

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Valsartan Krka 320 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 320 mg de valsartan.

Excipient à effet notoire:

- lactose: 114 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimés pelliculés bruns clairs, en forme de gélule, biconvexes, avec une barre de sécabilité sur une face. Le comprimé peut être divisé en deux demi doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypertension artérielle

La posologie initiale recommandée de valsartan est de 80 mg une fois par jour. Un effet antihypertenseur important est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines et l'effet maximal est atteint dans un délai de 4 semaines. Chez certains patients dont la pression artérielle n'est pas correctement contrôlée, la dose peut être augmentée à 160 mg et jusqu'à un maximum de 320 mg.

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

Informations supplémentaires concernant les populations particulières

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez l'adulte dont la clairance de la créatinine est >10 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2).

PI_Text005014 2	- Updated:	Page 2 of 17
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Insuffisance hépatique

Le valsartan est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et les patients atteints de cholestase (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). 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 âgés de 6 à moins de 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 pression artérielle et de la tolérance. Pour les doses maximales étudiées au cours des essais cliniques, veuillez consulter le tableau ci-dessous.

Des doses plus élevées que celles qui sont énumérées n'ont pas été étudiées et ne sont par conséquent pas recommandées.

Poids	Dose maximale étudiée au cours des essais cliniques
≥18 kg à <35 kg	80 mg
≥35 kg à <80 kg	160 mg
≥80 kg à ≤160 kg	320 mg

Enfants de moins de 6 ans

L'efficacité et la sécurité d'emploi de Valsartan Krka chez les enfants âgés de moins de 1 an n'ont pas été établies.

Patients pédiatriques âgés de 6 à moins de 18 ans atteints d'insuffisance rénale

L'inocuité chez les patients pédiatriques dont la clairance de la créatinine est < 30 ml/min et chez les patients pédiatriques dialysés n'a pas été étudiée, par conséquent le valsartan n'est pas recommandé chez ces patients. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques dont la clairance de la créatinine est > 30 ml/min. La fonction rénale et le potassium sérique doivent être étroitement surveillés (voir les rubriques 4.4 et 5.2).

Patients pédiatriques âgés de 6 à moins de 18 ans atteints d'insuffisance hépatique

Comme chez les adultes, Valsartan Krka est contre-indiqué chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique sévère, de cirrhose biliaire et chez les patients atteints de cholestase (voir les rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). Il y a peu d'expérience clinique avec Valsartan Krka chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. La dose de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg chez ces patients.

Insuffisance cardiaque pédiatrique et infarctus du myocarde récent

Valsartan Krka n'est pas recommandé pour le traitement de l'insuffisance cardiaque ou 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 concernant la sécurité et l'efficacité.

Des doses inférieures à 160 mg ne sont pas possibles avec Valsartan Krka 320 mg comprimés pelliculés.

Méthodes d'administration

Valsartan Krka peut être pris en dehors des repas et doit être administré avec de l'eau.

4.3. Contre-indications

PI_Text005014 2	- Updated:	Page 3 of 17
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- 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 de Valsartan Krka 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 m²) (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 de sel contenant du potassium ou d'autres agents pouvant augmenter les taux de potassium (héparine, etc.) n'est pas recommandée. Une surveillance du potassium sera mise en œuvre si nécessaire.

Insuffisance rénale

Il n'existe actuellement aucune expérience sur l'innocuité du valsartan chez les patients ayant une clairance de la créatinine <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 présentant une clairance de la créatinine >10 ml/min (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase, le valsartan doit être utilisé avec prudence (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Déplétion sodique et/ou volumique

Chez les patients présentant une déplétion sodique et/ou volumique sévère, par exemple ceux recevant des doses élevées de diurétiques, une hypotension artérielle symptomatique peut survenir dans de rares cas après l'instauration du traitement par valsartan. La déplétion sodique et/ou volumique doit être corrigée avant le début du traitement par valsartan, par exemple en réduisant la dose de diurétiques.

Sténose de l'artère rénale

Chez les patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère d'un seul rein, l'innocuité du valsartan n'a pas été établie.

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

Transplantation rénale

Il n'existe actuellement aucune expérience sur l'innocuité du valsartan chez les patients ayant récemment subi une greffe de rein.

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne doivent pas être traités par valsartan, 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

PI_Text005014 2	- Updated:	Page 4 of 17
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

patients présentant une sténose aortique ou mitrale ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHO).

Grossesse

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. Sauf si la poursuite du traitement par ARAII est considérée comme essentielle, il est recommandé, chez les patientes envisageant une grossesse, de remplacer le traitement par un agent antihypertenseur ayant un profil de tolérance établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un autre traitement sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Angioœdèmes

Des angioœdèmes, y compris un gonflement du larynx et de la glotte, entraînant une obstruction des voies aériennes et/ou un gonflement du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue ont été rapportés chez des patients traités par le valsartan. Certains de ces patients ont eu des antécédents d'angioœdèmes avec d'autres médicaments, y compris les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). Valsartan Krka doit être immédiatement interrompu chez les patients qui développent des angioœdèmes et ne doit pas être re-administré (voir rubrique 4.8).

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.

Autres pathologies entraînant une stimulation du système rénine-angiotensine

Chez les patients dont la fonction rénale est susceptible de dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine (par exemple, les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère), le traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion a été associé à une oligurie et/ou une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Le valsartan étant un antagoniste de l'angiotensine II, il ne peut être exclu que son utilisation puisse être associée à une altération de la fonction rénale.

Population pédiatrique

Insuffisance rénale

L'inocuité chez les patients pédiatriques dont la clairance de la créatinine est < 30 ml/min et chez les patients pédiatriques dialysés n'a pas été étudiée, par conséquent le valsartan n'est pas recommandé chez ces patients. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques dont la clairance de la créatinine est > 30 ml/min (voir les rubriques 4.4 et 5.2). La fonction rénale et le potassium sérique doivent être étroitement surveillés. Cela s'applique tout particulièrement lorsque le valsartan est administré en présence d'autres symptômes (fièvre, déshydratation) susceptibles d'altérer la fonction rénale.

Insuffisance hépatique

Comme chez les adultes, Valsartan Krka est contre-indiqué chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique sévère, de cirrhose biliaire et chez les patients atteints de cholestase (voir les

PI_Text005014 2	- Updated:	Page 5 of 17
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). Il y a peu d'expérience clinique avec Valsartan Krka chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. La dose de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg chez ces patients.

Valsartan Krka contient du lactose. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une rare intolérance héréditaire au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.

Valsartan Krka contient du sodium. Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, 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 antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou l'aliskirène:

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'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 contre-indiquées

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été rapportées lors de l'administration concomitante de lithium avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris avec valsartan. Au cas où une telle association s'avèrerait nécessaire, on recommande une stricte surveillance des taux sériques de lithium. En cas de prise concomitante de diurétique, le risque de toxicité du lithium peut vraisemblablement se trouver encore augmenté.

Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts de sel contenant du potassium et autres substances susceptibles d'accroître les taux de potassium

Si un médicament agissant sur les taux de potassium est considéré comme nécessaire en association avec le valsartan, une surveillance des taux plasmatiques de potassium est conseillée.

Associations à prendre en compte

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

Lors de l'administration simultanée d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS, une atténuation de l'effet antihypertenseur est possible. En outre, l'utilisation concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS peut conduire à une augmentation du risque d'aggravation de la fonction rénale et à une augmentation du potassium sérique. Par conséquent, une surveillance de la fonction rénale est recommandée au début du traitement, de même qu'une hydratation adéquate du patient.

Autres

Dans les études d'interactions médicamenteuses avec le valsartan, aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre le valsartan et l'une quelconque des substances suivantes: cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide.

Transporteurs

PI_Text005014 2	- Updated:	Page 6 of 17
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Les données in-vitro ont montré que le valsartan est un substrat du transporteur hépatique d'influx OATP1B1/OATP1B3 et du transporteur hépatique d'efflux MRP2. La pertinence clinique de cette découverte est inconnue. L'administration concomitante d'inhibiteurs du transporteur d'influx (rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique du valsartan. Apporter le soin nécessaire lors du début ou de la fin d'un traitement concomitant avec de tels médicaments.

Population pédiatrique

Dans l'hypertension chez les enfants et les adolescents où les anomalies rénales sous-jacentes sont communes, la prudence est recommandée quand le valsartan est utilisé en même temps que d'autres substances inhibitrices du système rénine-angiotensine-aldostérone susceptible d'augmenter le potassium sérique. La fonction rénale et le potassium sérique doivent être étroitement surveillés.

4.6. Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'ARAII est contre-indiquée aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques concernant le risque de malformation après exposition aux IEC pendant le premier trimestre de grossesse ne permettent pas de conclure; toutefois, une petite augmentation du risque ne peut pas être exclue. Malgré l'absence de données épidémiologiques contrôlées sur le risque associé aux ARAII, des risques similaires pourraient exister pour cette classe de médicaments. Sauf si la poursuite du traitement par ARAII est considérée comme essentielle, il est recommandé, chez les patientes envisageant une grossesse, de remplacer le traitement par un agent antihypertenseur ayant un profil de tolérance établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un autre traitement sera débuté.

L'exposition traitement par ARAII au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse est connue pour induire une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension artérielle, hyperkaliémie) chez l'homme; voir aussi rubrique 5.3 « Données de sécurité préclinique ».

En cas d'exposition aux ARAII à partir du deuxième trimestre de la grossesse, il est recommandé de vérifier la fonction rénale et le crâne à l'échographie.

L'apparition d'une éventuelle hypertension artérielle doit être étroitement surveillée chez les nourrissons dont la mère a reçu des ARAII (voir aussi rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

En raison de l'absence d'informations sur son utilisation au cours de l'allaitement, le valsartan n'est pas recommandé et il est préférable d'utiliser d'autres traitements, ayant un profil de tolérance établi, pendant l'allaitement, en particulier chez le nouveau-né ou le prématuré.

Fertilité

Le valsartan n'a aucun effet indésirable sur la performance de reproduction chez le rat pour des doses orales pouvant atteindre 200 mg/kg/jour. Cette dose représente 6 fois la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base en mg/m² (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

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

PI_Text005014 2	- Updated:	Page 7 of 17
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules 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 vertigineuse et de fatigue.

4.8. Effets indésirables

Lors des études contrôlées conduites chez des patients adultes atteints d'hypertension artérielle, la fréquence globale des effets indésirables (EI) a été comparable à celle observée sous placebo; elle est compatible avec la pharmacologie du valsartan. La fréquence des EI n'a pas semblé être liée à la dose ni à la durée du traitement et n'a montré aucune association avec le sexe, l'âge ou l'appartenance ethnique.

Les EI signalés lors des études cliniques, observés depuis la mise sur le marché du valsartan et mis en évidence par les analyses biologiques sont répertoriés ci-dessous, par classe de système d'organe.

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

Pour tous les EI signalés depuis la mise sur le marché ou indiqués par les résultats biologiques, aucune fréquence ne peut être appliquée; ces EI sont donc associés à la mention « fréquence inconnue ».

Hypertension artérielle

Affections hématologiques et du système lymphatique

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

Affections du système immunitaire

Fréquence inconnue Hypersensibilité, y compris maladie sérique

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence inconnue Augmentation du potassium sérique, hyponatrémie

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent Vertige

Affections vasculaires

Fréquence inconnue Vascularite

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent Toux

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent Douleurs abdominales

Troubles hépatobiliaires

Fréquence inconnue Élévation des valeurs de la fonction hépatique, y compris augmentation de la bilirubine sérique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence inconnue Angioedème, dermatite bulleuse, éruption cutanée, prurit

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquence inconnue Myalgie

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence inconnue Insuffisance et atteinte rénales, élévation de la créatinine sérique

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent Fatigue

PI_Text005014 2	- Updated:	Page 8 of 17
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Population pédiatrique

Hypertension

L'effet antihypertenseur du valsartan a été évalué au cours de deux études cliniques randomisées en double aveugle (chacun suivi d'une période de prolongation ou d'une étude) et d'une étude ouverte. Ces études comprenaient 711 patients pédiatriques âgés de 6 jusqu' à 18 ans avec et sans insuffisance rénale chronique (IRC), dont 560 patients ont reçu du valsartan. À l'exception de troubles gastro-intestinaux isolés (comme des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements) et des étourdissements, aucune différence pertinente en termes de type, de fréquence et de gravité des effets indésirables n'a été identifiée entre le profil de sécurité chez les patients pédiatriques âgés de 6 jusqu' à 18 ans et celui rapporté chez les patients adultes.

L'évaluation neurocognitif et du développement chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 16 ans n'a pas révélé de signe cliniquement pertinent après un traitement avec du valsartan pouvant duré jusqu'à 1 an.

Une analyse groupée de 560 patients hypertendus pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans) recevant soit une monothérapie au valsartan [n = 483] soit un traitement antihypertenseur combiné comprenant du valsartan [n = 77] a été menée. Parmi les 560 patients, 85 (15,2%) avaient une IRC (GFR de base <90 mL/min/1,73 m²). Dans l'ensemble, 45 patients (8,0%) ont abandonné une étude en raison d'événements indésirables. Dans l'ensemble, 111 patients (19,8%) ont présenté une réaction indésirable aux médicaments (ADR), les maux de tête (5,4%), les étourdissements (2,3%) et l'hyperkaliémie (2,3%) étant les plus fréquents. Chez les patients atteints d'IRC, les effets indésirables les plus fréquents étaient une hyperkaliémie (12,9%), des maux de tête (7,1%), une augmentation de la créatinine sanguine (5,9%) et une hypotension (4,7%). Chez les patients sans IRC, les effets indésirables les plus fréquents étaient des maux de tête (5,1%) et des vertiges (2,7%). Des effets indésirables ont été observés plus fréquemment chez les patients recevant du valsartan en association avec d'autres médicaments antihypertenseurs que le valsartan seul.

L'effet antihypertenseur du valsartan chez les enfants âgés de 1 an à moins de 6 ans a été évalué lors de trois études cliniques randomisées en double aveugle (chacune suivie d'une période d'extension). Dans la première étude portant sur 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. Aucune relation causale avec Diovane n'a été établie. Dans les deux études suivantes, dans lesquelles 202 enfants âgés de 1 an à moins de 6 ans ont été randomisés, aucune élévation significative des transaminases hépatiques ni aucun décès ne sont survenus lors du traitement par valsartan.

Lors d'une analyse poolée des deux autres études incluant 202 enfants hypertendus (âgés de 1 an à moins de 6 ans), tous les patients ont reçu du valsartan en monothérapie pendant les périodes en double aveugle (hormis pendant la période de retrait du placebo). Parmi ceux-ci, 186 patients ont continué le traitement dans le cadre d'une étude d'extension ou d'une période en ouvert. Sur ces 202 patients, 33 (16,3 %) présentaient une maladie rénale chronique (DFGe à l'inclusion < 90 ml/min). Pendant la période en double aveugle, deux patients (1 %) ont arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable et, pendant la période en ouvert ou pendant la période d'extension, quatre patients (2,1 %) ont arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable. Pendant la période 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 %). Un EI (diarrhée) a été observé dans le groupe avec maladie rénale chronique. Pendant la période en ouvert, 5,4 % des patients (10/186) ont présenté

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

au moins un EI. L'EI le plus fréquent était une diminution de l'appétit signalée par deux patients (1,1 %). Pendant la période en double aveugle et pendant les périodes en ouvert, une hyperkaliémie a été rapportée pour un patient durant chaque période. Aucun cas d'hypotension ni de vertiges n'a été observé pendant les périodes en double aveugle et en ouvert.

Une hyperkaliémie a été observée plus fréquemment chez les enfants et les adolescents âgés de 1 an à moins de 18 ans atteints d'une maladie rénale chronique sous-jacente. Le risque d'hyperkaliémie peut être plus élevé chez les enfants âgés de 1 à 5 ans par rapport aux enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans.

Le profil de tolérance observé lors des études cliniques contrôlées chez les patients adultes en post-infarctus du myocarde et/ou présentant une insuffisance cardiaque diffère du profil global observé chez les patients hypertendus. Ceci est peut-être lié à la maladie sous-jacente des patients. Les EI survenus chez des patients adultes ayant eu un infarctus du myocarde et/ou présentant une insuffisance cardiaque sont répertoriés ci-dessous:

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

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence inconnue Thrombocytopénie

Affections du système immunitaire

Fréquence inconnue Hypersensibilité, y compris maladie sérique

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent Hyperkaliémie

Fréquence inconnue Augmentation du potassium sérique, hyponatrémie

Affections du système nerveux

Fréquent Sensation vertigineuse, sensation vertigineuse orthostatique

Peu fréquent Syncope, Céphalée

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent Vertige

Affections cardiaques

Peu fréquent Insuffisance cardiaque

Affections vasculaires

Fréquent Hypotension, hypotension orthostatique

Fréquence inconnue Vascularite

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent Toux

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent Nausée, diarrhée

Affections hépatobiliaires

Fréquence inconnue Élévation des valeurs de la fonction hépatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent Angioœdème

Fréquence inconnue Dermatite bulleuse, éruption cutanée, prurit

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquence inconnue Myalgie

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent Insuffisance et atteinte rénales

Peu fréquent Insuffisance rénale aiguë, élévation de la créatinine sérique

Fréquence inconnue Augmentation de l'urée plasmatique

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent Asthénie, fatigue

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9. Surdosage

Symptômes

Le surdosage par valsartan peut conduire à une hypotension artérielle marquée, 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 artérielle, le patient doit être placé en position couchée et une correction de la volémie doit être entreprise.

Il 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 est un antagoniste puissant et spécifique du récepteur de l'angiotensine II (Ang II) actif par voie orale. Il agit sélectivement sur le récepteur de sous-type AT1, qui est responsable des actions connues de l'angiotensine II. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'Ang II faisant suite au blocage du récepteur AT1 par le valsartan pourrait stimuler le récepteur AT2 non bloqué, ce qui semble compenser l'effet du récepteur AT1. Il n'a pas été mis en évidence de quelconque activité agoniste partielle sur le récepteur AT1 du valsartan, dont l'affinité est nettement supérieure (environ 20 000 fois) pour le récepteur AT1 comparativement au récepteur AT2. Le valsartan n'est pas connu pour se lier à ou bloquer un quelconque autre récepteur hormonal ou canal ionique dont l'importance pour la régulation cardiovasculaire est connue.

Le valsartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (également appelée kinase II) qui convertit l'Ang I en Ang II et qui dégrade la bradykinine. En l'absence d'effet sur l'ECA et de potentialisation de la bradykinine ou de la substance P, il est improbable que les antagonistes de l'angiotensine II provoquent une toux. Les études cliniques comparant le valsartan avec un IEC ont montré que l'incidence d'une toux sèche est significativement ($p < 0,05$) plus faible sous valsartan que sous IEC (2,6 % contre 7,9 % respectivement). Lors d'une étude clinique incluant des patients ayant des antécédents de toux sèche sous IEC, cette toux a été observée chez 19,5 % des sujets sous valsartan et chez 19,0 % de ceux sous diurétique thiazidique, contre 68,5 % des sujets sous IEC ($p < 0,05$).

Hypertension artérielle

L'administration de valsartan à des patients hypertendus conduit à une diminution de la pression artérielle, sans modification de la fréquence du pouls.

PI_Text005014 2	- Updated:	Page 11 of 17
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Chez la majorité des patients, l'effet antihypertenseur apparaît dans les 2 heures suivant l'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 après la prise. Lors d'une administration répétée, l'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines et l'effet maximal est atteint dans un délai de 4 semaines. Il 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'arrêt brutal du traitement par valsartan n'a pas été associé à un rebond de l'hypertension ni à d'autres événements cliniques indésirables.

Chez des patients hypertendus atteints de diabète de type 2 et présentant une microalbuminurie, il a été montré que le valsartan diminue l'excrétion urinaire d'albumine. L'étude MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) a évalué la diminution de l'excrétion urinaire d'albumine (EUA) sous valsartan (80 à 160 mg une fois par jour) par comparaison avec l'amlodipine (5 à 10 mg une fois par jour), chez 332 patients diabétiques de type 2 (âge moyen: 58 ans; 265 hommes) présentant une microalbuminurie (valsartan: 58 µg/min; amlodipine: 55,4 µg/min), ayant une pression artérielle normale ou élevée, avec une fonction rénale préservée (créatininémie < 120 µmol/l). À 24 semaines, l'EUA était abaissée (p < 0,001) de 42 % (-24,2 µg/min; IC 95 %: -40,4 % à -19,1 %) pour le valsartan et d'environ 3 % (-1,7 µg/min; IC 95 %: - 5,6 % à 14,9 %) pour l'amlodipine, malgré des taux similaires de baisse de la pression artérielle dans les deux groupes.

L'étude DROP a examiné plus en détail l'efficacité du valsartan dans la réduction de l'EUA chez 391 patients hypertendus (PA = 150/88 mmHg) présentant un diabète de type 2, une albuminurie (moyenne = 102 µg/min; 20-700 µg/min) et dont la fonction rénale était préservée (créatininémie moyenne = 80 µmol/l). Les patients ont été randomisés pour recevoir l'une des 3 doses de valsartan (160, 320 ou 640 mg une fois par jour) et ont été traités pendant 30 semaines. L'objectif de cette étude était de déterminer la dose optimale de valsartan pour réduire l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2. À 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 présentant un diabète de type 2.

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

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARAII chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 au cours de 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. Des troubles rénaux et urinaires ainsi qu'une obésité représentaient les signes cliniques sous-jacents les plus communs qui contribuaient potentiellement à l'hypertension chez les enfants inscrits dans ces études.

Expérience clinique chez les enfants âgés de 6 ans ou plus

Dans une étude clinique incluant 261 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les patients pesant < 35 kg ont reçu 10, 40 ou 80 mg de valsartan en comprimé une fois par jour (dose faible, moyenne et élevée), et les patients pesant ≥ 35 kg ont reçu 20, 80 et 160 mg de valsartan comprimé une fois par jour (dose faible, moyenne et élevée). Après 2 semaines, le valsartan a réduit la pression artérielle systolique et diastolique de manière dose-dépendante. Dans l'ensemble, les trois doses de valsartan (faible, moyenne et élevée) ont réduit significativement la pression artérielle systolique respectivement de 8, 10 et 12 mmHg. Les patients ont été de nouveau randomisés soit pour recevoir la même dose de valsartan soit pour recevoir un placebo. Chez les patients qui ont continué de recevoir les doses moyennes et élevées de valsartan, la pression artérielle systolique étaient inférieure de -4 à -7 mmHg par rapport aux patients qui ont reçu le traitement placebo. Chez les patients recevant la faible dose de valsartan, la diminution de la pression artérielle systolique était semblable à celle des patients ayant reçu le traitement placebo. Dans l'ensemble, l'effet antihypertenseur dose-dépendante du valsartan était cohérent pour tous les sous-groupes démographiques.

Dans une deuxième étude clinique incluant 300 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à moins de 18 ans, les patients admissibles ont été répartis aléatoirement pour recevoir des comprimés de valsartan ou d'énalapril pendant 12 semaines. Les enfants pesant entre ≥ 18 kg et < 35 kg ont reçu 80 mg de valsartan ou 10 mg d'énalapril; ceux pesant entre ≥ 35 kg et < 80 kg ont reçu 160 mg de valsartan ou 20 mg d'énalapril; ceux pesant ≥ 80 kg ont reçu 320 mg de valsartan ou 40 mg d'énalapril. Les réductions de la pression artérielle systolique étaient comparables chez les patients recevant le valsartan (15 mmHg) et chez ceux recevant l'énalapril (14 mmHg) (valeur de p non infériorité < 0,0001). Des résultats cohérents ont été observés pour la pression artérielle diastolique indiquant des réductions de 9,1 mmHg et 8,5 mmHg avec respectivement le valsartan et l'énalapril.

Dans une troisième étude clinique ouverte, impliquant 150 patients hypertendus âgés de 6 à 17 ans, les patients éligibles (TA systolique ≥95ème centile pour l'âge, le sexe et la taille) ont reçu du valsartan pendant 18 mois pour évaluer l'innocuité et la tolérabilité. Sur les 150 patients participant à cette étude, 41 patients ont également reçu un traitement antihypertenseur concomitant. Les patients ont été dosés en fonction de leurs catégories de poids pour les doses de départ et d'entretien. Les patients pesant > 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 recrutés (50,0%, n = 75) souffraient d'IRC avec 29,3% (44) des patients atteints d'IRC stade 2 (DFG - 89 mL/min/1,73 m²) ou 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), de 18,4 mmHg chez les patients atteints d'IRC (131,9 mmHg au départ) et de 11,5 mmHg chez les patients sans IRC (135,1

PI_Text005014 2	- Updated:	Page 13 of 17
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

mmHg au départ). Le pourcentage de patients ayant atteint un contrôle global de la TA (PA systolique et diastolique <95e percentile) était légèrement plus élevé dans le groupe CKD (79,5%) que dans le groupe non CKD (72,2%).

Expérience clinique chez les enfants âgés de moins de 6 ans

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

Dans la première étude, incluant 90 patients, aucune relation dose/réponse n'a pu être démontrée mais, dans la deuxième étude, incluant 75 patients, des doses plus élevées de valsartan ont été associées à des réductions plus importantes de la pression artérielle.

La troisième étude était une étude de 6 semaines, randomisée, en double aveugle, visant à évaluer la relation dose/réponse du valsartan chez 126 enfants âgés de 1 à 5 ans souffrant d'hypertension, avec ou sans maladie rénale chronique, randomisés dans deux groupes recevant soit une dose de 0,25 mg/kg soit une dose de 4 mg/kg de poids corporel. Au moment de l'évaluation, la réduction de la pression artérielle systolique moyenne (PAS moyenne)/pression artérielle diastolique moyenne (PAD moyenne) avec le valsartan à une dose de 4,0 mg/kg par rapport au valsartan à une dose de 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 manière similaire, le sous-groupe avec maladie rénale chronique a également présenté des réductions de la PAS moyenne/PAD moyenne avec le valsartan à une dose de 4,0 mg/kg par rapport au valsartan à une dose de 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg contre 1,2/+1,3 mmHg).

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dispense à l'obligation de soumettre des résultats d'études avec le valsartan pour tous les sous-groupes de population pédiatrique présentant une insuffisance cardiaque et insuffisance cardiaque après un infarctus récent du myocarde. Voir la rubrique 4.2 pour plus d'information sur l'utilisation pédiatrique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption:

Après administration orale de valsartan seul, les pics de concentration plasmatique de valsartan sont atteints en 2 à 4 heures avec les comprimés et 1 à 2 heures avec la solution buvable.

La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 % et 39% respectivement avec les comprimés et la solution buvable. L'exposition systémique et le pic de concentration plasmatique du valsartan sont d'environ 1,7 fois et 2,2 fois plus élevés avec la solution qu'avec les comprimés.

Les aliments diminuent l'exposition au valsartan (telle qu'elle est mesurée par l'ASC) d'environ 40 % et les pics plasmatiques (C_{max}) d'environ 50 %, mais les concentrations plasmatiques du valsartan sont similaires à partir de 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 fortement biotransformé, dans la mesure où seulement 20 % environ de la dose sont retrouvés sous forme de métabolites. Un métabolite hydroxy a été identifié dans le plasma à de faibles concentrations (moins de 10 % de l'ASC du valsartan). Ce métabolite est inactif sur le plan pharmacologique.

PI_Text005014 2	- Updated:	Page 14 of 17
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Élimination:

Le valsartan possède une cinétique de décroissance multiexponentielle ($t_{1/2\alpha} < 1$ 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), 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.

Populations particulières

Sujets âgés

Une exposition systémique au valsartan quelque peu supérieure a été observée chez certains sujets âgés par comparaison avec les sujets jeunes; toutefois, aucune signification clinique n'a été démontrée.

Insuffisance rénale

Comme pouvait le laisser prévoir une substance dont la clairance rénale ne représente que 30 % de la clairance plasmatique totale, il n'a pas été observé de corrélation entre la fonction rénale et l'exposition systémique au valsartan. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine >10 ml/min). Il n'existe actuellement aucune expérience sur l'innocuité du valsartan chez les patients dont la clairance de la créatinine est <10 ml/min ni chez les patients en dialyse; pour cette raison, le valsartan doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 4.4). La liaison du valsartan aux protéines plasmatiques est forte et il est peu probable qu'il puisse être éliminé par dialyse.

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 comparativement aux sujets sains. Toutefois, aucune corrélation n'a été observée entre la concentration plasmatique du valsartan et la gravité du dysfonctionnement hépatique. Le valsartan n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique

Dans une étude de 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 dans l'ensemble comparable à celle de la tranche d'âges de 1 à 16 ans et semblable à celle des adultes recevant la même formulation (voir les informations sur l'absorption à la rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

L'innocuité chez les patients pédiatriques dont la clairance de la créatinine est < 30 ml/min et chez les patients pédiatriques dialysés n'a pas été étudiée, par conséquent le valsartan n'est pas recommandé chez ces patients. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques dont la clairance de la créatinine est > 30 ml/min. La fonction rénale et le potassium sérique doivent être étroitement surveillés (voir les rubriques 4.4 et 5.2).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques provenant des études classiques de pharmacologie de sécurité, de toxicité à dose répétée, de génotoxicité ou de potentiel cancérigène n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme

PI_Text005014 2	- Updated:	Page 15 of 17
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Chez le rat, des doses toxiques maternelles (600 mg/kg/jour) administrées au cours des derniers jours de la gestation et de la lactation ont entraîné une survie et une prise de poids inférieurs, ainsi qu'un retard de développement (détachement de l'auricule et ouverture du conduit auditif) chez la descendance (voir rubrique 4.6). Ces doses chez le rat (600 mg/kg/jour) représentent environ 18 fois la dose maximale recommandée chez l'homme sur la base des mg/m² (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Dans les études non cliniques de sécurité, des doses élevées de valsartan (200 à 600 mg/kg de poids corporel) ont provoqué chez le rat une diminution des paramètres relatifs aux globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hémocrite) et l'apparition de signes de modification de l'hémodynamique rénale (urée plasmatique légèrement augmentée, et hyperplasie tubulaire rénale et basophilie chez les mâles). Ces doses chez le rat (200 et 600 mg/kg/jour) représentent environ 6 et 18 fois la dose maximale recommandée chez l'homme sur la base des mg/m² (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Chez l'ouistiti, des doses similaires ont entraîné des modifications similaires bien que plus sévères, en particulier au niveau rénal, où elles ont évolué vers une néphropathie incluant une augmentation de l'urée et de la créatinine.

Une hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales a également été observée dans les deux espèces. Toutes les modifications ont été considérées comme résultant de l'action pharmacologique du valsartan, qui produit une hypotension artérielle prolongée, en particulier chez l'ouistiti. Aux doses thérapeutiques de valsartan chez l'homme, l'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales ne semble pas pertinente.

Population pédiatrique

L'administration orale quotidienne de valsartan chez le rat néonatal/juvénile (du 7^{ème} au 70^{ème} jour postnatal) à des doses aussi faibles que 1 mg/kg/jour (environ 10 à 35 % de la dose maximale pédiatrique recommandée de 4 mg/kg/jour, sur la base de l'exposition systémique) a entraîné des lésions rénales persistantes et irréversibles. Ces effets mentionnés ci-dessus sont dus à un effet pharmacologique prévisible des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des antagonistes de l'angiotensine II type 1. Ces effets sont observés si les rats sont traités durant les 13 premiers jours de vie.

Cette période coïncide avec les 36 semaines de grossesse chez la femme, qui pourrait parfois se prolonger jusqu'à 44 semaines après la conception. Au cours de l'étude chez le rat juvénile, les rats ont été traités jusqu'au 70^{ème} jour, et les effets sur la maturation rénale (4-6 semaines postnatales) ne peuvent être exclus. La maturation de la fonction rénale 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, tandis que les données précliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour les enfants âgés de plus de 1 an.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cœur du comprimé:

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Povidone
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate du magnésium

Pelliculage:

PI_Text005014 2	- Updated:	Page 16 of 17
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 4000
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
À 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//alu): 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 comprimés pelliculés, dans une boîte.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières d'élimination.

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

KRKA, d.d., Novo Mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

BE378016

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

Date de première autorisation: 26/08/2010
Date de renouvellement de l'autorisation: 01/01/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE/ DATE D'APPROBATION DU TEXTE

02/2024

PI_Text005014 2	- Updated:	Page 17 of 17
--------------------	------------	---------------