

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Valsartan Sandoz 80 mg comprimés pelliculés  
Valsartan Sandoz 160 mg comprimés pelliculés  
Valsartan Sandoz 320 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg de valsartan.  
Chaque comprimé pelliculé contient 160 mg de valsartan.  
Chaque comprimé pelliculé contient 320 mg de valsartan.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

*Valsartan Sandoz 80 mg comprimés pelliculés :*

Comprimé pelliculé rouge pâle, rond, environ 8,2 mm de diamètre, à bords biseautés, rainuré sur une face et portant en creux un « D » d'un côté de la rainure, un « V » de l'autre côté de la rainure et « NVR » sur l'autre face du comprimé.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la rupture du comprimé afin d'en faciliter la déglutition, et non pour le diviser en deux doses égales.

*Valsartan Sandoz 160 mg comprimés pelliculés :*

Comprimé pelliculé gris/orange, ovoïde, environ 14,2 mm x 5,7 mm, légèrement convexe, rainuré sur une face et portant en creux « DX » d'un côté de la rainure, « DX » de l'autre côté de la rainure et « NVR » sur l'autre face du comprimé.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la rupture du comprimé afin d'en faciliter la déglutition, et non pour le diviser en deux doses égales.

*Valsartan Sandoz 320 mg comprimés pelliculés :*

Comprimé pelliculé gris-violet foncé, ovoïde, environ 17,6 mm x 8,1 mm, à bords biseautés, légèrement convexe, rainuré sur une face et portant en creux « DC » d'un côté de la rainure, « DC » de l'autre côté de la rainure et « NVR » sur l'autre face du comprimé.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la rupture du comprimé afin d'en faciliter la déglutition, et non pour le diviser en deux doses égales.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension (seulement 40 mg)

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

Hypertension (seulement 80 mg, 160 mg et 320 mg)

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

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

Traitement des patients cliniquement stables présentant une insuffisance cardiaque symptomatique ou un dysfonctionnement systolique asymptomatique du ventricule gauche suite à un infarctus du myocarde récent (12 heures – 10 jours) (voir rubriques 4.4 et 5.1).

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

Traitement des patients adultes présentant une insuffisance cardiaque symptomatique lorsque les IEC ne sont pas tolérés ou chez des patients intolérants aux bêtabloquants en traitement additionnel aux IEC lorsque les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes ne peuvent pas être utilisés (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1).

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

Hypertension (seulement 80 mg, 160 mg et 320 mg)

La posologie initiale recommandée de Valsartan Sandoz est de 80 mg une fois par jour. L'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines, mais l'effet maximal est atteint en 4 semaines. Chez certains patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée, il est possible d'augmenter la posologie à 160 mg jusqu'à un maximum de 320 mg.

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

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

Le traitement des patients cliniquement stables peut être instauré 12 heures après un infarctus du myocarde. Après une dose initiale de 20 mg deux fois par jour, le valsartan sera porté à 40 mg, 80 mg et 160 mg deux fois par jour au cours des semaines suivantes. La dose initiale est procurée par le comprimé sécable à 40 mg.

Pour les dosages les plus faibles de 20 et 40 mg, il faudrait vérifier la disponibilité d'autres médicaments contenant du valsartan 40 mg.

La dose maximale journalière 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 deux semaines après l'instauration du traitement et que la dose cible maximale, 160 mg deux fois par jour, soit atteinte en trois mois, selon la tolérance du patient. En cas de survenue d'un épisode d'hypotension artérielle symptomatique ou de dysfonctionnement rénal, une diminution de la dose sera envisagée.

Le valsartan peut être utilisé chez les patients qui reçoivent un autre traitement médicamenteux après un infarctus du myocarde, p. ex. des thrombolytiques, de l'acide acétylsalicylique, des bêtabloquants, des statines et des diurétiques. La combinaison avec des IEC n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.1).

L'évaluation des patients en postinfarctus du myocarde doit toujours inclure une évaluation de la fonction rénale.

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

La dose initiale recommandée de Valsartan Sandoz est de 40 mg deux fois par jour. Une titration jusqu'à 80 mg et 160 mg deux fois par jour doit se faire à intervalles d'au moins deux semaines jusqu'à la plus forte dose tolérée par le patient. Une réduction de la dose des diurétiques concomitants doit être envisagée. La dose journalière maximale administrée dans les études cliniques est de 320 mg en prises séparées.

Pour le dosage le plus de faible de 40 mg, il faudrait vérifier la disponibilité d'autres médicaments contenant du valsartan 40 mg.

Le valsartan peut être administré avec d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque. Cependant, la combinaison triple d'un IEC, du valsartan et d'un bêtabloquant ou d'un diurétique hyperkaliémant n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.1).

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

### Informations supplémentaires à propos de populations particulières

#### Patients âgés

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients âgés.

#### Insuffisance rénale

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

L'utilisation concomitante de valsartan et d'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant une altération de la fonction rénale ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubrique 4.3).

#### Diabète sucré

L'utilisation concomitante de valsartan et d'aliskiren est contre-indiquée chez les patients atteints d'un diabète sucré (voir rubrique 4.3).

#### Insuffisance hépatique

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

### Population pédiatriques

#### Hypertension pédiatrique

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

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

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

Poids corporel	Dose maximale étudiée dans les essais cliniques
$\geq 18$ kg à $< 35$ kg	80 mg
$\geq 35$ kg à $< 80$ kg	160 mg
$\geq 80$ kg à $\leq 160$ kg	320 mg

##### *Enfants âgés de moins de 6 ans*

Les données disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2. Néanmoins, l'efficacité et la sécurité d'emploi de Valsartan Sandoz 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 présentant une insuffisance rénale

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

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

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

Insuffisance cardiaque et infarctus du myocarde récent dans la population pédiatrique

Valsartan Sandoz n'est pas recommandé dans 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 d'efficacité et de sécurité d'emploi.

Mode d'administration

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

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 .
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- L'utilisation concomitante de Valsartan Sandoz avec des produits contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Hyperkaliémie

L'utilisation concomitante avec des suppléments de potassium, des diurétiques d'épargne potassique, des substituts de sel contenant du potassium ou d'autres agents qui peuvent augmenter les taux de potassium (héparine, etc.) n'est pas recommandée. Une surveillance du potassium doit être réalisée si cela s'avère approprié.

Altération de la fonction rénale

Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de valsartan chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 10 ml/min et chez les patients dialysés. Le valsartan doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est > 10 ml/min. (voir rubriques 4.2 et 5.2). L'utilisation concomitante d'ARA – y compris le valsartan – ou d'IEC et d'aliskiren est contre-indiquée chez les patients atteints d'une altération de la fonction rénale (GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.3 et 4.5).

### Insuffisance hépatique

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

### Patients présentant une déplétion sodique et/ou volumique

Chez les patients présentant une déplétion sodique et/ou volumique sévère, notamment chez ceux qui reçoivent de fortes doses de diurétiques, une hypotension symptomatique peut se produire dans de rares cas après l'instauration d'un traitement par valsartan. Il faut corriger la déplétion sodée et volumique avant de commencer un traitement par Valsartan Sandoz, par exemple en réduisant la dose de diurétique.

### Sténose de l'artère rénale

La sécurité d'utilisation du Valsartan Sandoz n'a pas été établie chez les patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère irriguant un rein unique. L'administration à court terme de valsartan chez douze patients atteints d'une hypertension rénovasculaire secondaire à une sténose unilatérale de l'artère rénale n'a pas induit de modifications significatives dans l'hémodynamique rénale, la créatinine sérique ou l'azote uréique du sang (BUN). Cependant, d'autres agents agissant sur le système rénine-angiotensine peuvent augmenter l'urée sanguine et la créatinine sérique chez les patients atteints de sténose unilatérale de l'artère rénale ; il est dès lors conseillé de surveiller la fonction rénale lorsque des patients sont traités par valsartan.

### Transplantation rénale

On n'a actuellement pas d'expérience concernant la sécurité d'utilisation du valsartan chez des patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

### Hyperaldostéronisme primaire

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

### Sténose aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme avec d'autres vasodilatateurs, une prudence particulière est indiquée chez les patients souffrant d'une sténose de la valve aortique ou mitrale ou d'une cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMH).

### Grossesse

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ne doivent pas être initiés pendant la grossesse. À moins qu'un traitement par ARAII ne soit considéré comme indispensable, les patientes qui prévoient une grossesse devraient recevoir d'autres traitements antihypertenseurs présentant un profil de sécurité établi dans la grossesse. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

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

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

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

L'utilisation de valsartan chez des patients en postinfarctus du myocarde se traduit généralement par une certaine réduction de la pression artérielle, mais un arrêt du traitement en raison d'une hypotension symptomatique prolongée n'est habituellement pas nécessaire

pour autant que les instructions posologiques soient respectées (voir rubrique 4.2).

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

Le risque de réactions indésirables, en particulier l'hypotension, l'hyperkaliémie et une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë), peut augmenter quand Valsartan Sandoz est utilisé en association avec un IEC. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, la combinaison triple d'un IEC, d'un bêtabloquant et de Valsartan Sandoz n'a présenté aucun bénéfice clinique (voir rubrique 5.1). Cette association semble augmenter le risque d'événements indésirables et n'est dès lors pas recommandée.

La combinaison triple d'un IEC, d'un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes et de valsartan n'est pas non plus recommandée. L'utilisation de ces associations doit avoir lieu sous la supervision de spécialistes et sous réserve d'une surveillance étroite, avec des contrôles fréquents de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

La prudence est de mise lors de l'instauration du traitement chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque. L'évaluation des patients atteints d'insuffisance cardiaque doit toujours comporter une évaluation de la fonction rénale (voir rubrique 4.2).

L'utilisation de Valsartan Sandoz chez des patients insuffisants cardiaques se traduit fréquemment par une certaine réduction de la pression artérielle, mais un arrêt du traitement en raison d'une hypotension symptomatique prolongée n'est habituellement pas nécessaire pour autant que les instructions posologiques soient respectées (voir rubrique 4.2).

Chez les patients dont la fonction rénale peut être influencée par l'activité du système rénine-angiotensine (p. ex. les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère), un traitement par 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 un décès. Comme le Valsartan Sandoz est un antagoniste de l'angiotensine II, on ne peut exclure que son utilisation ne puisse être associée à une altération de la fonction rénale.

Les IEC et les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être utilisés en concomitance chez des patients atteints de néphropathie diabétique.

#### Histoire d'angio-œdème

Un angio-œdème, comportant un gonflement du larynx et de la glotte, induisant une obstruction des voies aériennes et/ou un gonflement du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue, a été rapporté chez des patients traités par valsartan; certains de ces patients avaient précédemment présenté un angio-œdème avec d'autres médicaments, notamment des IEC. Valsartan Sandoz doit être immédiatement arrêté chez les patients qui développent un angio-œdème, et le valsartan ne doit pas être réadministré (voir rubrique 4.8).

#### Autres affections avec stimulation du système rénine-angiotensine (seulement 320 mg)

Chez les patients dont la fonction rénale peut être influencée par l'activité du système rénine-angiotensine (p. ex. les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère), un traitement par 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 un décès. Comme le Valsartan Sandoz est un antagoniste de l'angiotensine II, on ne peut exclure que son utilisation ne puisse être associée à une altération de la fonction rénale.

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

Des données indiquent que l'utilisation concomitante d'IEC, de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de

diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë). Un double blocage du SRAA par l'utilisation en association d'IEC, de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren n'est dès lors pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Si un traitement sous forme de double blocage est jugé absolument nécessaire, ce traitement ne doit avoir lieu que sous la supervision de spécialistes et sous réserve d'une surveillance étroite, avec des contrôles fréquents de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

Les IEC et les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être utilisés en concomitance chez des patients atteints de néphropathie diabétique.

### Population pédiatrique

#### Insuffisance rénale

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

L'utilisation concomitante d'ARA – y compris le valsartan – ou d'IEC et d'aliskiren est contre-indiquée chez les patients atteints d'une altération de la fonction rénale (GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.3 et 4.5).

#### Insuffisance hépatique

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

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAS) avec les ARA, IEC, ou l'aliskiren

Des données issues d'essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation en association d'IEC, de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels qu'une hypotension, une hyperkaliémie et une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë), par comparaison avec l'utilisation d'un seul agent agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

La prudence est requise lors de l'administration conjointe d'ARA, y compris le valsartan, avec d'autres agents bloquant le RAAS, tels que les IEC ou l'aliskiren (voir rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante d'antagonistes du récepteur de l'angiotensine (ARA) – y compris le valsartan – ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) avec l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients atteints d'un diabète sucré ou d'une altération de la fonction rénale (GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (voir rubrique 4.3).

### Utilisation concomitante non recommandée

### *Lithium*

Une augmentation réversible des concentrations sériques de lithium et une toxicité ont été rapportées au cours de l'administration concomitante de lithium avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris le valsartan. Si cette association s'avère nécessaire, il est recommandé de surveiller attentivement les taux sériques de lithium. Si un diurétique est également utilisé, le risque de toxicité du lithium peut sans doute augmenter davantage.

### *Diurétiques d'épargne potassique, suppléments de potassium, substituts de sel contenant du potassium et autres substances qui peuvent augmenter les taux de potassium*

Si un médicament qui affecte les taux de potassium est considéré comme nécessaire en combinaison avec le valsartan, un monitoring des taux plasmatiques de potassium est conseillé.

### Prudence requise lors d'utilisation concomitante

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

Lorsque les antagonistes de l'angiotensine II sont administrés simultanément avec des AINS, une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire. En outre, l'utilisation concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS peut augmenter le risque de détérioration de la fonction rénale et une augmentation du taux de potassium sérique. Il est dès lors conseillé de contrôler la fonction rénale en début de traitement et de recommander au patient de s'hydrater correctement.

### *Transporteurs*

Des données in vitro montrent que le valsartan est un substrat du transporteur de capture hépatique OATP1B1/OATP1B3 et du transporteur d'efflux hépatique MRP2. La signification clinique de cette observation n'est pas connue. L'administration concomitante d'inhibiteurs du transporteur de capture (par ex. la rifampine, la ciclosporine) ou d'efflux (par ex. le ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique au valsartan. Faites attention lorsque vous initiez ou terminez un traitement concomitant avec ces médicaments.

### *Autres*

Dans les études d'interaction avec le valsartan, aucune interaction cliniquement significative n'a été trouvée avec le valsartan ou l'un des médicaments suivants : cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide.

### Population pédiatrique

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

## **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

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

Les données épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité après exposition à des inhibiteurs de l'ECA pendant le premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes ; cependant, on ne peut exclure une faible augmentation du risque. Alors qu'il n'existe aucune donnée épidémiologique contrôlée sur le risque que comportent les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), des risques semblables peuvent exister pour cette classe de médicaments. À moins qu'un traitement par ARAII ne soit considéré comme indispensable, les patientes qui prévoient une grossesse devraient recevoir d'autres traitements antihypertenseurs présentant un profil de sécurité établi dans la grossesse. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, le traitement par ARA II devrait être immédiatement interrompu et, le cas échéant, un traitement alternatif instauré.

On sait qu'une exposition à un traitement par ARAII pendant les second et troisième trimestres de la grossesse induit une fœtotoxicité chez l'homme (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) ; voir également rubrique 5.3 « Données de sécurité préclinique ».

Si une exposition à des ARAII s'est produite à partir du second trimestre de la grossesse, un contrôle échographique de la fonction rénale et du crâne est recommandé.

Les nourrissons dont les mères ont pris des ARAII doivent être étroitement surveillés sur le plan de l'hypotension (voir également rubriques 4.3 et 4.4).

#### Allaitement

Étant donné le manque d'informations disponibles à propos de l'utilisation de valsartan durant l'allaitement, Valsartan Sandoz n'est pas recommandé et il est préférable d'opter pour des traitements alternatifs dont les profils de sécurité durant l'allaitement sont mieux établis, en particulier lors de l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

#### Fécondité

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

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules n'ont pas été étudiés. Il faut tenir compte du risque occasionnel de vertiges ou de fatigue lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

### **4.8 Effets indésirables**

Dans les études cliniques contrôlées menées chez des patients adultes hypertendus, l'incidence globale des réactions indésirables a été comparable à celle observée avec le placebo, et elle est conforme à la pharmacologie du valsartan. L'incidence des réactions indésirables n'a pas semblé être en rapport avec la dose ou la durée du traitement et elle n'a pas non plus présenté d'association avec le sexe, l'âge ou la race.

Les réactions indésirables rapportées dans les études cliniques, lors de l'expérience post-commercialisation et les résultats de laboratoire, sont reprises ci-dessous en fonction de leur classe de système d'organes.

Les réactions indésirables sont classées par ordre de fréquence, en commençant par les plus fréquentes et en utilisant la convention suivante : très fréquentes ( $\geq 1/10$ ) ; fréquentes ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquentes ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) ; rares ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ) ; très rares ( $<$

1/10000), y compris les rapports isolés. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Pour toutes les réactions indésirables rapportées lors de l'expérience post-commercialisation et les résultats de laboratoire, il n'est pas possible d'appliquer une fréquence de réactions indésirables, et elles sont dès lors mentionnées avec une fréquence « indéterminée ».

- Hypertension

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Fréquence indéterminée	Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, neutropénie, thrombocytopénie
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité, y compris maladie sérique
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Fréquence indéterminée	Augmentation du potassium sérique, hyponatrémie
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Peu fréquent	Vertige
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquence indéterminée	Vasculite
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Peu fréquent	Toux
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Peu fréquent	Douleur abdominale
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Fréquence indéterminée	Augmentation des valeurs fonctionnelles hépatiques, notamment augmentation de la bilirubine sérique
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Fréquence indéterminée	Angioœdème, dermatite bulleuse, éruption cutanée, prurit
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Fréquence indéterminée	Myalgie
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Fréquence indéterminée	Insuffisance et atteinte rénale, augmentation de la créatinine sérique
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Peu fréquent	Fatigue

Population pédiatrique

Hypertension

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

Une analyse combinée portant sur 560 patients pédiatriques hypertendus (âgés entre 6 et 17 ans) et ayant reçu du valsartan en monothérapie [n = 483] ou en association avec un traitement antihypertenseur [n = 77] a été réalisée. Sur ces 560 patients, 85 (15,2 %) présentaient une MRC (DFG initial < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Dans l'ensemble, 45 (8,0 %) des patients ont quitté l'étude à laquelle ils participaient en raison d'événements indésirables. Dans l'ensemble, 111 (19,8 %) des patients ont développé un effet indésirable (EI) ; les céphalées (5,4 %), les sensations vertigineuses (2,3 %) et les hyperkaliémies (2,3 %) ayant été les effets indésirables les plus fréquents. Chez les patients présentant une MRC, les effets indésirables les plus fréquents comprenaient les hyperkaliémies (12,9 %), les céphalées (7,1 %), les augmentations de la créatinine sanguine (5,9 %) et les hypotensions (4,7 %). Chez les patients ne présentant pas de MRC, les effets indésirables les plus fréquents comprenaient les céphalées (5,1 %) et les sensations vertigineuses (2,7 %). Les effets indésirables ont été observés plus fréquemment chez les patients recevant du valsartan en association avec d'autres médicaments antihypertenseurs plutôt que du valsartan en monothérapie.

L'évaluation du développement et de la fonction neurocognitive chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 16 ans n'a révélé aucun effet cliniquement significatif après un traitement par valsartan pendant une année.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, chez 90 enfants âgés de 1 à 6 ans, suivie d'une année d'extension en ouvert, deux décès et des cas isolés d'élévation marquée des transaminases hépatiques ont été observés. Ces cas sont survenus dans une population présentant des comorbidités significatives. Un lien de causalité avec valsartan n'a pas été établi. Dans une seconde étude ayant randomisée 75 enfants âgés de 1 à 6 ans, aucune élévation significative des transaminases hépatiques ou de décès ne sont survenus lors du traitement par valsartan.

L'hyperkaliémie était plus fréquemment observée chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans présentant une maladie rénale chronique sous-jacente.

Le profil de sécurité observé dans les études cliniques contrôlées chez des patients adultes en postinfarctus et/ou avec insuffisance cardiaque est différent du profil de sécurité global observé chez les patients hypertendus. Cela peut être lié à la maladie sous-jacente du patient. Le tableau ci-dessous énumère les EI qui se sont manifestés chez les patients adultes ayant eu un infarctus du myocarde et/ou présentant une insuffisance cardiaque :

- Postinfarctus et/ou insuffisance cardiaque (étudiés seulement chez les patients adultes)

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité, y compris maladie sérique
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Peu fréquent	Hyperkaliémie
Fréquence indéterminée	Augmentation du potassium sérique, hyponatrémie
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent	Étourdissement, vertige orthostatique
Peu fréquent	Syncope, céphalée
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Peu fréquent	Vertige

<b>Affections cardiaques</b>	
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent	Hypotension, hypotension orthostatique
Fréquence indéterminée	Vasculite
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Peu fréquent	Toux
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Peu fréquent	Nausée, diarrhée
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Fréquence indéterminée	Augmentation des valeurs fonctionnelles hépatiques
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Peu fréquent	Angioœdème
Fréquence indéterminée	Dermatite bulleuse, éruption cutanée, prurit
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Fréquence indéterminée	Myalgie
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Fréquent	Insuffisance et atteinte rénale
Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë, augmentation de la créatinine sérique
Fréquence indéterminée	Augmentation de l'azote uréique sanguin
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Peu fréquent	Asthénie, fatigue

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte postale 97, B-1000 BRUXELLES Madou, Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

## 4.9 Surdosage

### Symptômes

Un surdosage de valsartan peut entraîner une forte hypotension pouvant induire une modification de l'état de conscience, un collapsus cardio-vasculaire et/ou un choc.

### Traitement

Les mesures thérapeutiques dépendent du moment de l'ingestion et du type et de la sévérité des symptômes ; le plus important est de stabiliser l'état circulatoire. S'il se produit une hypotension, le patient doit être placé en décubitus dorsal et il faut corriger le volume sanguin. Le valsartan est peu susceptible d'être éliminé par l'hémodialyse.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Le valsartan est un antagoniste sélectif puissant des récepteurs de l'angiotensine II (Ang II), actif par voie orale. Il agit de manière sélective sur le sous-type des récepteurs AT<sub>1</sub> responsable des effets connus de l'angiotensine II. Les taux plasmatiques augmentés d'Ang II après blocage du récepteur AT<sub>1</sub> par le valsartan peuvent stimuler le récepteur AT<sub>2</sub> non bloqué, ce qui semble contrebalancer l'effet du récepteur AT<sub>1</sub>. Le valsartan ne démontre aucune activité agoniste partielle au niveau du récepteur AT<sub>1</sub> et il possède une affinité beaucoup (environ 20000 fois) plus forte pour le récepteur AT<sub>1</sub> que pour le récepteur AT<sub>2</sub>. Le valsartan n'est pas connu pour se lier à d'autres récepteurs hormonaux ou canaux ioniques connus comme étant importants dans la régulation cardiovasculaire, et il ne les bloque pas. Le valsartan n'inhibe pas l'ECA (également appelée kinase II), qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II et dégrade la bradykinine. Comme il n'y a pas d'effet sur l'ECA ni aucune potentialisation de la bradykinine ou de la substance P, les antagonistes de l'angiotensine II sont peu susceptibles d'être associés à de la toux. Dans les études cliniques comparant le valsartan à un IEC, l'incidence d'une toux sèche était significativement plus faible ( $P < 0,05$ ) chez les patients traités par valsartan que chez ceux traités par un IEC (2,6 % par rapport à 7,9 %, respectivement). Lors d'une étude clinique portant sur des patients ayant des antécédents de toux sèche pendant un traitement par IEC, 19,5 % des patients qui recevaient du valsartan et 19,0 % de ceux qui recevaient un diurétique thiazidique ont manifesté de la toux, contre 68,5 % des patients traités par un IEC ( $P < 0,05$ ).

#### Hypertension (seulement 80 mg, 160 mg et 320 mg)

L'administration de valsartan à des patients hypertendus diminue la pression artérielle sans toutefois influencer la fréquence cardiaque.

Chez la plupart des patients, l'effet antihypertenseur se manifeste dans les 2 heures après administration d'une dose orale unique, la réduction maximale de la pression artérielle étant obtenue dans les 4 à 6 heures. L'effet antihypertenseur persiste pendant 24 heures suivant la prise. Lors de l'administration répétée, l'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines, et l'effet maximum est atteint en 4 semaines et se maintient lors du traitement à long terme. L'association de valsartan et d'hydrochlorothiazide permet d'obtenir une réduction supplémentaire significative de la pression artérielle.

L'interruption subite du traitement avec valsartan n'a pas été associée à un rebond de l'hypertension ou à d'autres événements cliniques indésirables.

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

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

diabétiques de type 2. A 30 semaines, le pourcentage de variation de l'EUA était significativement réduit de 36 % par rapport à l'inclusion sous valsartan 160 mg (IC à 95 % : 22 à 47 %), et de 44 % sous valsartan 320 mg (IC à 95 % : 31 à 54 %). Il a été conclu que 160 à 320 mg de valsartan entraînaient des réductions cliniquement pertinentes de l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2.

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

L'étude VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) était une étude multinationale en double aveugle, randomisée et contrôlée, portant sur 14703 patients présentant un infarctus du myocarde aigu et des signes, des symptômes ou une preuve radiologique d'insuffisance cardiaque congestive et/ou des indices de dysfonction systolique ventriculaire gauche (se manifestant par une fraction d'éjection  $\leq 40$  % lors d'une ventriculographie radio-isotopique ou  $\leq 35$  % lors d'une échocardiographie ou d'une angiographie ventriculaire de contraste). Les patients étaient randomisés dans les 12 heures à 10 jours après l'apparition des symptômes d'infarctus du myocarde au valsartan, au captopril ou à la combinaison des deux. La durée moyenne du traitement était de 2 ans. Le critère d'évaluation principal était la mortalité de toutes causes.

Le valsartan était aussi efficace que le captopril dans sa capacité à réduire la mortalité, toutes causes confondues, après un infarctus du myocarde. Les taux de mortalité, toutes causes confondues, étaient similaires dans les groupes valsartan (19,9 %), captopril (19,5 %) et valsartan + captopril (19,3 %). La combinaison du valsartan au captopril n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire par rapport au captopril seul. Il n'y a pas eu de différence entre le valsartan et le captopril en ce qui concerne la mortalité de toute cause sur la base de l'âge, du sexe, de la race, des traitements initiaux ou de la maladie sous-jacente. Le valsartan a également été efficace pour allonger le délai jusqu'au décès cardiovasculaire et pour réduire la mortalité cardiovasculaire, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, les infarctus du myocarde récidivants, les arrêts cardiaques réanimés et les accidents vasculaires cérébraux non fatals (critère d'évaluation secondaire composite).

Le profil de sécurité du valsartan a été conforme à l'évolution clinique des patients traités en postinfarctus. En ce qui concerne la fonction rénale, on a observé un doublement de la créatinine sérique chez 4,2 % des patients traités par valsartan, 4,8 % de ceux traités par valsartan+captopril et 3,4 % des patients traités par captopril. Des arrêts de traitement dus à divers types de dysfonction rénale se sont produits chez 1,1 % des patients traités par valsartan, 1,3 % des patients traités par valsartan+captopril et 0,8 % des patients traités par captopril. Une évaluation de la fonction rénale devrait être intégrée dans l'évaluation des patients en postinfarctus du myocarde.

Aucune différence n'a été observée dans la mortalité toutes causes confondues, la mortalité ou la morbidité cardiovasculaire pendant l'administration concomitante de bêtabloquants et de valsartan + captopril, de valsartan seul ou de captopril seul. Quel qu'ait été le traitement, la mortalité a été plus faible dans le groupe des patients traités avec un bêtabloquant, ce qui semble indiquer que le bénéfice connu des bêtabloquants dans cette population a été conservé dans cette étude.

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

Val-HeFT était une étude clinique multinationale, randomisée, contrôlée, comparant le valsartan à un placebo sur le plan de la morbidité et de la mortalité chez 5010 patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe II (62 %), III (36 %) et IV (2 %) de la NYHA, recevant un traitement habituel, avec une FEVG  $< 40$  % et un diamètre diastolique interne du ventricule gauche (DDIVG)  $> 2,9$  cm/m<sup>2</sup>. Le traitement initial consistait en IEC (93 %), diurétiques (86 %), digoxine (67 %) et bêtabloquants (36 %). La durée moyenne du suivi était de près de deux ans. La dose journalière moyenne de valsartan dans l'étude Val-HeFT était de 254 mg. L'étude avait deux critères d'évaluation principaux : la mortalité de toute cause (délai jusqu'au

décès) et un critère composite constitué de la mortalité et de la morbidité due à l'insuffisance cardiaque (délai jusqu'au premier événement morbide), défini comme le décès, la mort subite avec réanimation, l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou l'administration d'inotropes ou de vasodilatateurs intraveineux pendant quatre heures ou plus sans hospitalisation.

La mortalité de toute cause a été similaire ( $p = \text{NS}$ ) dans le groupe valsartan (19,7 %) et dans le groupe placebo (19,4 %). Le bénéfice primaire a été une réduction de 27,5 % (IC à 95 % : de 17 à 37 %) du risque pour le délai jusqu'à la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque (13,9 % contre 18,5 %). Des résultats apparemment en faveur du placebo (le critère composite associant mortalité et morbidité a été de 21,9 % dans le groupe placebo contre 25,4 % dans le groupe valsartan) ont été observés pour les patients recevant la combinaison triple d'un IEC, d'un bêtabloquant et de valsartan.

Les bénéfices sur le plan de la morbidité ont été les plus marqués dans un sous-groupe de patients ne recevant pas d'IEC ( $n = 366$ ). Dans ce sous-groupe, la mortalité de toute cause a été significativement réduite de 33 % (IC à 95 % : de -6 % à 58 %) avec le valsartan par rapport au placebo (17,3 % avec le valsartan contre 27,1 % avec le placebo) et le critère composite associant mortalité et risque de morbidité a été significativement réduit de 44 % (24,9 % avec le valsartan contre 42,5 % avec le placebo).

La mortalité de toute cause a été similaire ( $p = \text{NS}$ ) dans le groupe valsartan (21,8 %) et dans le groupe placebo (22,5 %) parmi les patients recevant un IEC sans bêtabloquant. Le critère composite associant mortalité et risque de morbidité a été significativement réduit de 18,3 % (IC à 95 % : de 8 % à 28 %) avec le valsartan par rapport au placebo (31,0 % contre 36,3 %). Dans l'ensemble de la population de l'étude Val-HeFT, on a observé, chez les patients traités par valsartan, une amélioration de la classe NYHA ainsi que des signes et symptômes de l'insuffisance cardiaque, notamment de la dyspnée, de la fatigue, des œdèmes et des râles, par rapport aux patients recevant le placebo. Les patients traités par valsartan avaient une meilleure qualité de vie que ceux traités par placebo, comme l'a démontré la modification du score Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life du début à la fin de l'étude. La fraction d'éjection était significativement augmentée chez les patients recevant du valsartan et le DDIVG était significativement réduit entre le début et la fin de l'étude, comparativement au placebo.

### Population pédiatrique

#### Hypertension

L'effet antihypertenseur du valsartan a été évalué dans quatre études cliniques randomisées, en double aveugle et une étude en ouvert, chez 711 patients pédiatriques âgés de 6 à moins de 18 ans et 165 patients âgés de 1 à 6 ans. Les troubles urinaires et rénaux ainsi que l'obésité étaient les pathologies sous-jacentes les plus fréquentes, pouvant contribuer à l'hypertension des enfants inclus dans ces études.

#### Expérience clinique chez les enfants âgés de 6 ans ou plus

Dans une étude clinique menée chez 261 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les patients de poids  $< 35$  kg ont reçu 10, 40 et 80 mg de valsartan comprimés une fois par jour (dose faible, intermédiaire et élevée) et les patients de poids  $\geq 35$  kg ont reçu 20, 80 et 160 mg de valsartan comprimés une fois par jour (dose faible, intermédiaire et élevée). A la fin des 2 semaines, le valsartan a diminué la pression artérielle diastolique et systolique de façon dose dépendante. Globalement, les trois doses de valsartan (faible, intermédiaire et élevée) ont diminué significativement la pression artérielle systolique respectivement de 8, 10, 12 mm Hg par rapport à l'état initial. Les patients ont été re-randomisés soit pour continuer à recevoir la même dose de valsartan, soit pour recevoir le placebo. Chez les patients qui continuaient à recevoir la dose intermédiaire et élevée de valsartan, la pression artérielle systolique au creux de l'effet a été diminuée de -4 et -7 mm Hg par rapport à celle des patients

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

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

Dans le cadre d'une troisième étude clinique menée en ouvert auprès de 150 patients pédiatriques hypertendus, âgés entre 6 et 17 ans, les patients éligibles (PA systolique  $\geq 95^{\text{e}}$  percentile pour l'âge, le sexe et la taille) ont reçu du valsartan pendant 18 mois pour évaluer la sécurité et la tolérabilité. Sur les 150 patients participant à cette étude, 41 patients ont également reçu un traitement hypertenseur en concomitance. Les doses initiales et d'entretien ont été attribuées aux patients en fonction de leur poids. Les patients pesant plus de 18 kg et moins de 35 kg ont reçu une dose de 40 mg, les patients pesant entre 35 kg et moins de 80 kg ont reçu une dose de 80 mg et les patients pesant entre 80 kg et moins de 160 kg ont reçu une dose de 160 mg ; ces doses ont été respectivement titrées à raison de 80 mg, 160 mg et 320 mg après une semaine. La moitié des patients recrutés (50,0 %, n = 75) présentaient une MRC ; 29,3 % (44) des patients avaient une MRC de stade 2 (DFG entre 60 et 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou une MRC de stade 3 (DFG entre 30 et 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Les réductions moyennes de la pression artérielle systolique ont été de 14,9 mmHg chez tous les patients (valeur initiale : 133,5 mmHg), de 18,4 mmHg chez les patients présentant une MRC (valeur initiale : 131,9 mmHg) et de 11,5 mmHg chez les patients ne présentant pas de MRC (valeur initiale : 135,1 mmHg). Le pourcentage de patients parvenus à un contrôle global de la PA (PA systolique et diastolique  $< 95^{\text{e}}$  percentile) était légèrement supérieur au sein du groupe présentant une MRC (79,5 %), par rapport au groupe ne présentant pas de MRC (72,2 %).

#### Expérience clinique chez les enfants âgés de moins de 6 ans

Deux études cliniques ont été menées respectivement chez 90 et 75 patients âgés de 1 à 6 ans. Aucun enfant âgé de moins de 1 an n'a été inclus dans ces études. Dans la première étude, l'efficacité du valsartan a été confirmée par rapport au placebo mais une dose-réponse n'a pu être démontrée. Dans la deuxième étude, des doses plus élevées de valsartan ont été associées à des diminutions plus importantes de la PA mais la dose-réponse n'a pas atteint la signification statistique et la différence entre les traitements par rapport au placebo était non significative. En raison de ces résultats, le valsartan n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge (voir rubrique 4.8).

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

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

Deux grands essais contrôlés randomisés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in

combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ont étudié l'utilisation d'une association d'un IEC et d'un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine II.

L'étude ONTARGET a été conduite chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, ou de diabète de type 2 accompagné de signes d'atteinte d'organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été conduite chez des patients atteints de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique.

Ces études n'ont pas montré d'effet bénéfique significatif sur les issues rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, par contre on a observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, de lésion rénale aiguë et/ou d'hypotension par comparaison avec la monothérapie. En raison de leurs propriétés pharmacodynamiques similaires, ces résultats s'appliquent aussi à d'autres IEC et bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II.

Les IEC et bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent donc pas être utilisés en concomitance chez des patients atteints d'une néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) était conçue pour évaluer le bénéfice de l'addition d'aliskiren à un traitement conventionnel comprenant un IEC ou un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine II chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie rénale chronique, d'une maladie cardiovasculaire, ou des deux. L'étude a été terminée prématurément à cause d'une augmentation du risque d'issues défavorables. Les décès cardiovasculaires et les accidents vasculaires cérébraux ont tous deux été numériquement plus fréquents dans le groupe recevant de l'aliskiren que dans le groupe recevant le placebo, et les événements indésirables ainsi que les événements indésirables graves d'intérêt (hyperkaliémie, hypotension et dysfonction rénale) ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe recevant de l'aliskiren que dans le groupe recevant le placebo.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption :

Après administration orale de valsartan seul, les pics de concentration plasmatique de valsartan sont atteints après 2 à 4 heures 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. Les concentrations sanguines de valsartan (mesurées par l'AUC) et les pics plasmatiques ( $C_{max}$ ) diminuent respectivement d'environ 40 % et 50 % si le valsartan est administré au cours d'un repas, mais les taux plasmatiques sont similaires 8 heures après la prise, que le patient ait été à jeun ou non. Cette réduction de l'AUC ne s'accompagne cependant pas d'une réduction cliniquement significative de l'effet thérapeutique, et le valsartan peut dès lors 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 à l'albumine sérique.

### Biotransformation :

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

### Elimination :

Le valsartan présente une cinétique de décroissance multiexponentielle ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h et  $t_{1/2\beta}$  d'environ 9 heures). Le valsartan est principalement éliminé par excrétion biliaire dans les fèces (environ 83 % de la dose) et rénale dans l'urine (environ 13 % de la dose), principalement sous forme inchangée (matière active). 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.

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque (seulement 40 mg, 80 mg et 160 mg)  
Chez les patients insuffisants cardiaques, le délai moyen jusqu'à la concentration pic et la demi-vie d'élimination du valsartan sont similaires à ceux observés chez des volontaires sains. Les valeurs de l'ASC et  $C_{\max}$  du valsartan sont pratiquement proportionnelles à l'augmentation de la dose pour tous les dosages cliniques (40 à 160 mg deux fois par jour). Le facteur d'accumulation moyen est d'environ 1,7. La clairance apparente du valsartan après administration orale est d'environ 4,5 l/h. L'âge n'influence pas la clairance apparente chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

#### Populations spéciales

##### Patients âgées

Une exposition systémique au valsartan légèrement plus élevée a été observée chez certaines patients âgées par rapport à des sujets jeunes. La signification clinique de cette variation n'a toutefois pas été confirmée.

##### Altération de la fonction rénale

Comme escompté pour un composé dont la clairance rénale représente seulement 30 % de la clairance plasmatique totale, aucune corrélation n'a été observée entre la fonction rénale et l'exposition systémique au valsartan. Un ajustement de la dose n'est dès lors pas nécessaire chez les patients souffrant d'une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine  $> 10$  ml/min). On n'a actuellement pas d'expérience de la sécurité d'utilisation chez les patients présentant une clairance de la créatinine  $< 10$  ml/min ni chez les patients soumis à dialyse ; dès lors, le valsartan doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

##### Insuffisance hépatique

Environ 70 % de la dose absorbée sont éliminés dans la bile, essentiellement sous forme inchangée. Le valsartan ne subit aucune biotransformation notable. Un doublement de l'exposition (AUC) a été observé chez des patients présentant une atteinte hépatique légère à modérée par rapport à des sujets sains. Cependant, aucune corrélation n'a été observée entre la concentration plasmatique de valsartan et le degré de dysfonction hépatique. Le valsartan n'a pas été étudié chez des patients présentant une dysfonction hépatique sévère (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

##### Population pédiatrique

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

##### Insuffisance rénale

L'utilisation chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine  $< 30$  ml/min et chez les patients pédiatriques sous dialyse n'a pas été étudiée. Par conséquent, le valsartan n'est pas recommandé chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine  $> 30$  ml/min. La fonction rénale

et la kaliémie devront être étroitement surveillées (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### 5.3 Données de sécurité préclinique

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

Chez le rat, des doses toxiques pour la mère (600 mg/kg/jour) administrées pendant les derniers jours de la gestation et la lactation se sont traduites par une survie plus courte, un gain de poids plus faible et un retard de développement (décollement du pavillon de l'oreille et ouverture du canal auditif) chez les descendants (voir rubrique 4.6). Ces doses administrées à des rats (600 mg/kg/jour) représentent environ 18 fois la dose humaine maximale recommandée sur une base mg/m<sup>2</sup> (les calculs partent du principe d'une dose orale de 320 mg/jour et d'un patient pesant 60 kg).

Dans les études de sécurité non cliniques, des doses élevées de valsartan (200 à 600 mg/kg de poids corporel) ont provoqué chez le rat une réduction des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) et ont induit des signes de modifications de l'hémodynamique rénale (légère augmentation de l'urée plasmatique, ainsi qu'hyperplasie des tubules rénaux et basophilie chez les mâles). Ces doses administrées à des rats (200 et 600 mg/kg/jour) représentent environ 6 et 18 fois la dose humaine maximale recommandée sur une base mg/m<sup>2</sup> (les calculs partent du principe d'une dose orale de 320 mg/jour et d'un patient pesant 60 kg).

Chez les singes marmousets, à des doses similaires, les modifications ont été similaires, mais plus sévères, en particulier au niveau du rein où les modifications ont évolué en une néphropathie avec augmentation de l'urée et de la créatinine.

Une hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires du rein a également été observée chez les deux espèces. Toutes les modifications ont été considérées comme dues à l'action pharmacologique du valsartan qui induit une hypotension prolongée, en particulier chez les marmousets. L'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales ne semble pas avoir de signification avec les doses thérapeutiques de valsartan chez l'homme.

#### Population pédiatrique

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

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:

Cellulose microcristalline

Crospovidone  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

Pelliculage:

[80 mg :]

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol 8000  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Oxyde de fer jaune (E172)

[160 mg :]

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol 8000  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer noir (E172)

[320 mg :]

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol 8000  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer noir (E172)

## 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

## 6.3 Durée de conservation

3 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

Valsartan Sandoz comprimés pelliculés à 80 mg/160 mg :

Plaquettes en PVC/PVDC

Plaquettes en PVC/PE/PVDC

Plaquettes en PA/AL/PVC

Toutes les plaquettes sont recouvertes au dos d'une feuille d'aluminium avec vernis de scellage à chaud (Vinyl/Acryl).

Présentations : boîte contenant 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 ou 280 comprimés pelliculés.

Valsartan Sandoz 320 mg comprimés pelliculés

Plaquettes en PVC/PVDC.

Plaquettes en PA/AL/PVC

Toutes les plaquettes sont recouvertes au dos d'une feuille d'aluminium avec vernis de scellage à chaud (Vinyl/Acryl).

Présentations : boîte contenant 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 ou 280 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sandoz nv/sa  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

## 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Valsartan Sandoz (80 mg – plaquette en PVC/PVDC): BE375313

Valsartan Sandoz (160 mg – plaquette en PVC/PVDC): BE375347

Valsartan Sandoz (320 mg – plaquette en PVC/PVDC): BE375365

Valsartan Sandoz (80 mg – plaquette en PVC/PE/PVDC): BE375295

Valsartan Sandoz (160 mg – plaquette en PVC/PE/PVDC): BE375322

Valsartan Sandoz (80 mg – plaquette en PA/AL/PVC): BE375304

Valsartan Sandoz (160 mg – plaquette en PA/AL/PVC): BE375331

Valsartan Sandoz (320 mg – plaquette en PA/AL/PVC): BE375356

## 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28 avril 2010

Date de dernier renouvellement : 28 septembre 2016

## 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

04/2022

Date d'approbation du texte : 03/2023