RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TAREG® 40 mg comprimés pelliculés. Boîte de 28

TAREG® 80 mg comprimés pelliculés. Boîte de 28

TAREG® 160 mg comprimés pelliculés. Boîte de 28

2. COMPOSITION

- TAREG® 40 mg comprimés pelliculés :

Noyau :

Principe actif

- Valsartan…… 40.00 mg

Liste des excipients

- Cellulose microcristalline
- Crospovidone
- Stéarate de magnésium[1]
- Silice colloïdale anhydre

Pelliculage :

- Pelliculage à sec, prémélange Jaune[2]
- Eau purifiée[3]

[1] *Origine végétale*

[2] *Le prémélange d'enrobage est un produit disponible dans le commerce*

[3] *Eliminée au cours du processus*

Composition du pré-mélange d'enrobage à sec, jaune :

- Hypromellose
- Dioxyde de titane
- Macrogol 8000
- Oxyde de fer jaune
- Oxyde de fer rouge
- Oxyde de fer noir

[1] Les quantités individuelles des prémélanges d'enrobage sont arrondies à quatre décimales. Des adaptations mineures dans la composition quantitative peuvent être nécessaires pour correspondre la couleur exacte et l'ombre de la couleur référence définie.

- TAREG® 80 mg comprimés pelliculés :

Noyau :

Principe actif

- Valsartan…… 80.00 mg

Liste des excipients

- Cellulose microcristalline
- Crospovidone
- Stéarate de magnésium[1]
- Silice colloïdale anhydre

Pelliculage :

- Pelliculage à sec, prémélange rouge pale[2]
- Eau purifiée[3]

[1] Origine végétale

[2]Le prémélange d'enrobage est un produit disponible dans le commerce

[3] Eliminée au cours du processus

Composition du prémélange d'enrobage à sec, rouge pale :

- Hypromellose
- Dioxyde de titane
- Macrogol 8000
- Oxyde de fer jaune (E 172, CI 77492)[2]
- Oxyde de fer rouge (E 172, CI 77491)[2]

[1] Les quantités individuelles des prémélanges d'enrobage sont arrondies à quatre décimales. Des adaptations mineures dans la composition quantitative peuvent être nécessaires pour correspondre la couleur exacte et l'ombre de la couleur référence définie.

- **TAREG®160 mg comprimés pelliculés :**

Noyau :

Principe actif

- Valsartan…… 160.00 mg

Liste des excipients

- Cellulose microcristalline

- Crospovidone
- Stéarate de magnésium[1]
- Silice colloïdale anhydre

Pelliculage :

- Pelliculage à sec, prémélange marron clair[2]
- Eau purifiée[3]

[1] Origine végétale

[2]Le prémélange d'enrobage est un produit disponible dans le commerce

[3] Eliminée au cours du processus

Composition du prémélange d'enrobage à sec, marron clair :

- Hypromellose
- Dioxyde de titane
- Macrogol 8000
- Oxyde de fer jaune (E 172, CI 77492)[2]
- Oxyde de fer rouge (E 172, CI 77491)[2]
- Oxyde de fer noir (E 172, CI 77499)[2]

[1] Les quantités individuelles des prémélanges d'enrobage sont arrondies à quatre décimales. Des adaptations mineures dans la composition quantitative peuvent être nécessaires pour correspondre la couleur exacte et l'ombre de la couleur référence définie.

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

TAREG® 40 mg

Comprimés pelliculés à 40 mg de valsartan sous plaquette thermoformées en PVC /PVDC. Boîte de 28.

Comprimé pelliculé ovale, jaune, légèrement convexe, sécable au moyen d'un sillon de sécabilité sur un côté. Impression du sigle DO sur un côté et NVR sur l'autre.

TAREG® 80mg

Comprimés pelliculés à 80 mg de valsartan. Sous plaquette thermoformées en PVC /PVDC. Boîte de 28

Comprimé pelliculé rond, rouge pâle, légèrement convexe avec un sillon de sécabilité sur un côté. Impression du sigle D/V sur un côté et NVR sur l'autre. Le sillon de sécabilité sert à diviser le comprimé pour l'avaler plus facilement et non à le diviser en doses égales.

TAREG® 160mg

Comprimés pelliculés à 160 mg de valsartan. Sous plaquette thermoformées en PVC /PVDC. Boîte de 28

Comprimé pelliculé ovale, gris-orange, convexe avec un sillon de sécabilité sur un côté. Impression du sigle DX/DX sur un côté et NVR sur l'autre. Le sillon de sécabilité sert à diviser le comprimé pour l'avaler plus facilement et non à le diviser en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle essentielle

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle légère à modérée chez l'adulte ainsi que chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 18 ans.

Insuffisance cardiaque

Insuffisance cardiaque légère à modérée (NYHA II et III) chez l'adulte, normalement en association avec un diurétique et un digitalique, lorsqu'un traitement par inhibiteur de l'ECA n'est pas approprié à cause d'effets indésirables spécifiques aux inhibiteurs de l'ECA (toux) ou chez les patients présentant une intolérance aux bêtabloquants comme traitement d'appoint aux inhibiteurs de l'ECA lorsque des antagonistes du récepteur des minéralocorticoïdes ne peuvent pas être utilisés. Les effets indésirables d'un traitement par inhibiteurs de l'ECA qui apparaissent suite à l'action générale sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (p. ex. insuffisance rénale progressive, hyperkaliémie) ne représentent pas une indication pour un traitement par Tareg.

Statut après un infarctus aigu du myocarde

Traitement prophylactique à long terme chez le patient adulte stabilisé après un infarctus du myocarde lié à un dysfonctionnement ventriculaire gauche avec une fraction d'éjection ≤ 40%.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie usuelle

Hypertension artérielle essentielle

La posologie recommandée de Tareg est de 80 mg ou 160 mg 1 × par jour, quels que soient l'origine ethnique, l'âge ou le sexe du patient.

Un effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines, l'effet antihypertenseur maximal étant atteint 4 semaines après le début du traitement. Si la baisse de la tension artérielle n'est pas suffisante, la dose quotidienne peut être augmentée à 160 mg par jour sous forme de comprimé pelliculé ou un diurétique peut être administré en plus.
Tareg peut être administré en association avec d'autres antihypertenseurs.

Insuffisance cardiaque
La posologie initiale recommandée est de 40 mg de valsartan 2 × par jour sous forme de comprimé pelliculé. En fonction de la tolérance, la dose sera augmentée par paliers à 80 mg de valsartan 2 × par jour, puis à 160 mg de valsartan 2 × par jour sous forme de comprimé pelliculé. Lors de l'administration simultanée d'un diurétique, une diminution de la dose du diurétique doit être envisagée. La dose quotidienne maximale de valsartan dans les études cliniques a été de 320 mg (2 × 160 mg).
Un contrôle permanent de la fonction rénale est nécessaire lors de la surveillance des patients insuffisants cardiaques.

Statut après un infarctus aigu du myocarde
Le traitement par Tareg peut commencer dès 12 heures après un infarctus aigu du myocarde. Après une dose initiale de 20 mg 2 × par jour, la dose sera augmentée par paliers, généralement en l'espace de quelques semaines, à 40 mg 2 × par jour, puis à 80 mg 2 × par jour et 160 mg 2 × par jour sous forme de comprimé pelliculé. La dose initiale est possible grâce au comprimé pelliculé sécable de 40 mg.
La posologie cible maximale est de 160 mg 2 × par jour. On recommande généralement, pour autant que la tolérance individuelle le permette durant l'augmentation de la dose, que les patients atteignent une posologie de 80 mg 2 × par jour 2 semaines après le début du traitement et la posologie cible maximale au bout de 3 mois.
Une réduction de la posologie sera envisagée en cas d'apparition d'une hypotension symptomatique ou d'une insuffisance rénale.
Tareg peut être administré conjointement à d'autres produits utilisés après un infarctus aigu du myocarde, comme par exemple les thrombolytiques, l'acide acétylsalicylique, les bêta-bloquants ou les statines.
La surveillance des patients à la suite d'un infarctus aigu du myocarde doit toujours inclure un contrôle de la fonction rénale.

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, la dose de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg/jour.

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

REMARQUE pour toutes les indications: il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez des patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée.

Enfants et adolescents

Comprimés pelliculés

La dose initiale est d'un comprimé pelliculé de 40 mg une fois par jour chez les enfants de moins de 35 kg et de 80 mg une fois par jour chez les enfants et les adolescents de 35 kg ou plus. La dose doit être ajustée en fonction de la réponse tensionnelle. Les doses maximales testées dans les essais cliniques sont listées dans le tableau ci-dessous. Des doses plus élevées que celles listées ci-dessous n'ont pas été testées et ne sont donc pas recommandées.

Poids corporel	**Doses maximales testées dans les essais cliniques**
≥ 18 kg à < 35 kg	80 mg
≥ 35 kg à < 80 kg	160 mg
≥ 80 kg à ≤ 160 kg	320 mg

Utilisation chez les enfants âgés de moins de 6 ans

Les données disponibles sont mentionnées aux rubriques «Propriétés/Effets» et/ou «Pharmacocinétique». Néanmoins, l'efficacité et la sécurité de Tareg chez les enfants âgés de 1 à 6 ans n'ont pas été établies.

Patients présentant d'autres maladies sous-jacentes

Tareg n'est pas recommandé pour le traitement de l'insuffisance cardiaque ou d'un infarctus du myocarde récent chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant l'efficacité et la sécurité.

Mode d'administration

Comprimés pelliculés : Tareg peut être pris indépendamment des repas. Il doit être pris avec de l'eau.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au valsartan ou à l'un des excipients de Tareg.
- Grossesse et allaitement (voir. « Fertilité, grossesse et Allaitement »).
- Aucune expérience n'est disponible dans l'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 10 ml/min).
- Tareg est contre-indiqué chez les patients présentant un angio-œdème héréditaire ou chez ceux ayant développé un œdème angioneurotique lors d'un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ECA ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.
- Administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), dont Tareg, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et d'aliskirène chez les patients atteints de diabète sucré (de type 1 ou de type 2) ainsi que chez les patients insuffisants rénaux (DFG < 60 ml/min) (voir. rubrique «Interactions médicamenteuse et autres formes d'interactions», sous-section «Double blocage du SRAA»).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Déplétion sodée et/ou volumique

Une hypotension symptomatique peut apparaître dans de rares cas au début du traitement par Tareg chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou volumique importante (p. ex. chez les patients recevant des doses élevées de diurétiques). C'est pourquoi il convient de corriger cette déplétion sodée et/ou volumique avant d'administrer Tareg ou de réduire la posologie du diurétique.

En cas d'hypotension, placer le patient en position couchée et perfuser au besoin du soluté physiologique par voie intraveineuse. Le traitement par Tareg peut être repris dès que la pression artérielle est normalisée.

Sténose de l'artère rénale

Une administration de valsartan de courte durée (4 jours) à 12 patients présentant une hypertension rénovasculaire liée à une sténose unilatérale de l'artère rénale n'a mis en évidence aucune modification hémodynamique significative au niveau du rein ni aucun changement notable de la créatinine sérique ou de l'azote uréique sanguin. D'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone peuvent provoquer une augmentation des taux d'urée sanguine et de créatinine sérique chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale bilatérale ou

unilatérale. C'est pourquoi, par mesure de précaution, une surveillance attentive de ces deux paramètres est recommandée dans de tels cas.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée.
Chez les patients insuffisants rénaux (DFG < 60 ml/min), l'administration concomitante d'ARA, y compris Tareg, ou d'IEC et d'aliskirène est contre-indiquée (voir. rubrique «Interactions médicamenteuse et autres formes d'interactions», sous-section «Double blocage du SRAA»).
Dans l'étude VALIANT, hypotension et troubles de la fonction rénale ont été plus fréquents sous valsartan que sous captopril. Chez les patients après un infarctus du myocarde, un doublement de la créatinine sérique a été observé chez 4.2% des patients traités par valsartan, chez 4.8% des patients traités par l'association du valsartan et du captopril et chez 3.4% des patients traités par captopril.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, la dose de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg/jour.
Le valsartan est essentiellement éliminé sous forme inchangée par voie biliaire. L'élimination du valsartan est plus faible chez les patients présentant une obstruction des voies biliaires (voir. «Propriétés Pharmacocinétiques»). Le valsartan doit donc être administré avec une prudence particulière aux patients présentant une obstruction des voies biliaires.

Insuffisance cardiaque / Statut après un infarctus aigu du myocarde

L'administration de Tareg peut généralement provoquer une baisse de la pression artérielle chez les patients présentant une insuffisance cardiaque ou après un infarctus aigu du myocarde. L'arrêt de Tareg suite à une hypotension symptomatique persistante n'est généralement pas nécessaire pour autant que les recommandations posologiques aient été observées. La prudence est recommandée chez les patients insuffisants cardiaques ou après un infarctus aigu du myocarde, particulièrement au début du traitement (voir. «Posologie et mode d'administration»).
Suite à l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, il faut s'attendre chez les patients prédisposés à des modifications de la fonction rénale. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque grave et dont la fonction rénale est dépendante de l'activité du système

rénine-angiotensine-aldostérone, une oligurie et/ou une azotémie progressive ont été observées lors d'un traitement par un inhibiteur de l'ECA ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, de même que de rares cas de défaillance rénale aiguë et/ou de décès. La surveillance des patients insuffisants cardiaques ou après un infarctus aigu du myocarde aigu doit toujours inclure le contrôle de la fonction rénale.

Insuffisance cardiaque

Chez les patients insuffisants cardiaques, aucun bénéfice clinique n'a pu être prouvé pour la triple association d'un inhibiteur de l'ECA, d'un bêtabloquant et du valsartan. Cette association augmente manifestement le risque d'événements indésirables et n'est donc pas recommandée. Une triple association d'un inhibiteur de l'ECA, d'un antagoniste du récepteur des minéralocorticoïdes et du valsartan n'est pas recommandée non plus.
De telles associations ne doivent être utilisées que sous la surveillance d'un spécialiste et en effectuant des contrôles étroits de la fonction rénale, des taux d'électrolytes et de la tension artérielle.
L'efficacité et la sécurité de Tareg dans le traitement des enfants n'ont pas été étudiées.

Angio-œdème

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

Angio-œdème intestinal

Des angio-œdèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, dont le valsartan (voir «Effets indésirables »). Ces patients ont présenté des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Ces symptômes ont disparu à l'arrêt du traitement par antagonistes des récepteurs de

l'angiotensine II. Si un angio-œdème intestinal est diagnostiqué, Tareg doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en place jusqu'à disparition complète des symptômes.

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

(Voir. « Contre-indications », « Interactions médicamenteuse et autres formes d'interactions », sous-section « Double blocage du SRAA »).

Fertilité

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

Population pédiatrique

Insuffisance rénale

L'utilisation chez les patients pédiatriques présentant un taux de filtration glomérulaire < 30 ml/min/1.73 m^2 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 un taux de filtration glomérulaire > 30 ml/min/1.73 m^2 (voir. « Propriétés Pharmacocinétiques»). La fonction rénale et la kaliémie doivent être étroitement surveillées pendant le traitement par le valsartan, en particulier lorsque le valsartan est administré à des patients présentant des états cliniques susceptibles d'altérer la fonction rénale (fièvre, déshydratation).

Insuffisance hépatique

Comme chez les adultes, une prudence particulière est de rigueur lors de l'administration de valsartan aux patients pédiatriques atteints de cholestase obstructive (voir. « Propriétés Pharmacocinétiques »). L'expérience clinique de l'utilisation de Tareg chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée est limitée.

4.5. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), des IEC ou de l'aliskirène:

L'administration concomitante d'ARA, y compris de Tareg, avec d'autres médicaments agissant sur le SRAA est associée à une augmentation de l'incidence de l'hypotension, de l'hyperkaliémie et de troubles de la fonction rénale (y compris d'une défaillance rénale aigüe) par rapport à une monothérapie. Un double blocage du SRAA par l'utilisation concomitante

d'un inhibiteur de l'ECA, d'un ARA ou de l'aliskirène n'est par conséquent pas recommandé. Lorsque le traitement avec un double blocage est considéré comme absolument nécessaire, celui-ci doit se faire sous la surveillance d'un spécialiste et en effectuant des contrôles étroits de la fonction rénale, des taux d'électrolytes et de la tension artérielle. (voir. rubrique «Mises en garde spéciale et précautions d'emploi »).

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

L'utilisation concomitante d'ARA, y compris de Tareg, ou d'IEC et d'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2 (voir. rubrique «Contre-indications»).

Les inhibiteurs de l'ECA et les ARA – y compris le Tareg –ne doivent pas être utilisés de manière concomitante chez les patients présentant une néphropathie diabétique.

Lithium:

Une augmentation réversible de la concentration sérique de lithium et de la toxicité du lithium a été observée lors de l'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'ECA ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, dont Tareg. Une surveillance étroite de la concentration sérique de lithium est donc recommandée en cas d'administration concomitante. Le risque de toxicité du lithium peut encore être augmenté lors de l'administration concomitante de diurétiques et de Tareg.

Potassium:
L'administration concomitante de diurétiques d'épargne potassique (p. ex. la spironolactone, le triamtérène, l'amiloride), de suppléments en potassium, de substituts de sel contenant du potassium ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter la kaliémie (p. ex. héparine) peut provoquer une élévation de la kaliémie, et une augmentation de la créatininémie chez les patients insuffisants cardiaques. La prudence est recommandée lors d'une administration simultanée.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2):
L'administration d'AINS et d'inhibiteurs de la COX-2 peut diminuer l'effet antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA). Chez les patients âgés, les patients

insuffisants rénaux et ceux présentant une hypovolémie (aussi sous traitement diurétiques), l'administration concomitante d'AINS (ou d'inhibiteurs de la COX-2) et d'un ARA peut augmenter le risque de dégradation de la fonction rénale (y compris d'une défaillance rénale aigüe). Chez de tels patients, la prudence est donc recommandée et la fonction rénale doit être régulièrement contrôlée, lors de l'association de ces médicaments.

Patients pédiatriques :

Dans le cas de l'hypertension chez les enfants et les adolescents de 6 à 18 ans, fréquemment causée par des troubles rénaux sous-jacents, la prudence est de rigueur lors de l'utilisation concomitante de valsartan et d'autres médicaments inhibant le système rénine-angiotensine-aldostérone et pouvant augmenter la kaliémie. La fonction rénale et la kaliémie doivent être étroitement surveillées chez ces patients.

Transporteurs: des études in vitro avec du tissu hépatique humain indiquent que le valsartan est un substrat du transporteur hépatique d'influx OATP1B1 et du transporteur hépatique d'efflux MRP2. Pour cette raison, l'exposition systémique au valsartan peut augmenter en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs du transporteur OATP1B1 (par exemple, rifampicine, ciclosporine) ou MRP2 (par exemple, ritonavir).

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée avec les substances suivantes: cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine et glibenclamide.

4.6. Fertilité, grossesse, allaitement

Grossesse

Tareg agit directement sur le SRAA et il ne doit donc pas être administré aux femmes enceintes ou aux femmes envisageant une grossesse (voir. «Contre-indications»).

Sur la base du mécanisme d'action des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, un risque pour l'embryon et le fœtus ne peut pas être exclu. L'administration d'inhibiteurs de l'ECA pendant le 1er trimestre a été associée à un risque potentiel de malformations congénitales sur la base de données rétrospectives. Pour les médicaments agissant directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), des lésions et la mort du fœtus ont été décrites après l'administration au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse. La perfusion rénale, chez le fœtus humain, dépend du développement du SRAA et commence au cours du 2e trimestre de la grossesse. C'est pourquoi les risques liés à un traitement par Tareg augmentent pendant les 2e et 3e trimestres de la grossesse. Des cas d'avortement spontané, d'oligoamnios et de troubles

néonataux de la fonction rénale ont été rapportés lorsque des femmes enceintes avaient pris accidentellement du valsartan.

Tous les nouveau-nés ayant été exposés au médicament *in utero* doivent être soigneusement examinés pour s'assurer d'une excrétion urinaire suffisante, de l'absence d'hyperkaliémie et d'une tension artérielle normale. En cas de besoin, il faudra prendre toutes les mesures médicales nécessaires, comme par exemple une réhydratation, pour éliminer le médicament de la circulation sanguine.

Il faut arrêter de prendre Tareg si une grossesse est constatée en cours de traitement.

Allaitement

Dans les essais menés chez l'animal (rat), le valsartan est passé dans le lait maternel. On ne dispose d'aucune donnée chez la femme pendant l'allaitement. C'est pourquoi Tareg ne doit pas être administré pendant l'allaitement.

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

Tareg a une certaine influence sur l'aptitude à la conduite ou l'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables observés plus fréquemment sous valsartan que sous placebo dans les études cliniques et issus de rapports individuels sont répertoriés par classes d'organes.

Pour les effets indésirables très rares, rares et occasionnels qui n'ont pas été détectés dans les études cliniques menées chez l'adulte, une recherche cumulative dans les banques de données de sécurité a été menée.

Liste des effets indésirables

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

«très fréquent» (≥ 1/10),

«fréquent» (≥ 1/100 à < 1/10),

«occasionnel» (≥ 1/1000 à < 1/100),

«rare» (≥ 1/10 000 à < 1/1000),

«très rare» (< 1/10 000),

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

Infections et infestations

- *Fréquent:* infections virales.
- *Occasionnel:* infections des voies aériennes supérieures, pharyngite, sinusite.
- *Très rare:* rhinite.

Affections hématologiques et du système lymphatique

- *Occasionnel:* neutropénie.
- *Très rare:* thrombocytopénie.

Affections du système immunitaire

- *Très rare:* réactions d'hypersensibilité, y compris maladie sérique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- *Occasionnel:* hyperkaliémie*[#]

Affections psychiatriques

- *Occasionnel:* insomnie, baisse de la libido.

Affections du système nerveux

- *Fréquent:* obnubilation posturale[#]
- *Occasionnel:* syncopes*
- *Rare:* obnubilation[##]
- *Très rare:* céphalées[##]

Affections de l'oreille et du labyrinthe

- *Occasionnel:* vertige rotatoire.

Affections cardiaques

- *Occasionnel:* insuffisance cardiaque*
- *Très rare:* arythmies.

Affections vasculaires

- *Fréquent:* hypotension orthostatique[#]
- *Occasionnel:* hypotension* [# #]
- *Très rare:* vasculite

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- *Occasionnel:* toux

Affections gastro-intestinales

- *Occasionnel:* diarrhée, douleurs abdominales
- *Très rare:* nausées[##], vomissements, angio-œdème intestinal

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- *Très rare:* angio-œdème**, exanthème, prurit, rash
- *Fréquence inconnue:* dermatite bulleuse

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

- *Occasionnel:* douleurs dorsales
- *Très rare:* arthralgies, myalgies

Affections du rein et des voies urinaires

- *Très rare:* trouble de la fonction rénale**[##], défaillance rénale aiguë**, insuffisance rénale**

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales

- *Très rare:* complications fœtales.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- *Occasionnel:* fatigue, asthénie, œdème

Paramètres biologiques

Fréquent: taux de créatinine et d'urée sanguine augmentés
Très rare: taux de bilirubine augmentés, taux d'hémoglobine et d'hématocrite sanguins diminués, valeurs hépatiques anormales

** rapporté dans le statut après un infarctus du myocarde*

[#] rapporté en présence d'une insuffisance cardiaque

*** rapporté occasionnellement dans le statut après un infarctus du myocarde*

[##] rapporté plus fréquemment en présence d'une insuffisance cardiaque (fréquent: obnubilation, insuffisance rénale, hypotension; occasionnel: céphalées, nausées)

Description d'effets indésirables spécifiques et informations complémentaires

Résultats des analyses de laboratoire

Une diminution des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite a été observée dans de rares cas sous valsartan. Au cours d'études cliniques contrôlées, une baisse significative (> 20%) de l'hématocrite a été observée chez 0.8% des patients sous Tareg et une baisse des taux d'hémoglobine chez 0.4% d'entre eux. Ces deux paramètres étaient également abaissés chez 0.1% des patients sous placebo.

Au cours d'études cliniques contrôlées, une neutropénie est apparue chez 1.9% des patients traités par valsartan et chez 1.6% des patients traités par un inhibiteur de l'ECA.

Au cours d'études cliniques contrôlées chez des patients présentant une hypertension essentielle, des hausses significatives de la créatininémie, de la kaliémie et de la bilirubinémie totale ont été observées chez respectivement 0.8%, 4.4% et 6% des patients traités par valsartan contre 1.6%, 6.4% et 12.9% de ceux traités par un inhibiteur de l'ECA.

Une augmentation des paramètres de la fonction hépatique a été observée occasionnellement sous valsartan.

Aucune surveillance particulière des paramètres biologiques n'est nécessaire chez les patients traités par valsartan en cas d'hypertension essentielle.

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, une augmentation de la créatinine sérique de plus de 50% a été observée chez 3.9% des patients sous valsartan et chez 0.9% des patients sous placebo. Une augmentation des taux de potassium sérique supérieure à 20% a été observée chez 10% des patients sous valsartan contre 5.1% des patients sous placebo.

Dans les études sur l'insuffisance cardiaque, une augmentation de l'urée supérieure à 50% a été observée chez 16.6% des patients sous valsartan contre 6.3% des patients sous placebo.

Chez les patients après un infarctus du myocarde, un doublement de la créatinine sérique a été observé chez 4.2% des patients traités par valsartan, chez 4.8% des patients traités par l'association du valsartan et du captopril et chez 3.4% des patients traités par captopril.

Un arrêt de l'étude pour cause d'effets indésirables s'est imposé pour 5.8% des patients dans le groupe traité par valsartan et était moins fréquent que chez les patients traités par captopril (7.7%).

Population pédiatrique

L'effet antihypertenseur du valsartan a été évalué dans deux études cliniques randomisées, en double aveugle, menées chez 561 patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans. Aucune différence significative en termes de type, de fréquence et de sévérité des effets indésirables n'a été identifiée entre le profil de sécurité chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans et celui précédemment rapporté chez les patients adultes.

L'évaluation du développement et de la fonction neurocognitive chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 16 ans n'a révélé aucune influence indésirable cliniquement significative consécutive à un traitement par Tareg pendant une durée pouvant aller jusqu'à un an.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, conduite chez 90 enfants âgés de 1 à 6 ans et suivie d'une année d'extension en ouvert, deux décès et des cas isolés d'élévation marquée des transaminases hépatiques ont été observés. Dans une seconde étude dans laquelle 75 enfants âgés de 1 à 6 ans ont été randomisés, aucun décès n'est survenu et un cas d'élévation marquée des transaminases hépatiques a été observé au cours de l'extension d'une année en ouvert. Ces cas sont survenus dans une population de patients présentant des comorbidités significatives. Un lien de causalité avec Tareg n'a pas été établi.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : l'Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé (AMMPS) -Site internet :https://ammps.gov.ma/

4.9. Surdosage

Signes et symptômes

Un surdosage de Tareg peut provoquer une hypotension marquée pouvant entraîner une diminution du niveau de conscience, un collapsus circulatoire et/ou un choc.

Traitement

Si l'ingestion est récente, il faut faire vomir le patient. Sinon, le traitement habituel consiste en une perfusion intraveineuse de soluté physiologique.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC **C09CA03**

Mécanisme d'action

L'hormone active du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est l'angiotensine II. Elle est formée à partir de l'angiotensine I par l'intermédiaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). L'angiotensine II se lie à des récepteurs spécifiques situés dans les membranes cellulaires de divers tissus. Ses effets physiologiques sont variés, avec notamment une action directe et indirecte sur la régulation de la tension artérielle. L'angiotensine II est un vasoconstricteur puissant qui fait directement augmenter la tension artérielle. Elle favorise en outre la rétention sodée et stimule la sécrétion d'aldostérone.

Le valsartan est un antagoniste spécifique des récepteurs de l'angiotensine II et efficace en administration orale. Le valsartan agit de manière sélective sur le récepteur AT_1 responsable des effets connus de l'angiotensine II. Le taux plasmatique d'angiotensine II élevé après blocage du récepteur AT_1 par le valsartan, peut stimuler les récepteurs libres AT_2. Cet effet semble contrecarrer encore plus l'effet du récepteur AT_1. Aucune action agoniste partielle sur le récepteur AT_1 n'a été mise en évidence pour le valsartan dont l'affinité est environ 20 000 fois plus forte pour le récepteur AT_1 que pour le récepteur AT_2. Le valsartan n'a pas d'action inhibitrice sur l'ECA (appelée aussi kininase II), soit sur l'enzyme qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II et qui dégrade la bradykinine. Il est peu probable que les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II provoquent une toux d'irritation puisqu'ils n'agissent pas sur l'ECA et ne potentialisent pas l'action de la bradykinine ou de la substance P. Les études cliniques comparant le valsartan et un inhibiteur de l'ECA ont montré que l'incidence d'une toux sèche était significativement plus faible ($p < 0.05$) chez les patients traités par valsartan que chez ceux traités par un inhibiteur de l'ECA (2.6% contre 7.9%, respectivement). Au cours d'une étude clinique incluant les patients avec des antécédents de toux sèche sous un inhibiteur de l'ECA, cette toux est apparue chez 19.5% des sujets sous valsartan, chez 19.0% des sujets sous diurétique thiazidique et chez 68.5% des sujets sous un inhibiteur de l'ECA ($p < 0.05$). Le valsartan n'agit pas sur d'autres récepteurs hormonaux ou canaux ioniques connus pour leur importance dans la régulation cardiovasculaire.

Pharmacodynamique

Efficacité clinique

Hypertension

Le valsartan abaisse la tension artérielle chez le patient hypertendu sans modifier la fréquence cardiaque.

Après administration d'une dose orale unique, l'effet antihypertenseur se manifeste dans les 2 h chez la plupart des patients, la baisse maximale étant obtenue dans les 4 à 6 h. L'effet antihypertenseur persiste pendant les 24 h qui suivent la prise. Une baisse tensionnelle maximale est généralement obtenue en 2 à 4 semaines après le début du traitement et se maintient pendant le traitement au long cours. L'association de valsartan et d'hydrochlorothiazide permet d'obtenir une réduction significativement plus importante de la tension artérielle.

L'arrêt du traitement par valsartan n'entraîne pas une élévation tensionnelle rapide (effet de rebond) ou d'autres événements indésirables.

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

Insuffisance cardiaque

Hémodynamique et neurohormones : une étude hémodynamique menée avec 116 patients dont 36.3% étaient classés au stade NYHA II, 46% au stade NYHA III et 17.7% au stade NYHA IV n'a inclus que ceux sans traitement par inhibiteur de l'ECA pendant au moins 6 mois avant le début de l'étude. Dans cette étude, après une phase de traitement de 28 jours, le valsartan a significativement abaissé la pression capillaire pulmonaire d'occlusion, la résistance vasculaire systémique et la tension artérielle systolique et augmenté le débit cardiaque. Dans l'étude à long terme Val-HeFT, le valsartan a significativement abaissé les valeurs plasmatiques de norépinéphrine et le peptide natriurétique BNP (brain natriuretic peptide) par rapport aux valeurs initiales et en comparaison avec le placebo.

Étude clinique : l'étude Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial, étude sur l'insuffisance cardiaque) est une étude internationale, en double aveugle, menée chez 5010 patients présentant une insuffisance cardiaque au stade NYHA II (62%) à IV (2%) et une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40%. Le traitement de base avait été choisi par le médecin traitant et les patients ont reçu de façon randomisée un placebo ou le valsartan, selon une titration de 40 mg deux fois par jour jusqu'à la plus haute dose tolérée ou 160 mg deux fois par jour. Sans traitement concomitant par inhibiteur de l'ECA, la répartition était de 181 patients sous placebo

et 185 patients sous valsartan. La durée de l'observation a été en moyenne d'environ 2 ans. Deux critères d'évaluation principaux étaient définis, tous deux enregistrés comme le temps jusqu'au premier événement : la mortalité globale et la morbidité liée à l'insuffisance cardiaque, celle-ci étant définie comme la mortalité globale, la mort subite avec réanimation, l'hospitalisation due à l'insuffisance cardiaque ou la nécessité d'administrer par voie intraveineuse un médicament inotrope ou vasodilatateur pendant au moins 4 heures.

Le valsartan a amélioré la morbidité liée à l'insuffisance cardiaque dans le sous-groupe des 7% de patients qui n'avaient pas reçu d'inhibiteur de l'ECA, mais pas dans le sous-groupe avec traitement simultané par inhibiteur de l'ECA. Les données suivantes se rapportent au sous-groupe sans inhibiteur de l'ECA.

	Placebo (n = 181)	Valsartan (n = 185)	Risque relatif (IC à 95%)
Morbidité liée à l'insuffisance cardiaque (%)	77 (42.5%)	46 (24.9%)	0.51 (0.35–0.73)
Proportions de la morbidité liée à l'insuffisance cardiaque			
Mortalité globale	49 (27.1%)	32 (17.3%)	0.59 (0.37–0.91)
Mort subite avec réanimation	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0.47 (0.04–5.20)
Traitement suite à une insuffisance cardiaque manifeste	1 (0.6%)	0 (0.0%)	-
Hospitalisation suite à une insuffisance cardiaque	48 (26.5%)	24 (13.0%)	0.43 (0.27–0.71)
Mortalité cardiovasculaire	40 (22.1%)	29 (15.7%)	0.65 (0.40–1.05)
Morbidité non fatale	49 (27.1%)	24 (13.0%)	0.42 (0.26–0.69)

Les patients recevant le valsartan ont bénéficié d'une augmentation de leur fraction d'éjection et d'une diminution du diamètre interne du ventricule gauche en diastole (DIVGd), en comparaison avec le placebo.

Les effets ont été en général constants dans les sous-groupes définis selon l'âge et le sexe. Le nombre de patients de couleur noire était trop petit pour une évaluation pertinente de ce sous-groupe.

Statut après un infarctus du myocarde

L'étude VALIANT (Valsartan In Acute Myocardial Infarction) est une étude clinique randomisée, contrôlée, internationale, en double aveugle, menée chez 14 703 patients après un infarctus aigu du myocarde avec évidence symptomatique ou radiologique d'une insuffisance ventriculaire gauche et/ou d'un dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (fixé à une fraction d'éjection ≤ 40% en ventriculographie radio-isotopique ou à ≤ 35% à l'échocardiographie ou en angiographie ventriculaire par contraste). Les patients étaient répartis par randomisation dans l'un des trois groupes de traitement suivants dans les 12 heures à 10 jours suivant l'apparition des symptômes d'un infarctus du myocarde: valsartan (dose initiale de 20 mg 2 × par jour, augmentation par paliers jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient et jusqu'à une dose maximale de 160 mg 2 × par jour), l'inhibiteur de l'ECA captopril (dose initiale de 6.25 mg 3 × par jour, augmentation par paliers jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient et jusqu'à une dose maximale de 50 mg 3 × par jour) ou l'association du valsartan et du captopril. Dans le groupe sous association thérapeutique, la dose initiale du valsartan était de 20 mg 2 × par jour et a été augmentée jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient et jusqu'à une dose maximale de 80 mg 2 × par jour ; le captopril était dosé comme en monothérapie. La durée d'observation a été en moyenne de 2 ans. La dose journalière moyenne de Tareg en monothérapie s'est élevée à 217 mg. Le traitement de base comportait de l'acide acétylsalicylique (91%), des bêta-bloquants (70%), des inhibiteurs de l'ECA (40%), des thrombolytiques (35%) et des statines (34%). La population de l'étude était composée de 69% d'hommes et de 94% de caucasiens ; 53% étaient âgés de 65 ans ou plus. Le critère d'évaluation principal était la mortalité globale.

Le valsartan a montré la même efficacité que le captopril dans la réduction de la mortalité globale après un infarctus du myocarde. La mortalité globale a été similaire pour les trois groupes de traitement : valsartan (19.9%), captopril (19.5%), valsartan + captopril (19.3%). L'association du valsartan et du captopril n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire comparé au captopril en monothérapie. Aucune différence n'a été constatée en fonction de l'âge, du sexe, de l'appartenance ethnique, du traitement de base et de la co-morbidité. Le valsartan s'est avéré efficace aussi bien dans la réduction de la mortalité cardiovasculaire, dans le taux d'hospitalisation due à une défaillance cardiaque et à l'apparition d'un nouvel infarctus du myocarde, dans la réanimation après un arrêt cardiaque et dans l'infarctus non mortel (critère d'évaluation secondaire mixte) que dans la prolongation du délai jusqu'à la venue de ces événements.

Aucune différence dans la mortalité globale, la mortalité cardiovasculaire ou la morbidité n'est apparue suite à l'administration de bêta-bloquants en même temps que le valsartan, le captopril ou leur association. La mortalité était plus élevée chez les patients sans traitement par bêta-bloquants et indépendamment du médicament de l'étude, ce qui indique que le bénéfice bien connu des bêta-bloquants s'est également manifesté dans cette étude. D'autre part, le bénéfice d'un traitement par valsartan, captopril ou leur association chez les patients traités par bêta-bloquants s'est maintenu.

Pédiatrie

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

Expérience clinique chez les enfants âgés de 6 ans et plus

Dans une étude clinique menée chez 261 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les patients ayant un poids < 35 kg ont reçu 10, 40 et 80 mg de valsartan sous la forme de comprimés pelliculés une fois par jour (doses faible, intermédiaire et élevée) et les patients ayant un poids ≥ 35 kg ont reçu 20, 80 et 160 mg de valsartan sous la forme de comprimés pelliculés une fois par jour (doses faible, intermédiaire et élevée). Après 2 semaines, le valsartan a diminué à la fois la tension artérielle diastolique et la tension artérielle systolique de façon dose-dépendante. Globalement, les trois niveaux de dose de valsartan (faible, intermédiaire et élevée) ont diminué significativement la tension artérielle systolique respectivement de 8, 10 et 12 mmHg par rapport à la valeur initiale. Les patients ont été de nouveau randomisés, soit pour continuer à recevoir la même dose de valsartan, soit pour recevoir le placebo. Chez les patients qui ont continué à recevoir les doses intermédiaire et élevée de valsartan, la tension artérielle systolique à la fin de l'intervalle posologique a été inférieure de 4 et de 7 mmHg, respectivement, par rapport à celle observée chez les patients qui ont reçu le placebo. Chez les patients qui ont reçu le valsartan à faible dose, la tension artérielle systolique à la fin de l'intervalle posologique était similaire à celle observée chez les patients qui ont reçu le placebo. Globalement, l'efficacité antihypertensive dose-dépendante du valsartan a été cohérente dans tous les sous-groupes démographiques.

Dans une autre étude clinique dans laquelle 300 patients hypertendus âgés de 6 à 18 ans ont été inclus, les patients éligibles ont été randomisés pour recevoir soit du valsartan, soit de l'énalapril sous la forme de comprimés pelliculés pendant 12 semaines. Les patients ayant un poids ≥ 18 kg et < 35 kg ont reçu 80 mg de valsartan ou 10 mg d'énalapril; les patients ayant un poids ≥ 35 kg et < 80 kg ont reçu 160 mg de valsartan ou 20 mg d'énalapril, et ceux ayant un poids ≥ 80 mg ont reçu 320 mg de valsartan ou 40 mg d'énalapril. La diminution de la tension artérielle systolique a été comparable chez les patients sous valsartan (15 mmHg) et chez ceux sous énalapril (14 mmHg) (valeur de p pour la non-infériorité < 0.0001). Des résultats cohérents ont été observés pour la tension artérielle diastolique, qui a respectivement diminué de 9.1 mmHg avec le valsartan et de 8.5 mmHg avec l'énalapril.

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 relation entre la dose et l'effet n'a pas pu être démontrée. Dans la deuxième étude, des doses plus élevées de valsartan ont été associées à des diminutions plus importantes de la tension artérielle, mais aucune tendance statistiquement significative n'a été constatée pour la relation entre la dose et l'effet; en outre, la différence induite par le traitement par rapport au placebo n'était pas significative. En raison de ces résultats incohérents, le valsartan n'est pas recommandé chez les patients de ce groupe d'âge (voir la rubrique «Effets indésirables»).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale de valsartan, le pic de concentration plasmatique (C_{max}) est atteint en 2 à 4 heures. La biodisponibilité absolue moyenne du valsartan est de 23% (intervalle: 23 ± 7). La pharmacocinétique du valsartan est linéaire dans la plage des doses testées. L'accumulation du valsartan est faible en cas d'une prise par jour. Les concentrations plasmatiques ont été similaires chez les hommes et chez les femmes.

L'aire sous la courbe de concentration plasmatique (ASC) diminue de 48% et la C_{max} de 59% si le valsartan est pris au cours d'un repas. Toutefois, les concentrations plasmatiques sont similaires 8 h après la prise de valsartan, qu'elle ait eu lieu à jeun ou non. La diminution des valeurs de l'ASC et de la C_{max} n'entraînent aucune réduction cliniquement significative de l'effet thérapeutique, de sorte que le valsartan peut être pris indépendamment des repas.

Distribution

La liaison du valsartan aux protéines sériques est forte (94–97%); il se lie principalement à l'albumine. L'état d'équilibre est atteint en une semaine. Après administration intraveineuse, le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 17 l, ce qui indique qu'il n'y a pas de distribution importante du valsartan dans les tissus. La clairance plasmatique est relativement lente (2 l/h environ) par rapport au débit sanguin hépatique (30 l/h environ).

Métabolisme

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

Élimination

Le valsartan présente une cinétique de dégradation multiexponentielle (demi-vie primaire alpha < 1 heure et demi-vie terminale bêta environ 9 h).
Environ 83% du valsartan absorbé sont excrétés dans les fèces et 13% dans les urines, essentiellement sous forme inchangée.
Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique est d'environ 2 l/h et la clairance rénale d'environ 0.62 l/h (environ 30% de la clairance). La demi-vie du valsartan est de 6 heures.

Cinétique pour certains groupes de patients

Patients insuffisants cardiaques

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, le temps nécessaire pour atteindre le taux plasmatique maximal de valsartan et sa demi-vie d'élimination sont similaires à ceux observés chez les volontaires sains. Les valeurs de l'ASC et de la C_{max} du valsartan augmentent d'une manière linéaire dans l'intervalle de doses utilisées en clinique (de 40 mg jusqu'à 160 mg 2 × par jour) et presque proportionnellement avec la dose. Le facteur d'accumulation moyen est d'environ 1.7. La clairance apparente du valsartan après une administration orale est d'environ 4.5 l/h. L'âge n'a pas d'influence sur la clairance apparente chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Troubles de la fonction hépatique

Environ 70% de la dose absorbée sont éliminés par voie biliaire, essentiellement sous forme inchangée. Le valsartan ne subit pas de biotransformation importante et, conformément à l'attente, il n'existe aucune relation entre la disponibilité systémique du valsartan et la gravité d'une insuffisance hépatique. En conséquence, aucun ajustement posologique du valsartan n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique d'étiologie non biliaire et sans cholestase. Les valeurs de l'ASC observées chez les patients présentant une cirrhose biliaire ou une obstruction des voies biliaires étaient pratiquement doublées (voir. «Mises en garde spéciale et précautions d'emploi»).

Troubles de la fonction rénale

Aucune corrélation entre la fonction rénale et la disponibilité systémique du valsartan n'a été constatée, ce qui est prévisible pour une substance dont l'élimination rénale ne représente que 30% de l'élimination plasmatique totale. En conséquence, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (insuffisance rénale grave, voir. «Contre-indications»). Aucune étude n'a été conduite chez les patients dialysés. Cependant, comme le valsartan est fortement lié aux protéines sériques, il est peu probable qu'il puisse être éliminé par dialyse.

Patients âgés

En comparaison avec les volontaires plus jeunes, une disponibilité systémique un peu plus élevée du valsartan a été observée chez certains patients âgés (> 65 ans), toutefois sans montrer de pertinence clinique.

Enfants et adolescents

Dans une étude menée chez 26 patients pédiatriques hypertendus (âgés de 1 à 16 ans) qui ont reçu une dose unique d'une suspension de valsartan (0.9 à 2 mg/kg en moyenne, avec une dose maximale de 80 mg), la clairance (litres/kg/h) du valsartan a été similaire quel que soit l'âge entre 1 an et 16 ans et comparable à celle mesurée chez les adultes recevant la même formulation. Voir «Mises en garde spéciale et précautions d'emploi», sous-paragraphe «Population pédiatrique».

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Toxicité en administration répétée

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

Génotoxicité

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

Carcinogénicité

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

Toxicité pour la reproduction

Le valsartan n'a eu aucun effet indésirable sur la performance de reproduction de rats mâles et femelles à des doses orales allant jusqu'à 200 mg/kg/jour.

Au cours des études sur le développement embryofœtal (segment II) menées chez la souris, le rat et le lapin, une fœtotoxicité a été observée parallèlement à une toxicité maternelle à des doses de valsartan ≥ 600 mg/kg/jour chez le rat et de 10 mg/kg/jour chez le lapin.
Les descendants des rates traitées pendant le dernier trimestre de la gestation et pendant la lactation par 600 mg/kg/jour ont montré un taux de survie légèrement diminué et un léger retard du développement. Les principaux résultats précliniques concernant la sécurité sont à mettre au compte de l'action pharmacologique de la substance et n'ont aucune signification clinique.

Analyses de toxicité chez des animaux juvéniles

L'administration orale quotidienne de valsartan à des doses faibles de 1 mg/kg/jour (environ 10 à 35% de la dose maximale de 4 mg/kg/jour recommandée chez les patients pédiatriques sur la base de l'exposition systémique) à des rats nouveau-nés/juvéniles (du 7^{e} au 70^{e} jour postnatal) a entraîné des lésions rénales permanentes et irréversibles. Les effets mentionnés ci-dessus représentent l'effet pharmacologique exagéré attendu des inhibiteurs de l'ECA et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II de type 1; de tels effets sont observés lorsque les rats sont traités pendant les 13 premiers jours de leur vie. Cette période correspond à 36 semaines de grossesse chez l'être humain et elle peut éventuellement se prolonger chez l'être humain jusqu'à 44 semaines après la conception. Les rats juvéniles de cette étude sur le valsartan ont été traités jusqu'au 70^{e} jour de leur vie et la survenue d'un effet sur la maturation rénale (4 à 6 semaines après la naissance) ne peut pas être exclue. Chez l'être humain, la maturation des fonctions rénales est un processus évolutif au cours de la première année de vie. Par conséquent, des répercussions cliniques ne peuvent pas être exclues chez les enfants âgés de < 1 an, tandis que les données précliniques ne suggèrent aucun problème de sécurité d'emploi chez les enfants âgés de plus de 1 an.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Incompatibilités

Sans objet

6.2. Durée de conservation

36 mois.

6.3. Précautions particulières de conservation

Stabilité

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

Remarques particulières concernant le stockage

Conserver dans l'emballage original, ne pas conserver au-dessus de 30 °C et protéger de l'humidité.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

6.4. Nature du conditionnement primaire

Plaquettes thermoformées en PVC /PVDC

7. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Tableau A (Liste I)

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

Date de publication : Septembre 2026