiale recommandée de valsartan est de 80 mg une fois par jour. L'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines, et l'effet maximal est atteint en 4 semaines.

Chez certains patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée, il est possible d'augmenter la posologie à 160 mg et jusqu'à un maximum de 320 mg.

Le valsartan peut également être administré avec d'autres antihypertenseurs (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1). L'association d'un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide diminuera encore davantage la pression artérielle chez ces patients.

Post-infarctus du myocarde récent

Chez les patients cliniquement stables, le traitement peut être débuté dès la douzième heure après un infarctus du myocarde. La posologie initiale est de 20 mg deux fois par jour. Le traitement par valsartan sera ensuite augmenté à 40 mg, 80 mg puis 160 mg deux fois par jour au cours des semaines suivantes. La dose initiale est fournie par le comprimé sécable à 40 mg.

La dose maximale cible est de 160 mg deux fois par jour. En règle générale, il est recommandé que les patients atteignent une dose de 80 mg deux fois par jour dans les deux semaines qui suivent le début du traitement, et que la dose maximale cible de 160 mg deux fois par jour, soit atteinte dans un délai de trois mois, en fonction de la tolérance du patient. En cas de survenue d'un épisode d'hypotension artérielle symptomatique ou de dysfonctionnement rénal, une diminution de la dose sera envisagée.

Le valsartan peut être utilisé avec d'autres traitements du post-infarctus du myocarde, par exemple les agents thrombolytiques, l'acide acétylsalicylique, les bêtabloquants, les statines et les diurétiques. L'association avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) n'est pas recommandée (voir rubriques 4.1 et 5.1).

L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale.

Insuffisance cardiaque

La posologie initiale recommandée de VALSARTAN TEVA est de 40 mg deux fois par jour. La dose sera augmentée à 80 mg puis 160 mg deux fois par jour, par paliers d'au moins deux semaines, en fonction de la tolérance du patient. Une réduction de la dose de diurétiques administrés simultanément doit être envisagée. La posologie quotidienne maximale administrée au cours des études cliniques est de 320 mg en doses fractionnées.

Le valsartan peut être administré avec d’autres traitements de l’insuffisance cardiaque. Toutefois, la triple association d’un IEC, du valsartan et d’un bêtabloquant ou d’un diurétique épargneur de potassium est déconseillée (voir rubriques 4.4 et 5.1).

La surveillance des patients atteints d’insuffisance cardiaque doit toujours comporter une exploration de la fonction rénale.

Informations supplémentaires concernant les populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients adultes dont la clairance de la créatinine est > 10 mL/min (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

VALSARTAN TEVA est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, de cirrhose biliaire et chez les patients atteints de cholestase (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg.

Population pédiatrique

Hypertension pédiatrique

Enfants et adolescents âgés de 6 à moins de 18 ans

La posologie initiale recommandée est de 40 mg une fois par jour chez les enfants de moins de 35 kg et de 80 mg une fois par jour chez ceux de 35 kg et plus. La dose devra être adaptée en fonction de la réponse tensionnelle et de la tolérance. Les doses maximales étudiées dans les études cliniques sont listées dans le tableau ci-dessous.

Les doses plus élevées que celles listées ci-dessous n'ont pas été étudiées et ne sont donc pas recommandées.

Poids corporel	Dose maximale étudiée dans les études cliniques
? 18 kg à 35 kg	80 mg
? 35 kg à 80 kg	160 mg
? 80 kg à ? 160 kg	320 mg

Enfants âgés de moins de 6 ans

Les données disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2. L'efficacité et la sécurité d'emploi de VALSARTAN TEVA chez les enfants âgés de moins de 1 an n'ont pas été établies.

Utilisation chez les patients pédiatriques âgés de 6 à moins de 18 ans présentant une insuffisance rénale

L'utilisation chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine 30 mL/min et chez les patients pédiatriques sous dialyse n'a pas été étudiée. Par conséquent, le valsartan n'est pas recommandé chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine > 30 mL/min. La fonction rénale et la kaliémie devront être étroitement surveillées (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Utilisation chez les patients pédiatriques âgés de 6 à moins de 18 ans présentant une insuffisance hépatique

Comme chez les adultes, VALSARTAN TEVA est contre-indiqué chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique sévère, de cirrhose biliaire et chez les patients atteints de cholestase (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). L'expérience clinique de l'utilisation de VALSARTAN TEVA chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée est limitée. La posologie de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg chez ces patients.

Insuffisance cardiaque et infarctus du myocarde récent dans la population pédiatrique

VALSARTAN TEVA n'est pas recommandé dans le traitement de l'insuffisance cardiaqueou de l'infarctus du myocarde récent chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données d'efficacité et de sécurité d'emploi.

Mode d'administration

VALSARTAN TEVA peut être pris au cours ou en dehors des repas. Il doit être pris avec un verre d'eau.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase.
- Deuxième et troisième trimestres de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- L'association du valsartan à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] 60 mL/min/1,73 m^2) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hyperkaliémie

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.

Insuffisance rénale

Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de VALSARTAN TEVA chez les patients dont la clairance de la créatinine est 10 mL/min et chez les patients dialysés. Le valsartan doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est > 10 mL/min (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance hépatique

VALSARTAN TEVA doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Déplétion sodée et/ou volumique

Dans de rares cas, une hypotension artérielle symptomatique peut survenir après l'instauration du traitement par VALSARTAN TEVA 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 VALSARTAN TEVA, en réduisant par exemple la dose de diurétiques.

Sténose de l'artère rénale

L'innocuité de VALSARTAN TEVA n'a pas été établie chez les patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère rénale sur rein unique.

L'administration à court terme de VALSARTAN TEVA à douze patients présentant une hypertension rénovasculaire secondaire à une sténose unilatérale de l'artère rénale n'a pas entraîné de modification significative de l'hémodynamique rénale, de la créatinine sérique ou de l'urée plasmatique. Cependant, d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine sont susceptibles de provoquer une augmentation de l'urée sanguine et la créatinine sérique chez les patients présentant une sténose unilatérale de l'artère rénale. Un suivi de la fonction rénale est donc recommandé chez les patients traités par valsartan.

Transplantation rénale

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

Hyperaldostéronisme primaire

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

Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

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

Grossesse

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

Post-infarctus du myocarde récent

L'association de captopril et de valsartan n'a pas montré de bénéfice clinique supplémentaire, mais a, au contraire, augmenté le risque d'événement indésirable par rapport au traitement par chacun de ces traitements individuellement (voir rubriques 4.2 et 5.1). Par conséquent, l'association de valsartan et d'un IEC est déconseillée.

La prudence est de rigueur lors de l'instauration du traitement chez les patients en post- infarctus du myocarde. L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale (voir rubrique 4.2).

L'utilisation de VALSARTAN TEVA chez des patients après un infarctus du myocarde entraîne fréquemment une certaine diminution de la pression artérielle. Cependant, un arrêt du traitement par VALSARTAN TEVA en raison d'une hypotension artérielle symptomatique persistante n'est généralement pas nécessaire lorsque les consignes posologiques sont suivies (voir rubrique 4.2).

Insuffisance cardiaque

L’association de valsartan et d’un IEC, augmente le risque d'effets indésirables, en particulier hypotension, hyperkaliémie et altération de la fonction rénale (incluant l’insuffisance rénale aiguë).

Chez les patients atteints d’insuffisance cardiaque, la triple association d’un inhibiteur de l’enzyme de conversion (IEC), d’un bêtabloquant et de valsartan n’a montré aucun bénéfice clinique (voir rubrique 5.1). Cette association augmente le risque d’événements indésirables et est donc déconseillée. Une triple association d’un IEC, d’un antagoniste de l’aldostérone et du valsartan n’est pas non plus recommandée. L’utilisation d’une telle association ne peut se faire que sous la surveillance étroite d’un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l’ionogramme sanguin et de la pression artérielle.

La prudence est requise lors de l’initiation d’un traitement chez des patients atteints d’insuffisance cardiaque. La surveillance des patients atteints d’insuffisance cardiaque doit toujours comprendre une évaluation de la fonction rénale (voir rubrique 4.2).

L’utilisation du valsartan chez des patients atteints d’insuffisance cardiaque induit généralement une légère diminution de la pression artérielle, mais l’arrêt du traitement en raison d’une hypotension symptomatique permanente n’est généralement pas nécessaire à condition de suivre les recommandations posologiques (voir rubrique 4.2).

Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l’activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par ex., des patients atteints d’une insuffisance cardiaque congestive sévère), le traitement par des inhibiteurs de l’enzyme de conversion (IEC) a été associé à une oligurie et/ou une azotémie évolutive et dans de rares cas à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Comme le valsartan est un antagoniste des récepteurs de l’angiotensine II, on ne peut pas exclure que l’utilisation du valsartan puisse être associée à une détérioration de la fonction rénale.

Les IEC et les ARA II ne doivent pas être utilisés de façon concomitante chez les patients atteints d’une néphropathie diabétique.

Antécédent d'angiœdème

Un angiœdème avec gonflement du larynx et de la glotte, entraînant une obstruction des voies aériennes et/ou un gonflement de la face, 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 notamment des IEC. Le valsartan doit immédiatement être arrêté chez les patients qui développent un angiœdème et ne doit pas être ré-administré (voir rubrique 4.8).

Angioedème intestinal

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

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

Il est établi que l’association d’inhibiteurs de l’enzyme de conversion (IEC), d’antagonistes des récepteurs de l’angiotensine II (ARA II) ou d’aliskiren augmente le risque d’hypotension, d’hyperkaliémie et 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’aliskiren, n’est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Population pédiatrique

Insuffisance rénale

L'utilisation chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine 30 mL/min et chez les patients pédiatriques sous dialyse n'a pas été étudiée. Par conséquent, le valsartan n'est pas recommandé chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine > 30 mL/min (voir rubriques 4.2 et 5.2). La fonction rénale et la kaliémie devront être étroitement surveillées pendant le traitement par valsartan, en particulier dans les cas où le valsartan est administré à des patients présentant des états cliniques (fièvre, déshydratation) susceptibles d'altérer la fonction rénale.

Insuffisance hépatique

Comme chez les adultes, VALSARTAN TEVA est contre-indiqué chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique sévère, de cirrhose biliaire et chez les patients atteints de cholestase (voir rubriques 4.3 et 5.2). L'expérience clinique de l'utilisation du valsartan chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée est limitée. La posologie du valsartan ne doit pas dépasser 80 mg chez ces patients.

Excipients

Sodium

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

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

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec les ARA II, les IEC ou l'aliskiren :

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

Associations déconseillées

+ 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 inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris le valsartan. Si cette association est nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée. Si un diurétique est également utilisé, le risque de toxicité du lithium peut vraisemblablement être augmenté.

+ 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.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ 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

Une atténuation de l'effet antihypertenseur peut survenir en cas d'administration concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS, cette association peut conduire à une augmentation du risque d'altération/aggravation de la fonction rénale et d'augmentation du potassium sérique. Par conséquent, il convient de surveiller la fonction rénale en début de traitement et de maintenir un état d'hydratation approprié du patient.

+ 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 pertinence clinique de ces observations 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. La prudence est de mise lors de l'instauration ou de l'arrêt d'un traitement concomitant avec de tels médicaments.

+ Autres

Dans les études d'interaction médicamenteuse 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.

Population pédiatrique

Chez les enfants et adolescents hypertendus, chez qui les troubles rénaux sous-jacents sont fréquents, l'utilisation concomitante de valsartan et d'autres médicaments inhibant le système rénine-angiotensine-aldostérone et pouvant augmenter la kaliémie devra se faire avec précaution. La fonction rénale et la kaliémie devront être étroitement surveillées.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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 2e et 3e trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4)

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

L'exposition aux ARA II au cours des 2e et 3e 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 également rubrique 5.3).

En cas d'exposition à partir du 2e 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 sur le plan tensionnel (voir également rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

En raison de l'absence d'informations disponibles sur l'utilisation de VALSARTAN TEVA au cours de l'allaitement, VALSARTAN TEVA est déconseillé. 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.

Fertilité

Le valsartan n'a pas d'effet sur la capacité de reproduction du rat mâle ou femelle à des doses orales allant jusqu'à 200 mg/kg/jour. Cette dose correspond à 6 fois la dose recommandée chez l'Homme exprimée en mg/m^2 (les calculs prennent comme hypothèse une dose orale de 320 mg/jour et un poids du patient de 60 kg).

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

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

4.8. Effets indésirables

Au cours des études cliniques contrôlées chez des patients adultes hypertendus, l'incidence globale des événements indésirables (EI) a été comparable entre les groupes traités par le valsartan et ceux traités par le placebo et compatible avec la pharmacologie du valsartan. La fréquence des EI n'a pas semblé être liée à la dose ou à la durée du traitement et n'a également montré aucune association avec le sexe, l'âge ou la race.

Le tableau ci-dessous regroupe, par classe de système organe, les EI rapportés au cours des études cliniques, ceux observés depuis la mise sur le marché ainsi que les résultats biologiques.

Les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (? 1/10 ; fréquent (? 1/100, 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ; rare (? 1/10 000, 1/1 000) ; très rare (1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables ont été classés par ordre décroissant de gravité.

Aucune fréquence ne peut être appliquée aux EI rapportés après la mise sur le marché ni aux résultats biologiques. Ils sont donc rapportés avec la mention « fréquence indéterminée ».

Hypertension

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence indéterminée	Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, neutropénie, thrombocytopénie

Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité y compris maladie du sérum
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 respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Douleurs abdominales
Très rare	Angioedème intestinal
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Elévation des valeurs de la fonction hépatique, y compris augmentation de la bilirubine sérique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Angiœdème, dermatite bulleuse, éruption cutanée, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Insuffisance et atteinte rénales, élévation de la créatinine sérique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fatigue

Population pédiatrique

Hypertension

L'effet antihypertenseur du valsartan a été évalué au cours de deux études cliniques randomisées, en double aveugle (chacune suivie d'une période ou d'une étude d'extension) et au cours d'une étude en ouvert. Ces études ont inclus 711 patients pédiatriques âgés de 6 à moins de 18 ans avec et sans maladie rénale chronique (MRC), parmi lesquels 560 patients ont reçu du valsartan. A l'exception de troubles gastro-intestinaux isolés (tels qu'une douleur abdominale, des nausées, des vomissements) et de sensations vertigineuses, aucune différence significative en termes de type, fréquence ou sévérité des effets indésirables n'a été identifiée entre le profil de tolérance chez les patients pédiatriques âgés de 6 à moins de 18 ans et celui précédemment rapporté chez les patients adultes.

Une analyse combinée de 560 patients pédiatriques hypertendus (âgés de 6 à 17 ans) recevant soit du valsartan en monothérapie [n = 483] soit un traitement antihypertenseur combiné comprenant du valsartan [n = 77] a été effectuée. Parmi les 560 patients, 85 (15,2 %) présentaient une MRC (DFG à l'inclusion : 90 mL/min/1,73 m2). Au total, 45 (8,0 %) patients ont quitté l'étude en raison d'événements indésirables. Au total, 111 (19,8 %) patients ont présenté

un effet indésirable (EI) ; céphalées (5,4 %), sensations vertigineuses (2,3 %) et hyperkaliémie (2,3 %) étant les plus fréquents. Chez les patients atteints de MRC, les EI les plus fréquents étaient l'hyperkaliémie (12,9 %), la céphalée (7,1 %), l'augmentation de la créatinine sanguine (5,9 %) et l'hypotension (4,7 %). Chez les patients ne présentant pas de MRC, les effets indésirables les plus fréquents ont été : céphalées (5,1 %) et sensations vertigineuses (2,7 %). Des EI ont été observés plus fréquemment chez les patients recevant du valsartan en association avec d'autres médicaments antihypertenseurs que du valsartan seul.

L'évaluation du développement et de la fonction neurocognitive chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans n'a révélé aucun effet cliniquement significatif après un traitement par valsartan pendant une année.

L'effet antihypertenseur du valsartan chez les enfants âgés de 1 an à moins de 6 ans a été évalué dans trois études cliniques randomisées en double aveugle (chacune suivie d'une phase d'extension). Dans la première étude chez 90 enfants âgés de 1 an à moins de 6 ans, deux décès et des cas isolés d'élévation marquée des transaminases hépatiques ont été observés. Ces cas sont survenus dans une population présentant des comorbidités significatives. Un lien de causalité avec le valsartan n'a pas été établi. Dans les deux études suivantes ayant randomisé 202 enfants âgés de 1 an à moins de 6 ans, aucune élévation significative des transaminases hépatiques ou décès ne sont survenus avec le traitement par valsartan.

Dans une analyse groupée des deux dernières études portant sur 202 enfants hypertendus (âgés de 1 an à moins de 6 ans), tous les patients ont reçu du valsartan en monothérapie au cours des phases en double aveugle (à l'exclusion de la période de sevrage sous placebo). Parmi ceux-ci, 186 patients ont continué dans la phase d'extension ou la phase en ouvert. Sur les 202 patients, 33 (16,3 %) étaient atteints de MRC (DFGe de référence 90 mL/min). Au cours de la phase en double aveugle, deux patients (1 %) ont arrêté en raison d'un événement indésirable et au cours des phases en ouvert ou d'extension, quatre patients (2,1 %) ont arrêté en raison d'un événement indésirable. Au cours de la phase en double aveugle, 13 patients (7,0 %) ont présenté au moins un EI. Les EI les plus fréquents étaient les vomissements n = 3 (1,6 %) et les diarrhées n = 2 (1,1 %). Il y avait un seul effet indésirable (diarrhée) dans le groupe atteint de MRC. Au cours de la phase en ouvert, 5,4 % des patients (10/186) ont eu au moins un EI. Les EI les plus fréquents ont été une diminution de l'appétit, rapportée par deux patients (1,1 %). Dans la phase en double aveugle et dans les phases en ouvert, une hyperkaliémie a été rapportée pour un patient dans chaque phase. Il n'y a pas eu de cas d'hypotension ou de sensations vertigineuses au cours des phases en double aveugle ou en ouvert.

L'hyperkaliémie était plus fréquemment observée chez les enfants et adolescents âgés de 1 à moins de 18 ans présentant une maladie rénale chronique (MRC) sous-jacente. Le risque d'hyperkaliémie peut être plus élevé chez les enfants de 1 à 5 ans que chez les enfants âgés de 6 à moins de 18 ans.

Le profil de la sécurité d'emploi observé lors des études cliniques contrôlées chez les patients adultes ayant eu un infarctus du myocarde et/ou présentant une insuffisance cardiaque, diffère du profil de tolérance global observé chez les patients hypertendus. Ceci peut être lié à la maladie sous-jacente des patients. Le tableau ci-dessous énumère les EI qui se sont manifestés chez les patients adultes ayant eu un infarctus du myocarde et/ou présentant une insuffisance cardiaque.

Post-infarctus du myocarde et/ou insuffisance cardiaque (étudiés seulement chez les patients adultes)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence indéterminée Thrombocytopénie

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée	Hypersensibilité y compris maladie sérique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hyperkaliémie
Fréquence indéterminée	Augmentation du potassium sérique, hyponatrémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses, sensations vertigineuses orthostatiques
Peu fréquent	Syncope, céphalée
Affection de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension, hypotension orthostatique
Fréquence indéterminée	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausées, diarrhée
Très rare	Angioedème intestinal
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Elévations des valeurs de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Angiœdème
Fréquence indéterminée	Dermatite bulleuse, éruption cutanée, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Atteinte et insuffisance rénales
Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë, élévation de la créatinine sérique
Fréquence indéterminée	Augmentation de l'urée plasmatique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie, fatigue

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 le 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.

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 correction de la volémie doit être entreprise.

II est peu probable que le valsartan puisse être éliminé par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes de l'angiotensine II, non associés, code ATC : C09CA03.

Le valsartan, en administration orale, est un antagoniste puissant et spécifique du récepteur de l'angiotensine II. Il inhibe de manière sélective le 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 pourrait stimuler le récepteur AT_2 libre, 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 ne se lie à aucun autre récepteur hormonal et ne bloque aucun canal ionique dont l'importance pour la régulation cardiovasculaire soit connue.

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

Hypertension

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, l'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines, et l'effet maximum est atteint en 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 par 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 ?g/min ; amlodipine : 55,4 ?g/min), hypertendus ou non, avec une fonction rénale préservée (créatininémie 120 ? mol/l). A 24 semaines, l'EUA était abaissée (*p* 0,001) de 42 % (-24,2 ?g/min ; IC à 95 % ; -40,4 à -19,1) pour le valsartan et d'environ 3 % (-1,7 ?g/min ; IC à 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 ?g/min ; 20-700 ?g/min) et dont la fonction rénale était préservée (créatininémie moyenne = 80 ?mol/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.

Post-infarctus du myocarde récent

L'étude VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) était une étude internationale, contrôlée, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 14 703 patients présentant un infarctus aigu du myocarde, et des signes cliniques ou radiologiques d'insuffisance cardiaque congestive et/ou de signes de dysfonction ventriculaire gauche (se manifestant par une fraction d'éjection ? 40 % à la ventriculographie isotopique ou ? 35 % à l'échocardiographie ou à l'angiographie ventriculaire de contraste). Les patients étaient randomisés entre 12 heures et 10 jours après l'apparition des symptômes d'infarctus du myocarde pour recevoir du valsartan, du captopril ou une association de valsartan et de captopril. La durée moyenne du traitement a été de deux ans. Le critère principal d'évaluation était le délai avant mortalité, toutes causes confondues.

Le valsartan a été aussi efficace que le captopril sur la réduction de la « mortalité toutes causes confondues » après infarctus du myocarde. Le pourcentage de « mortalité toutes causes confondues » a été semblable dans l'ensemble des groupes de traitement : valsartan (19,9 %), captopril (19,5 %), et valsartan + captopril (19,3 %). L'association de valsartan et de captopril n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire par rapport au captopril administré seul. Il n'y a pas eu de différence entre le valsartan et le captopril sur la « mortalité toutes causes confondues » sur la base de l'âge, du sexe, de l'appartenance ethnique, des traitements initiaux ou de la pathologie sous-jacente. Le valsartan a également été efficace sur l'allongement du délai avant mortalité cardiovasculaire, la réduction de la mortalité cardiovasculaire, le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, la récidive d'infarctus du myocarde, l'arrêt cardiaque ressuscité et l'accident vasculaire cérébral non fatal (critère d'évaluation composite secondaire).

Le profil de tolérance du valsartan correspondait à l'évolution clinique des patients traités dans un contexte de post-infarctus du myocarde. En ce qui concerne la fonction rénale, un doublement de la créatinine sérique a été observé chez 4,2 % des patients traités par valsartan,

chez 4,8 % de ceux traités par l'association valsartan + captopril et chez 3,4 % de ceux traités par captopril. On a rapporté des arrêts de traitements en raison de différents types de dysfonctionnement rénal chez 1,1 % des patients traités par valsartan, 1,3 % de ceux traités par valsartan + captopril et 0,8 % de ceux traités par captopril. L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit comporter une exploration de leur fonction rénale.

Il n'y a pas eu de différence sur la mortalité toutes causes confondues ou sur la mortalité ou la morbidité cardiovasculaires lorsque des bêtabloquants ont été administrés concomitamment à l'association valsartan + captopril, au valsartan seul ou au captopril seul. Quel que soit le traitement, la mortalité a été inférieure dans le groupe de patients traités par un bêtabloquant, ce qui suggère que le bénéfice connu des bêtabloquants dans cette population s'est maintenu pendant cette étude.

Insuffisance cardiaque

L'étude Val-HeFT était une étude clinique multicentrique, randomisée, contrôlée, comparant l'effet du valsartan par rapport à un placebo sur la morbidité et la mortalité chez 5 010 patients souffrant d'insuffisance cardiaque de classe II (62 %), III (36 %) ou IV (2 %) selon la classification NYHA, recevant les traitements standards et présentant une FEVG 40 % et un diamètre télédiastolique ventriculaire gauche (DTDVG) > 2,9 cm/m^2. Les traitements à l'inclusion comportaient des IEC (93 %), des diurétiques (86 %), de la digoxine (67 %) et des bêtabloquants (36 %). La durée moyenne du suivi a été de près de deux ans. La dose moyenne quotidienne de valsartan dans l'étude Val-HeFT a été de 254 mg. L'étude comportait deux critères principaux d'évaluation : la mortalité toutes causes confondues (délai jusqu'au décès) et le critère composite mortalité et morbidité liée à l'insuffisance cardiaque (délai avant le premier événement morbide). Ce dernier critère a été défini comme suit : décès, mort subite ressuscitée, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou administration d'agents inotropiques ou vasodilatateurs pendant quatre heures ou plus, sans hospitalisation.

Le critère « mortalité toutes causes confondues » a été similaire (*p* = NS) dans les groupes valsartan (19,7 %) et placebo (19,4 %). Le bénéfice primaire a été une réduction de 27,5 % (IC à 95 % : 17 % à 37 %) du risque de première hospitalisation pour insuffisance cardiaque (13,9 % contre 18,5 %). Les résultats semblant favoriser le placebo (critère composite mortalité et morbidité de 21,9 % sous placebo contre 25,4 % sous valsartan) ont été observés chez les patients recevant la triple association IEC, bêtabloquant et valsartan.

Les bénéfices sur la morbidité ont été les plus importants dans un sous-groupe de patients (n = 366) ne recevant pas d'IEC. Dans ce sous-groupe de patients, on a observé une réduction significative de 33 % (IC à 95 % : -6 % à 58 %) de la mortalité toutes causes confondues sous valsartan par rapport au placebo (17,3 % valsartan contre 27,1 % placebo) ainsi qu'une réduction significative de 44 % du critère composite de risque de mortalité et de morbidité (24,9 % valsartan contre 42,5 % placebo).

Chez les patients recevant un IEC sans bêtabloquant, la mortalité toutes causes confondues a été similaire (*p* = NS) dans les groupes valsartan (21,8 %) et placebo (22,5 %). Le critère composite de risque de mortalité et de morbidité a été significativement réduit de 18,3 % (IC à 95 % : 8 % à 28 %) sous valsartan par rapport au placebo (31,0 % contre 36,3 %).

Dans la population globale de l'étude Val-HeFT, les patients traités par valsartan ont eu une amélioration significative, par rapport au placebo, de la classe fonctionnelle NYHA, ainsi que des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, y compris la dyspnée, la fatigue, l'œdème et les râles. Les patients traités par valsartan avaient une meilleure qualité de vie que ceux traités par le placebo ainsi que l'attestait la différence entre les scores obtenus au questionnaire de qualité de vie Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life à l'entrée et à la sortie de l'étude. Par rapport aux patients sous placebo, une augmentation significative de la fraction d'éjection et une diminution significative du DTDVG entre l'inclusion et la fin de l'étude, ont été observées chez les

patients sous valsartan.

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 études randomisées et contrôlées (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’aliskiren à un traitement standard par IEC ou ARA II chez des patients atteints d’un diabète de type 2 et d’insuffisance rénale chronique et/ou de troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d’une augmentation du risque d’événements indésirables. Les décès d’origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même, les événements indésirables et certains événements indésirables graves (tels que l’hyperkaliémie, l’hypotension et l’insuffisance rénale) ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Population pédiatrique

Hypertension

L'effet antihypertenseur du valsartan a été évalué dans quatre études cliniques randomisées, en double aveugle, chez 561 patients pédiatriques âgés de 6 à moins de 18 ans et 165 patients pédiatriques âgés de 1 à 6 ans. Les troubles urinaires et rénaux ainsi que l'obésité étaient les pathologies sous-jacentes les plus fréquentes, pouvant contribuer à l'hypertension des enfants inclus dans ces études.

Expérience clinique chez les enfants âgés de 6 ans ou plus

Dans une étude clinique menée chez 261 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les patients de poids 35 kg ont reçu 10, 40 et 80 mg de valsartan comprimés une fois par jour (dose faible, intermédiaire et élevée) et les patients de poids ? 35 kg ont reçu 20, 80 et 160 mg de valsartan comprimés une fois par jour (dose faible, intermédiaire et élevée). A la fin des 2 semaines, le valsartan a diminué la pression artérielle diastolique et systolique de façon dose-dépendante.

Globalement, les trois doses de valsartan (faible, intermédiaire et élevée) ont diminué significativement la pression artérielle systolique respectivement de 8, 10, 12 mmHg par rapport à l'état initial. Les patients ont été re-randomisés soit pour continuer à recevoir la même dose de valsartan, soit pour recevoir le placebo. Chez les patients qui continuaient à recevoir la dose intermédiaire et élevée de valsartan, la pression artérielle systolique au creux de l'effet a été diminuée de -4 et -7 mmHg par rapport à celle des patients ayant reçu le placebo. Chez les

patients qui continuaient à recevoir la faible dose de valsartan, la pression artérielle systolique au creux de l'effet était similaire à celle observée chez les patients ayant reçu le placebo. Globalement, une efficacité antihypertensive dose-dépendante du valsartan a été observée dans tous les sous-groupes démographiques.

Dans une seconde étude clinique ayant inclus 300 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à moins de 18 ans, les patients éligibles étaient randomisés pour recevoir soit du valsartan, soit de l'énalapril pendant 12 semaines. Les enfants de poids compris entre ? 18 kg et 35 kg recevaient valsartan 80 mg ou énalapril 10 mg, ceux de poids compris entre ? 35 kg et 80 kg recevaient valsartan 160 mg ou énalapril 20 mg, ceux de poids ? 80 kg recevaient valsartan 320 mg ou énalapril 40 mg. La diminution de la pression artérielle systolique a été comparable chez les patients ayant reçu le valsartan (15 mmHg) et chez ceux ayant reçu l'énalapril (14 mmHg) (*p* de non infériorité 0,0001). Des résultats similaires ont été observés pour la pression artérielle diastolique, qui a été diminuée de 9,1 mmHg et de 8,5 mmHg respectivement avec le valsartan et l'énalapril.

Dans une troisième étude clinique en ouvert, impliquant 150 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 17 ans, les patients éligibles (PA systolique ? 95e percentile établi selon l'âge, le sexe et la taille) ont reçu du valsartan pendant 18 mois afin d'évaluer l'innocuité et la tolérance. Sur les 150 patients participant à cette étude, 41 patients ont également reçu un traitement antihypertenseur concomitant. Les patients ont reçu les doses établies en fonction de leurs catégories de poids pour les doses initiales et d'entretien. Les patients pesant un poids ? 18 à 35 kg, ? 35 à 80 kg et ? 80 à 160 kg ont reçu 40 mg, 80 mg et 160 mg, et les doses ont été titrées respectivement à 80 mg, 160 mg et 320 mg après une semaine. La moitié des patients inclus (50,0 %, n = 75) présentaient une MRC avec 29,3 % (44) des patients présentant une MRC de stade 2 (DFG 60 – 89 mL/min/1,73 m2) ou de stade 3 (DFG 30-59 mL/min/1,73 m2). Les réductions moyennes de la pression artérielle systolique étaient de 14,9 mmHg chez tous les patients (133,5 mmHg à l'inclusion), de 18,4 mmHg chez les patients présentant une MRC (131,9 mmHg à l'inclusion) et de 11,5 mmHg chez les patients ne présentant pas de MRC (135,1 mmHg à l'inclusion). Le pourcentage de patients ayant atteint un contrôle global de la PA (PA systolique et diastolique 95e percentile) était légèrement plus élevé dans le groupe MRC (79,5 %) que dans le groupe non MRC (72,2 %).

Expérience clinique chez les enfants âgés de moins de 6 ans

Trois études cliniques ont été menées chez 291 patients âgés de 1 à 5 ans. Aucun enfant âgé de moins de 1 an n'a été inclus dans ces études.

Dans la première étude menée chez 90 patients, la dose-réponse n'a pas pu être démontrée mais dans la deuxième étude menée chez 75 patients, des doses plus élevées de valsartan ont été associées à des diminutions plus importantes de la PA.

La troisième étude était une étude randomisée en double aveugle de 6 semaines, visant à évaluer la dose-réponse du valsartan chez 126 enfants âgés de 1 à 5 ans souffrant d'hypertension, avec ou sans MRC, randomisés pour recevoir soit la dose de 0,25 mg/kg soit celle de 4 mg/kg de poids corporel. A la fin de l'étude, la réduction de la pression artérielle systolique moyenne (PASM) et de la pression artérielle diastolique moyenne (PADM) avec le valsartan dosé à 4,0 mg/kg par rapport au valsartan dosé à 0,25 mg/kg, était de 8,5/6,8 mmHg contre 4,1/0,3 mmHg, respectivement ; (*p* = 0,0157/*p* 0,0001). De même, le sous-groupe atteint de MRC a également présenté des réductions des PASM/ PADM avec le valsartan dosé à 4,0 mg/kg, comparé au valsartan dosé à 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg *versus* 1,2/+1,3 mmHg).

L'Agence Européenne du Médicament a exonéré le laboratoire de l'obligation de soumettre les résultats des études de valsartan dans l'ensemble des sous-groupes de la population pédiatrique dans l'insuffisance cardiaque. Voir rubrique 4.2 pour plus d'information sur l'utilisation dans la population pédiatrique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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'ASC) 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'ASC 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'ASC du valsartan). Ce métabolite est inactif sur le plan pharmacologique.

Elimination

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

Chez les patients insuffisants cardiaques :

Le délai moyen pour atteindre le pic de concentration plasmatique et la demi-vie d'élimination du valsartan chez les patients ayant une insuffisance cardiaque ont été semblables à ceux observés chez les volontaires sains. Les valeurs de l'ASC et de la C_{max} du valsartan augmentent de manière linéaire et sont presque proportionnelles à la dose sur l'éventail des doses cliniques (40 à 160 mg deux fois par jour). Le rapport d'accumulation moyen est d'environ 1,7. La clairance apparente du valsartan après administration orale est d'environ 4,5 L/h. L'âge n'a pas d'influence sur la clairance apparente chez les patients ayant une insuffisance cardiaque.

Populations particulières

Personnes âgées

Chez certains sujets âgés, des concentrations sanguines du valsartan légèrement plus élevées que chez des sujets jeunes ont été constatées, sans toutefois que cela ait une signification clinique.

Insuffisance rénale

On n'a constaté aucune corrélation entre la fonction rénale et les concentrations sanguines du valsartan, ce qui est attendu pour une substance dont la clairance rénale ne représente que 30 % de la clairance plasmatique totale. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une atteinte rénale (clairance de la créatinine > 10 mL/min). Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité du valsartan chez les patients dont la clairance de la créatinine est 10 mL/min et chez les patients dialysés. Le valsartan doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Du fait de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, une élimination du valsartan par dialyse est peu probable.

Insuffisance hépatique

Environ 70 % de la dose absorbée sont éliminés par voie biliaire, essentiellement sous forme inchangée.

Le valsartan ne subit pas de biotransformation importante. Un doublement de l'exposition (ASC) a été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée par rapport aux sujets sains. Cependant, aucune corrélation entre les concentrations plasmatiques de valsartan et la gravité du dysfonctionnement hépatique n'a été observée. Le valsartan n'a pas été étudié chez des patients atteints de dysfonctionnement hépatique sévère (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique

Dans une étude chez 26 patients pédiatriques hypertendus (âgés de 1 à 16 ans) recevant une dose unique de suspension de valsartan (0,9 à 2 mg/kg en moyenne, avec une dose maximum de 80 mg), la clairance (litres/h/kg) du valsartan a été similaire quel que soit l'âge entre 1 an et 16 ans et comparable à celle des adultes recevant la même formulation (voir « Absorption » dans la rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

L'utilisation chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine 30 mL/min et chez les patients pédiatriques sous dialyse n'a pas été étudiée. Par conséquent, le valsartan n'est pas recommandé chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine > 30 mL/min. La fonction rénale et la kaliémie devront être étroitement surveillées (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

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 croissance (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/m^2 (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Lors des études non cliniques de sécurité, l'administration chez le rat de fortes doses de valsartan (200 à 600 mg/kg de poids corporel) a entraîné une diminution des paramètres relatifs aux globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) et l'apparition de signes probants d'altération de l'hémodynamique rénale (urémie légèrement augmentée, hyperplasie tubulaire rénale et basophilie chez les mâles). Ces doses chez le rat (200 à 600 mg/kg/jour) représentent environ 6 à 18 fois la dose maximale recommandée chez l'humain sur la base de mg/m^2 (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Des doses identiques chez le ouistiti ont entraîné des altérations similaires mais plus sévères, en particulier au niveau rénal, où les altérations ont évolué vers une néphropathie incluant une augmentation de l'urée et de la créatinine.

On a également observé une hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales dans les deux espèces. On a jugé que toutes ces altérations résultaient de l'activité pharmacologique du valsartan, qui produit une hypotension prolongée, particulièrement chez le ouistiti. L'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales ne semble pas être pertinente aux doses thérapeutiques de valsartan chez l'Homme.

Population pédiatrique

Des administrations orales quotidiennes de valsartan à des doses aussi faibles que 1 mg/kg/jour (environ 10-35 % de la dose pédiatrique maximale recommandée de 4 mg/kg/jour sur la base de l'exposition systémique) administrées chez les rats nouveau-nés/jeunes (de 7 à 70 jours après la naissance) ont entraîné des lésions rénales irréversibles et permanentes. Les effets mentionnés ci-dessus correspondent à un effet pharmacologique exagéré attendu des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes de l'angiotensine II de type 1. De tels effets sont observés lorsque des rats sont traités pendant les 13 premiers jours de leur vie. Cette période correspond à la période de gestation de 36 semaines chez l'Homme, qui peut éventuellement se prolonger jusqu'à 44 semaines après la conception. Les rats jeunes de l'étude valsartan ont été traités jusqu'au jour 70 et la survenue d'un effet sur la maturation rénale (4-6 semaines après la naissance) ne peut être exclue. La maturation des fonctions rénales est un processus évolutif au cours de la première année de vie chez l'Homme. Ainsi, une conséquence clinique chez les enfants âgés de moins de 1 an ne peut être exclue, même si les données précliniques n'indiquent pas de problème de sécurité d'emploi chez les enfants âgés de plus de 1 an.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

Silice colloïdale anhydre, carboxyméthylamidon sodique (Type A), crospovidone, cellulose microcristalline, amidon de maïs, stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Hypromellose, macrogol, dioxyde de titane (E171), talc, oxyde de fer rouge (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes PVC/PE/PVDC/Aluminium transparentes.
Boîte de 1, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 et 280 comprimés pelliculés sécables.
Conditionnements hospitaliers : 50 comprimés pelliculés.
Plaquette-calendrier de 28 et 98 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

TEVA SANTE
100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 396 353-2 ou 34009 396 353 2 3 : 1 comprimé pelliculé sécable sous plaquette PVC/PE/PVDC/ Aluminium transparent.

- 396 354-9 ou 34009 396 354 9 1 : 1 comprimé pelliculé sécable sous plaquette PVC/PVAC/Aluminium.

- 396 355-5 ou 34009 396 355 5 2 : 14 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes PVC/PE/PVDC/ Aluminium transparent.

- 396 356-1 ou 34009 396 356 1 3 : 14 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes PVC/PVAC/Aluminium.

- 396 357-8 ou 34009 396 357 8 1 : 15 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes PVC/PE/PVDC/ Aluminium transparent.

- 396 358-4 ou 34009 396 358 4 2 : 15 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes PVC/PVAC/Aluminium.

- 396 359-0 ou 34009 396 359 0 3 : 28 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes PVC/PE/PVDC/ Aluminium transparent.

- 396 360-9 ou 34009 396 360 9 2 : 28 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes PVC/PVAC/Aluminium.

- 396 361-5 ou 34009 396 361 5 3 : 30 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes PVC/PE/PVDC/ Aluminium transparent.

- 396 362-1 ou 34009 396 362 1 4 : 30 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes PVC/PVAC/Aluminium.

- 396 363-8 ou 34009 396 363 8 2 : 56 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes PVC/PE/PVDC/ Aluminium transparent.

- 396 364-4 ou 34009 396 364 4 3 : 56 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes PVC/PVAC/Aluminium.

- 396 365-0 ou 34009 396 365 0 4 : 60 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes PVC/PE/PVDC/ Aluminium transparent.

- 396 366-7 ou 34009 396 366 7 2 : 60 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes PVC/PVAC/Aluminium.

- 396 367-3 ou 34009 396 367 3 3 : 84 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes PVC/PE/PVDC/ Aluminium transparent.

- 396 369-6 ou 34009 396 369 6 2 : 84 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes PVC/PVAC/Aluminium.

- 396 370-4 ou 34009 396 370 4 4 : 90 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes PVC/PE/PVDC/ Aluminium transparent.

- 396 371-0 ou 34009 396 371 0 5 : 90 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes PVC/PVAC/Aluminium.

- 396 372-7 ou 34009 396 372 7 3 : 98 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes PVC/PE/PVDC/ Aluminium transparent.

- 396 373-3 ou 34009 396 373 3 4 : 98 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes PVC/PVAC/Aluminium.

- 396 375-6 ou 34009 396 375 6 3 : 100 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes PVC/PE/PVDC/ Aluminium transparent.

- 396 376-2 ou 34009 396 376 2 4 : 100 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes PVC/PVAC/Aluminium.

- 396 377-9 ou 34009 396 377 9 2 : 280 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes PVC/PE/PVDC/ Aluminium transparent.

- 396 378-5 ou 34009 396 378 5 3 : 280 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes PVC/PVAC/Aluminium.

- 396 548-8 ou 34009 396 548 8 1 : 28 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes-calendrier.

- 396 549-4 ou 34009 396 549 4 2 : 98 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes-calendrier.

- 575 724-5 ou 34009 575 724 5 7 : 50 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes PVC/PE/PVDC/ Aluminium transparent.

- 575 725-1 ou 34009 575 725 1 8 : 50 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes PVC/PVAC/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.