

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. Dénomination du médicament

Valsartan 40 mg, 80 mg, 160 mg et 320 mg, comprimé

### 2. Composition qualitative et quantitative

Chaque comprimé contient :

Valsartan USP..... 40 mg, 80 mg, 160 mg et 320 mg

**Pour les excipients, voir le point 6.1**

### 3. Forme pharmaceutique

Comprimé

### 4. Données cliniques

#### 4.1 Indications thérapeutiques

##### Hypertension artérielle

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

##### Infarctus du myocarde récent

Traitement des patients adultes cliniquement stables présentant une insuffisance cardiaque symptomatique ou un dysfonctionnement systolique asymptomatique du ventricule gauche après un infarctus du myocarde récent (12 heures-10 jours).

##### Insuffisance cardiaque

Traitement des patients adultes présentant une insuffisance cardiaque symptomatique lorsque les inhibiteurs de l'ECA ne sont pas tolérés ou chez les patients intolérants aux bêta-bloquants comme thérapie d'appoint aux inhibiteurs de l'ECA lorsque les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes ne peuvent pas être utilisés.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

##### Hypertension artérielle

La dose initiale recommandée de valsartan est de 80 mg une fois par jour. L'effet antihypertenseur est sensiblement présent en 2 semaines, et les effets maximaux sont atteints en 4 semaines. Chez certains patients dont la tension artérielle n'est pas suffisamment contrôlée, la dose peut être portée à 160 mg et à un maximum de 320 mg.

Le valsartan peut également être administré avec d'autres agents antihypertenseurs. L'ajout d'un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide fera encore baisser la tension artérielle chez ces patients.

#### Infarctus du myocarde récent

Chez les patients cliniquement stables, la thérapie peut être initiée dès 12 heures après un infarctus du myocarde.

Après une dose initiale de 20 mg deux fois par jour, le valsartan devrait être porté à 40 mg, 80 mg et 160 mg deux fois par jour au cours des semaines suivantes. La dose de départ est fournie par le comprimé divisible de 40 mg.

La dose maximale visée est de 160 mg deux fois par jour. En général, il est recommandé que les patients atteignent un niveau de dose de 80 mg deux fois par jour dans les deux semaines suivant le début du traitement et que la dose maximale cible, 160 mg deux fois par jour, soit atteinte dans les trois mois, en fonction de la tolérance du patient. En cas d'hypotension symptomatique ou de dysfonctionnement rénal, il convient d'envisager une réduction de la dose.

Le valsartan peut être utilisé chez les patients traités par d'autres thérapies post-infarctus du myocarde, par exemple les thrombolytiques, l'acide acétylsalicylique, les bêta-bloquants, les statines et les diurétiques. La combinaison avec des inhibiteurs de l'ECA n'est pas recommandée.

L'évaluation des patients ayant subi un infarctus du myocarde doit toujours inclure une évaluation de la fonction rénale.

#### Insuffisance cardiaque

La dose initiale recommandée de valsartan est de 40 mg deux fois par jour. Il convient d'augmenter la dose à 80 mg et 160 mg deux fois par jour à des intervalles d'au moins deux semaines jusqu'à la dose la plus élevée, telle que tolérée par le patient. Il faut envisager de réduire la dose des diurétiques concomitants. La dose quotidienne maximale administrée dans le cadre d'essais cliniques est de 320 mg en doses fractionnées.

Le valsartan peut être administré avec d'autres thérapies de l'insuffisance cardiaque. Toutefois, la triple combinaison d'un inhibiteur de l'ECA, de valsartan et d'un bêta-bloquant ou d'un diurétique d'épargne potassique n'est pas recommandée.

L'évaluation des patients atteints d'insuffisance cardiaque doit toujours inclure l'évaluation de la fonction rénale.

### Informations complémentaires sur les populations spéciales

#### Personnes âgées

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

#### Insuffisance rénale

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les patients adultes ayant une clairance de la créatinine  $>10$  ml/min. L'utilisation concomitante du valsartan et de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ( $\text{DFG} < 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

#### Diabète sucré

L'utilisation concomitante du valsartan et de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète sucré.

#### Insuffisance hépatique

Le valsartan est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, de cirrhose biliaire et chez les patients homéostasiques. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg.

#### Population pédiatrique

##### Hypertension pédiatrique

##### *Enfants et adolescents de 6 à 18 ans*

La dose initiale est de 40 mg une fois par jour pour les enfants pesant moins de 35 kg et de 80 mg une fois par jour pour ceux pesant 35 kg ou plus. La dose doit être ajustée en fonction de la réponse de la tension artérielle. Pour les doses maximales étudiées dans les essais cliniques, veuillez vous référer au tableau ci-dessous.

Les doses supérieures à celles indiquées n'ont pas été étudiées et ne sont donc pas recommandées.

| Poids                    | Dose maximale étudiée dans les essais cliniques |
|--------------------------|-------------------------------------------------|
| $\geq 18$ kg à $< 35$ kg | 80 mg                                           |
| $\geq 35$ kg à $< 80$ kg | 160 mg                                          |

|                  |        |
|------------------|--------|
| ≥80 kg à ≤160 kg | 320 mg |
|------------------|--------|

*Enfants de moins de 6 ans*

Toutefois, l'innocuité et l'efficacité du valsartan chez les enfants âgés de 1 à 6 ans n'ont pas été établies.

#### Utilisation chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans atteints d'insuffisance rénale

L'utilisation chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine <30 ml/min et les patients pédiatriques sous dialyse n'a pas été étudiée, le valsartan n'est donc pas recommandé chez ces patients. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les patients pédiatriques dont la clairance de la créatinine est >30 ml/min. La fonction rénale et le potassium sérique doivent être étroitement surveillés.

#### Utilisation chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans atteints d'insuffisance hépatique

Comme chez les adultes, valsartan est contre-indiqué chez les enfants atteints d'une grave insuffisance hépatique, d'une cirrhose biliaire et chez les patients atteints de cholestase. L'expérience clinique du valsartan chez les enfants atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée est limitée. La dose de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg chez ces patients.

#### Insuffisance cardiaque pédiatrique et infarctus du myocarde récent

Le valsartan n'est pas recommandé pour le traitement de l'insuffisance cardiaque ou d'un infarctus du myocarde récent chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans en raison du manque de données sur la sécurité et l'efficacité.

#### Mode de gestion

Le valsartan peut être pris indépendamment d'un repas et doit être administré avec de l'eau.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Atteinte hépatique grave, cirrhose biliaire et cholestase.
- Deuxième et troisième trimestre de la grossesse.
- L'utilisation concomitante du valsartan avec des produits contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients souffrant de diabète sucré ou d'insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

#### **4.4 Avertissements spéciaux et précautions d'emploi**

##### Hyperkalaémie

L'utilisation concomitante avec des suppléments de potassium, des diurétiques d'épargne potassique, des substituts de sel contenant du potassium ou d'autres agents susceptibles d'augmenter le taux de potassium (héparine, etc.) n'est pas recommandée.

La surveillance du potassium doit être effectuée de manière appropriée.

##### Déficience de la fonction rénale

Il n'existe actuellement aucune expérience sur l'utilisation sûre chez les patients ayant une clairance de la créatinine  $<10$  ml/min et les patients sous dialyse, le valsartan doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les patients adultes ayant une clairance de la créatinine  $>10$  ml/min. L'utilisation concomitante d'ARA - y compris le valsartan - ou d'IECA avec l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ( $\text{DFG} < 60$  ml/min/1,73<sup>m2</sup>)

##### Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase, le valsartan doit être utilisé avec prudence.

##### Patients souffrant d'un manque de sodium et/ou de volume

Chez les patients souffrant d'une grave insuffisance sodique et/ou volumique, comme ceux qui reçoivent de fortes doses de diurétiques, une hypotension symptomatique peut se produire dans de rares cas après le début du traitement par valsartan. Il faut corriger la déplétion en sodium et/ou en volume avant de commencer le traitement au valsartan, par exemple en réduisant la dose de diurétique.

##### Sténose de l'artère rénale

Chez les patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose d'un rein solitaire, la sécurité d'utilisation du valsartan n'a pas été établie.

L'administration à court terme de valsartan à douze patients souffrant d'hypertension rénovasculaire secondaire à une sténose unilatérale des artères rénales n'a pas induit de changements significatifs dans l'hémodynamique rénale, la créatinine sérique ou l'azote uréique du sang (AUS). Cependant, d'autres agents qui affectent le système rénine-angiotensine peuvent augmenter l'urée sanguine et la créatinine sérique chez les patients présentant une sténose unilatérale des artères rénales. Il est donc recommandé de surveiller la fonction rénale lorsque les patients sont traités par le valsartan.

### Transplantation de reins

Il n'existe actuellement aucune expérience sur l'utilisation sûre du valsartan chez les patients qui ont récemment subi une transplantation rénale.

### Hyperaldostéronisme primaire

Les patients atteints d'hyperaldostérone primaire ne doivent pas être traités avec valsartan car leur système rénine-angiotensine n'est pas activé.

### Sténose de la valve aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme pour tous les autres vasodilatateurs, une prudence particulière est indiquée chez les patients souffrant de sténose aortique ou mitrale, ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique (CMOH).

### Grossesse

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) ne doivent pas être initiés pendant la grossesse. À moins que la poursuite du traitement par les ARA-II soit considérée comme essentielle, les patientes qui prévoient une grossesse doivent passer à des traitements antihypertenseurs alternatifs dont le profil de sécurité est établi pour une utilisation pendant la grossesse. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, le traitement par ARA-II doit être arrêté immédiatement et, le cas échéant, une thérapie alternative doit être mise en place.

### Infarctus du myocarde récent (seulement 40 mg, 80 mg et 160 mg)

L'association du captopril et du valsartan n'a montré aucun avantage clinique supplémentaire, mais le risque d'effets indésirables a augmenté par rapport au traitement avec les thérapies respectives. Par conséquent, l'association du valsartan avec un inhibiteur de l'ECA n'est pas recommandée.

La prudence est de mise lors de l'instauration d'un traitement chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde. L'évaluation des patients ayant subi un infarctus du myocarde doit toujours inclure une évaluation de la fonction rénale.

L'utilisation du valsartan chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde entraîne généralement une certaine réduction de la pression artérielle, mais l'arrêt du traitement en raison d'une hypotension symptomatique persistante n'est généralement pas nécessaire à condition que les instructions de dosage soient respectées.

### Insuffisance cardiaque (seulement 40 mg, 80 mg et 160 mg)

Le risque de réactions indésirables, en particulier l'hypotension, l'hyperkaliémie et la diminution de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë), peut augmenter lorsque valsartan est utilisé en association avec un inhibiteur de l'ECA. Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, la triple association d'un inhibiteur de l'ECA, d'un bêta-bloquant et de valsartan n'a montré aucun bénéfice clinique. Cette combinaison augmente apparemment le risque d'événements indésirables et n'est donc pas recommandée. La triple combinaison d'un inhibiteur de l'ECA, d'un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes et de valsartan n'est pas non plus recommandée. L'utilisation de ces combinaisons doit se faire sous la supervision d'un spécialiste et faire l'objet d'une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

La prudence est de mise lorsqu'on entame un traitement chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque. L'évaluation des patients atteints d'insuffisance cardiaque doit toujours inclure l'évaluation de la fonction rénale.

L'utilisation du valsartan chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque entraîne généralement une certaine réduction de la pression artérielle, mais l'arrêt du traitement en raison d'une hypotension symptomatique persistante n'est généralement pas nécessaire à condition que les instructions de dosage soient respectées.

Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple, les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive grave), le traitement par inhibiteurs de l'ECA a été associé à une oligurie et/ou une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou à la mort. Le valsartan étant un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, il ne peut être exclu que l'utilisation du valsartan soit associée à une altération de la fonction rénale.

Les inhibiteurs de l'ECA et les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être utilisés de façon concomitante chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

#### *Autres affections avec stimulation du système rénine-angiotensine*

Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine (par exemple les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque congestive grave), le traitement par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine a été associé à une oligurie et/ou une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou à la mort. Le valsartan étant un antagoniste de

l'angiotensine II, il ne peut être exclu que l'utilisation du valsartan soit associée à une altération de la fonction rénale.

#### Historique d'angio-œdème

Un œdème de Quincke, y compris un gonflement du larynx et de la glotte, entraînant une obstruction des voies respiratoires et/ou un gonflement du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue, a été signalé chez des patients traités par le valsartan ; certains de ces patients avaient déjà souffert d'un œdème de Quincke avec d'autres médicaments, y compris des inhibiteurs de l'ECA.

Le valsartan doit être immédiatement interrompu chez les patients qui développent un œdème de Quincke, et le valsartan ne doit pas être réadministré.

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

Il est prouvé que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA par l'utilisation combinée d'inhibiteurs de l'ECA, de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ou de l'aliskirène n'est donc pas recommandé.

Si une double thérapie de blocage est jugée absolument nécessaire, elle ne doit être appliquée que sous la supervision d'un spécialiste et sous réserve d'une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la pression artérielle.

Les inhibiteurs de l'ECA et les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être utilisés de façon concomitante chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

#### Population pédiatrique

##### Fonction rénale

L'utilisation chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine <30 ml/min et les patients pédiatriques sous dialyse n'a pas été étudiée, le valsartan n'est donc pas recommandé chez ces patients. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine >30 ml/min . La fonction rénale et le potassium sérique doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par le valsartan. Cela s'applique en particulier lorsque le valsartan est administré en présence d'autres affections (fièvre, déshydratation) susceptibles de nuire à la fonction rénale. L'utilisation concomitante d'ARA - y compris le valsartan - ou d'IECA avec l'aliskirène

est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ( $\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ).

#### Fonction hépatique

Comme chez les adultes, valsartan est contre-indiqué chez les enfants atteints d'une grave insuffisance hépatique, d'une cirrhose biliaire et chez les patients atteints de cholestase. L'expérience clinique du valsartan chez les enfants atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée est limitée. La dose de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg chez ces patients.

#### Les comprimés pelliculés de valsartan contiennent du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par unité de dosage, c'est-à-dire essentiellement "sans sodium".

### **4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

*Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec les ARA, les IECA ou l'aliskirène :*

L'utilisation concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) - y compris le valsartan - ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) avec l'aliskirène chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale ( $\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ) est contre-indiquée.

#### Utilisation concomitante non recommandée

##### *Lithium*

Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été signalées lors de l'utilisation simultanée d'inhibiteurs de l'ECA. En raison du manque d'expérience dans l'utilisation concomitante du valsartan et du lithium, cette combinaison n'est pas recommandée. Si la combinaison s'avère nécessaire, il est recommandé de surveiller attentivement les niveaux de lithium sérique.

*Diurétiques d'épargne potassique, suppléments de potassium, substituts de sel contenant du potassium et autres substances susceptibles d'augmenter le taux de potassium*

Si un médicament qui affecte les niveaux de potassium est considéré comme nécessaire en combinaison avec le valsartan, il est conseillé de surveiller les niveaux de potassium dans le plasma

#### Précautions à prendre en cas d'utilisation concomitante

*Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'acide acétylsalicylique >3 g/jour), et les AINS non sélectifs*

Lorsque des antagonistes de l'angiotensine II sont administrés simultanément avec des AINS, l'effet antihypertensif peut être atténué. En outre, l'utilisation concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS peut entraîner un risque accru d'aggravation de la fonction rénale et une augmentation du potassium sérique. Il est donc recommandé de surveiller la fonction rénale au début du traitement, ainsi que d'assurer une hydratation adéquate du patient.

#### *Transporteurs*

Les données in vitro indiquent que le valsartan est un substrat du transporteur d'absorption hépatique OATP1B1/OATP1B3 et du transporteur d'efflux hépatique MRP2. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue. La co-administration d'inhibiteurs du transporteur d'absorption (par exemple la rifampicine, la ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (par exemple le ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique au valsartan. Faites preuve d'une prudence appropriée lorsque vous commencez ou terminez un traitement concomitant avec ces médicaments.

#### *Autres*

Dans les études sur les interactions médicamenteuses avec le valsartan, aucune interaction d'importance clinique n'a été trouvée avec le valsartan ou l'une des substances suivantes : cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, atenolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide.

#### Population pédiatrique

En cas d'hypertension chez les enfants et les adolescents, où les anomalies rénales sous-jacentes sont courantes, la prudence est recommandée avec l'utilisation concomitante de valsartan et d'autres substances qui inhibent le système rénine-angiotensine-aldostérone, ce qui peut augmenter le potassium sérique. La fonction rénale et le potassium sérique doivent être surveillés de près.

## **4.6 Grossesse et allaitement**

### Grossesse

|                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse. L'utilisation des ARA-II est contre-indiquée pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Les preuves épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité suite à une exposition aux inhibiteurs de l'ECA pendant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes ; cependant, une légère augmentation du risque ne peut être exclue. Bien qu'il n'existe pas de données épidémiologiques contrôlées sur le risque lié aux ARA-II, des risques similaires peuvent exister pour cette classe de médicaments. À moins que la poursuite du traitement par ARA-II ne soit considérée comme essentielle, les patientes qui prévoient une grossesse doivent passer à d'autres traitements antihypertenseurs qui ont un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, le traitement par ARA-II doit être arrêté immédiatement et, le cas échéant, une thérapie alternative doit être mise en place.

On sait que l'exposition au traitement par les ARA-II pendant les deuxième et troisième trimestres provoque une fœtotoxicité chez l'homme (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

Si l'exposition aux ARA-II a eu lieu au cours du deuxième trimestre de la grossesse, il est recommandé de procéder à un contrôle échographique de la fonction rénale et du crâne. Les nourrissons dont les mères ont pris des ARA-II doivent être surveillés de près pour détecter une éventuelle hypotension.

#### Allaitement maternel

Comme aucune information n'est disponible concernant l'utilisation du valsartan pendant l'allaitement, le valsartan n'est pas recommandé et des traitements alternatifs avec des profils de sécurité mieux établis pendant l'allaitement sont préférables, en particulier pendant l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un enfant prématuré.

#### **4.7 Effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines**

Aucune étude sur les effets sur la capacité à conduire n'a été réalisée. Lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il convient de tenir compte du fait que la prise de valsartan peut occasionnellement provoquer des vertiges ou de la fatigue

#### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables sont classés par fréquence, le plus fréquent en premier, selon la convention suivante :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ;

Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ;

Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ;

Rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) très rare ( $< 1/10\ 000$ ), y compris des rapports isolés.

## Hypertension artérielle

|                                                                 |                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>               |                                                                                                   |
| Inconnu                                                         | Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, neutropénie, thrombocytopénie           |
| <b>Troubles du système immunitaire</b>                          |                                                                                                   |
| Inconnu                                                         | Hypersensibilité, y compris la maladie du sérum                                                   |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>               |                                                                                                   |
| Inconnu                                                         | Augmentation du potassium sérique, hyponatrémie                                                   |
| <b>Troubles du système auditif et du labyrinthe</b>             |                                                                                                   |
| Peu fréquent                                                    | Vertige                                                                                           |
| <b>Troubles vasculaires</b>                                     |                                                                                                   |
| Inconnu                                                         | Vascularite                                                                                       |
| <b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>      |                                                                                                   |
| Peu fréquent                                                    | Toux                                                                                              |
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b>                              |                                                                                                   |
| Peu fréquent                                                    | Douleurs abdominales                                                                              |
| <b>Troubles hépato-biliaires</b>                                |                                                                                                   |
| Inconnu                                                         | Élévation des valeurs de la fonction hépatique, y compris l'augmentation de la bilirubine sérique |
| <b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>           |                                                                                                   |
| Inconnu                                                         | Angio-œdème, éruption cutanée, prurit                                                             |
| <b>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>    |                                                                                                   |
| Inconnu                                                         | Myalgie                                                                                           |
| <b>Troubles rénaux et urinaires</b>                             |                                                                                                   |
| Inconnu                                                         | Insuffisance rénale et déficience, élévation de la créatinine sérique                             |
| <b>Troubles généraux et affections au site d'administration</b> |                                                                                                   |
| Peu fréquent                                                    | Fatigue                                                                                           |

Population pédiatrique :

L'évaluation neurocognitive et développementale de patients pédiatriques âgés de 6 à 16 ans n'a révélé aucun effet indésirable global cliniquement pertinent après un traitement au valsartan pendant une période allant jusqu'à un an. L'hyperkaliémie était plus fréquemment observée chez les enfants et les adolescents de 6 à 18 ans atteints d'une maladie rénale chronique sous-jacente.

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

|                                                            |                                                 |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>          |                                                 |
| Inconnu                                                    | Thrombocytopénie                                |
| <b>Troubles du système immunitaire</b>                     |                                                 |
| Inconnu                                                    | Hypersensibilité, y compris la maladie du sérum |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>          |                                                 |
| Peu fréquent                                               | Hyperkaliémie                                   |
| Inconnu                                                    | Augmentation du potassium sérique, hyponatrémie |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                         |                                                 |
| Fréquent                                                   | Étourdissements, vertiges posturaux             |
| Peu fréquent                                               | Syncope, mal de tête                            |
| <b>Troubles du système auditif et du labyrinthe</b>        |                                                 |
| Peu fréquent                                               | Vertige                                         |
| <b>Troubles cardiaques</b>                                 |                                                 |
| Peu fréquent                                               | Insuffisance cardiaque                          |
| <b>Troubles vasculaires</b>                                |                                                 |
| Fréquent                                                   | Hypotension, hypotension orthostatique          |
| Inconnu                                                    | Vascularite                                     |
| <b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b> |                                                 |
| Peu fréquent                                               | Toux                                            |
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b>                         |                                                 |
| Peu fréquent                                               | Nausées, diarrhées                              |

|                                                                 |                                                               |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Troubles hépato-biliaires</b>                                |                                                               |
| Inconnu                                                         | Élévation des valeurs de la fonction hépatique                |
| <b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>           |                                                               |
| Peu fréquent                                                    | Angio-œdème                                                   |
| Inconnu                                                         | Éruption, prurit                                              |
| <b>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>    |                                                               |
| Inconnu                                                         | Myalgie                                                       |
| <b>Troubles rénaux et urinaires</b>                             |                                                               |
| Fréquent                                                        | Insuffisance rénale et déficience                             |
| Peu fréquent                                                    | Insuffisance rénale aiguë, élévation de la créatinine sérique |
| Inconnu                                                         | Augmentation de l'azote uréique du sang                       |
| <b>Troubles généraux et affections au site d'administration</b> |                                                               |
| Peu fréquent                                                    | Asthénie, fatigue                                             |

## 4.9 Surdosage

### Symptômes

Un surdosage de valsartan peut entraîner une hypotension marquée, qui peut conduire à un niveau de conscience déprimé, un collapsus circulatoire et/ou un choc.

### Traitement

Les mesures thérapeutiques dépendent du moment de l'ingestion ainsi que du type et de la gravité des symptômes ; la stabilisation de l'état circulatoire est de première importance.

En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position couchée et une correction du volume sanguin doit être entreprise. Il est peu probable que le valsartan soit éliminé par hémodialyse.

## 5. Propriétés pharmacologiques

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

**Mécanisme d'action :**

L'angiotensine II est formée à partir de l'angiotensine I dans une réaction catalysée par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE, kininase II). L'angiotensine II est le principal agent presseur du système rénine-angiotensine, aura des effets qui comprennent la stimulation de la vasoconstriction de la synthèse et la libération de l'aldostérone, la stimulation cardiaque et la réabsorption rénale du sodium. Le valsartan bloque les effets vasoconstricteurs et sécréteurs d'aldostérone de l'angiotensine II en bloquant sélectivement la liaison de l'angiotensine II au récepteur AT1 dans de nombreux tissus, tels que le muscle lisse vasculaire et la glande surrénale. Son action est donc indépendante des voies de synthèse de l'angiotensine II.

On trouve également un récepteur AT2 dans de nombreux tissus, mais on ne sait pas si l'AT2 est associé à l'homéostasie cardiovasculaire. Le valsartan a une affinité beaucoup plus grande (environ 20 000 fois) pour le récepteur AT1 que pour le récepteur AT2. L'augmentation des taux plasmatiques d'angiotensine II suite au blocage du récepteur AT1 par le valsartan peut stimuler le récepteur AT2 débloqué. Le métabolite primaire du valsartan est essentiellement inactif avec une affinité pour le récepteur AT1 environ 200 fois supérieure à celle du valsartan lui-même.

**Pharmacodynamie :**

Le valsartan inhibe l'effet presseur des perfusions d'angiotensine II. Une dose orale de 80 mg inhibe l'effet presseur d'environ 80 % au maximum, l'inhibition d'environ 30 % persistant pendant 24 heures. Aucune information sur l'effet de doses plus importantes n'est disponible.

La suppression de la rétroaction négative de l'angiotensine II entraîne une augmentation de 2 à 3 fois de la rénine plasmatique et, par conséquent, une augmentation de la concentration plasmatique d'angiotensine II chez les patients hypertendus. Des diminutions minimales de l'aldostérone plasmatique ont été observées après l'administration du valsartan ; très peu d'effet sur le potassium sérique a été observé.

Dans des études à doses multiples chez des patients hypertendus présentant une insuffisance rénale stable et chez des patients souffrant d'hypertension rénovasculaire, le valsartan n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur le taux de filtration glomérulaire, la fraction de filtration, la clairance de la créatinine ou le débit plasmatique rénal. Dans des études à doses multiples chez des patients hypertendus, le valsartan n'a eu

aucun effet notable sur le cholestérol total, les triglycérides à jeun, le glucose sérique à jeun ou l'acide urique.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### **Absorption :**

Après l'administration orale de valsartan seul, les concentrations plasmatiques maximales de valsartan sont atteintes en 2 à 4 heures. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 %. L'alimentation réduit l'exposition (mesurée par l'ASC) au valsartan d'environ 40 % et la concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) d'environ 50 %, bien qu'à partir d'environ 8 heures après l'administration du valsartan, les concentrations plasmatiques soient similaires pour les groupes nourris et à jeun. Cette réduction de l'ASC ne s'accompagne toutefois pas d'une réduction cliniquement significative de l'effet thérapeutique, et le valsartan peut donc être administré avec ou sans aliments.

### **Distribution :**

Le volume de distribution du valsartan à l'état d'équilibre après administration intraveineuse est d'environ 17 litres, ce qui indique que le valsartan ne se distribue pas largement dans les tissus. Le valsartan est fortement lié aux protéines sériques (94-97 %), principalement l'albumine sérique.

### **Biotransformation :**

Le valsartan n'est pas biotransformé dans une large mesure, car seuls 20 % environ de la dose sont récupérés sous forme de métabolites. Un métabolite hydroxylé a été identifié dans le plasma à de faibles concentrations (moins de 10 % de l'ASC du valsartan). Ce métabolite est pharmacologiquement inactif.

### **Excrétion :**

Le valsartan montre une cinétique de décroissance multi-exponentielle ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h et  $t_{1/2\beta}$  environ 9 h). Le valsartan est principalement éliminé par excrétion biliaire dans les fèces (environ 83 % de la dose) et par voie rénale dans les urines (environ 13 % de la dose), principalement sous forme de médicament inchangé. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique du valsartan est d'environ 2 l/h et sa clairance rénale est de 0,62 l/h (environ 30 % de la clairance totale). La demi-vie du valsartan est de 6 heures

### **Populations particulières**

#### **Personnes âgées**

Une exposition systémique au valsartan un peu plus élevée a été observée chez certains sujets âgés que chez les sujets jeunes ; toutefois, il n'a pas été démontré que cela avait une signification clinique.

#### Déficience de la fonction rénale

Comme prévu pour un composé dont la clairance rénale ne représente que 30 % de la clairance plasmatique totale, aucune corrélation n'a été observée entre la fonction rénale et l'exposition systémique au valsartan. L'ajustement de la dose n'est donc pas nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine >10 ml/min). Il n'existe actuellement aucune expérience sur l'utilisation sûre chez les patients ayant une clairance de la créatinine <10 ml/min et les patients sous dialyse, le valsartan doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients.

Le valsartan est fortement lié aux protéines plasmatiques et il est peu probable qu'il soit éliminé par dialyse.

#### Insuffisance hépatique

Environ 70 % de la dose absorbée est éliminée dans la bile, essentiellement sous forme inchangée. Le valsartan ne subit aucune biotransformation notable. 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 n'a été observée entre la concentration plasmatique de valsartan et le degré de dysfonctionnement hépatique. Le valsartan n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'un dysfonctionnement hépatique grave.

#### Population pédiatrique

Dans une étude portant sur 26 patients pédiatriques hypertendus (âgés de 1 à 16 ans) ayant reçu une dose unique d'une suspension de valsartan (moyenne : 0,9 à 2 mg/kg, avec une dose maximale de 80 mg), la clairance (litres/h/kg) du valsartan était comparable dans la tranche d'âge de 1 à 16 ans et similaire à celle des adultes recevant la même formulation.

#### Fonction rénale

L'utilisation chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine <30 ml/min et les patients pédiatriques sous dialyse n'a pas été étudiée, le valsartan n'est donc pas recommandé chez ces patients. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les patients pédiatriques dont la clairance de la créatinine est >30 ml/min. La fonction rénale et le potassium sérique doivent être étroitement surveillés.

### 5.3 Données de sécurité précliniques

#### **Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité**

Les données non cliniques ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme d'après les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité par doses répétées, de génotoxicité, de potentiel cancérigène.

Chez les rats, des doses toxiques pour la mère (600 mg/kg/jour) pendant les derniers jours de la gestation et de la lactation ont entraîné une diminution de la survie, un gain de poids plus faible et un retard de développement (décollement du pavillon de l'oreille et ouverture du canal auditif) chez la progéniture (voir section 4.6). Ces doses chez le rat (600 mg/kg/jour) sont environ 18 fois la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base de mg/m<sup>2</sup> (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Dans des études de sécurité non cliniques, de fortes doses de valsartan (200 à 600 mg/kg de poids corporel) ont entraîné chez le rat une réduction des paramètres des globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) et des signes de modifications de l'hémodynamique rénale (urée plasmatique légèrement augmentée, et hyperplasie et basophilie des tubules rénaux chez les mâles). Ces doses chez le rat (200 et 600 mg/kg/jour) sont environ 6 et 18 fois la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base de mg/m<sup>2</sup> (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Chez les ouistitis à des doses similaires, les changements ont été similaires mais plus graves, en particulier dans le rein où les changements ont évolué vers une néphropathie qui comprenait une augmentation de l'urée et de la créatinine.

Une hypertrophie des cellules rénales juxtaglomérulaires a également été observée chez les deux espèces. Tous les changements ont été considérés comme étant causés par l'action pharmacologique du valsartan qui produit une hypotension prolongée, en particulier chez les ouistitis. Pour les doses thérapeutiques de valsartan chez l'homme, l'hypertrophie des cellules rénales juxtaglomérulaires ne semble pas avoir de pertinence.

#### Population pédiatrique

L'administration orale quotidienne de valsartan à des rats nouveau-nés/juvéniles (du 7<sup>e</sup> jour postnatal au 70<sup>e</sup> jour postnatal) à des doses aussi faibles que 1 mg/kg/jour (environ 10 à 35 % de la dose pédiatrique maximale recommandée de 4 mg/kg/jour sur la base de l'exposition systémique) a produit des lésions rénales persistantes et irréversibles. Ces effets mentionnés ci-dessus représentent un effet pharmacologique exagéré attendu des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des bloqueurs de l'angiotensine

II de type 1 ; de tels effets sont observés si les rats sont traités pendant les 13 premiers jours de leur vie. Cette période coïncide avec les 36 semaines de gestation chez l'homme, qui peuvent parfois s'étendre jusqu'à 44 semaines après la conception chez l'homme. Les rats de l'étude sur le valsartan juvénile ont reçu des doses allant jusqu'au 70e jour, et des effets sur la maturation rénale (postnatale 4-6 semaines) ne peuvent être exclus. La maturation fonctionnelle des reins est un processus continu au cours de la première année de vie chez l'homme. Par conséquent, une pertinence clinique chez les enfants <1 an ne peut être exclue, alors que les données précliniques n'indiquent pas de problème de sécurité pour les enfants de plus de 1 an.

## **6. Données pharmaceutiques**

### **6.1 Liste des excipients**

Cellulose microcristalline, Crospovidone, Silice colloïdale anhydre, Stéarate de magnésium, Opadry Pink 03F84641

### **6.2 Incompatibilités**

Aucune

### **6.3 Durée de conservation**

36 mois à compter de la date de fabrication.

Ne jamais utiliser après la date de péremption clairement indiquée sur l'emballage extérieur.

### **6.4 Précautions particulières pour le stockage**

À conserver à une température inférieure à 30 °C dans un endroit sec. À protéger de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu du conteneur**

Récipient en polyéthylène haute densité de 30 comprimés, un récipient similaire en polyéthylène haute densité est placé dans un carton avec une notice.

### **6.6 Précaution spéciale pour l'élimination**

Aucune.

## **7. Fournisseur**

**Macleods Pharmaceuticals Ltd.**

304, Atlanta Arcade, Marol Church Road,

Andheri (East), Mumbai- 400 059,  
Inde  
Téléphone : +91-22-66762800  
Fax : +91-22-2821 6599  
E-mail : exports@macleodsphara.com

- 8. Numéro de référence OMS (Programme de préqualification)**
- 9. Date de la première préqualification/du dernier renouvellement**
- 10. Date de révision du texte :13.02.202**
- 11. Conditions de prescription et de délivrance : Liste I**

**Références :**

1. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/8183/smpc>
2. <https://www.rxlist.com/diovan-drug.htm#clinpharm>