

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VALSARTAN ARROW 80 mg comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient 80 mg de valsartan.

Excipient : colorant jaune orangé –S (E110) 0,0112mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rose rond convexe. Il porte les gravures « VS 80» sur une face et «  » sur l'autre face du comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension

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

Insuffisance cardiaque

Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique chez les patients adultes lorsque les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ne peuvent pas être utilisés ou en association aux IEC lorsque les bêtabloquants ne peuvent pas être utilisés (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Hypertension

La posologie initiale recommandée de VALSARTAN ARROW 80 mg, comprimé pelliculé 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 ARROW 80 mg, comprimé pelliculé peut également être administré avec d'autres antihypertenseurs. L'association d'un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide diminuera encore davantage la pression artérielle chez ces patients.

Insuffisance cardiaque

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

Le valsartan peut être utilisé avec d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque. Toutefois, la triple association d'un IEC, d'un bêtabloquant et de valsartan est déconseillée (voir rubriques 4.4 et 5.1).

L'évaluation des patients ayant une insuffisance cardiaque doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale.

Informations supplémentaires concernant les populations particulières

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

VALSARTAN ARROW 80 mg, comprimé pelliculé 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). La posologie ne doit pas dépasser 80 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase.

Patients 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
≥ 18 kg à < 35 kg	80 mg
≥ 35 kg à < 80 kg	160 mg
≥ 80 kg à ≤ 160 kg	320 mg

Enfants âgés de moins de 6 ans

Les données disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2. Néanmoins, l'efficacité et la sécurité d'emploi de VALSARTAN ARROW 80 mg, comprimé pelliculé 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, le valsartan 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 ARROW 80 mg, comprimé pelliculé 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 dans la population pédiatrique

VALSARTAN ARROW 80 mg, comprimé pelliculé n'est pas recommandé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque 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 ARROW 80 mg, comprimé pelliculé 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.
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase.
- Deuxième et troisième trimestres de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hyperkaliémie

L'administration concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres agents pouvant augmenter les taux de potassium (héparine, etc.) est déconseillée. Un contrôle du potassium doit être mis en œuvre le cas échéant.

Altération de la fonction rénale

Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de VALSARTAN ARROW 80 mg, comprimé pelliculé chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 10 ml/min et chez les patients dialysés. Le valsartan doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est > 10 ml/min (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance hépatique

VALSARTAN ARROW 80 mg, comprimé pelliculé doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Déplétion sodée et/ou volumique

Dans de rares cas, une hypotension artérielle symptomatique peut survenir après l'instauration du traitement par VALSARTAN ARROW 80 mg, comprimé pelliculé chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou volumique sévère (par ex. chez les patients recevant des doses élevées de diurétiques). Un déficit sodé et/ou volumique doit être corrigé avant le début d'un traitement par VALSARTAN ARROW 80 mg, comprimé pelliculé, comprimé pelliculé, en réduisant par exemple la dose de diurétiques.

Sténose de l'artère rénale

L'innocuité de VALSARTAN ARROW 80 mg, comprimé pelliculé n'a pas été établie chez les patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère rénale sur rein unique.

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

Transplantation rénale

Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de VALSARTAN ARROW 80 mg, comprimé pelliculé chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne doivent pas être traités par VALSARTAN ARROW 80 mg, comprimé pelliculé car leur système rénine-angiotensine n'est pas activé.

Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

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

Grossesse

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

Insuffisance cardiaque

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, la triple association d'un IEC, d'un bêtabloquant et de VALSARTAN ARROW 80 mg, comprimé pelliculé n'a pas montré de bénéfice clinique (voir rubrique 5.1). Cette association semble augmenter le risque d'événement indésirable. Elle est donc déconseillée.

La prudence est de rigueur lors de l'instauration du traitement chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. L'évaluation des patients ayant une insuffisance cardiaque doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale (voir rubrique 4.2).

L'utilisation de VALSARTAN ARROW 80 mg, comprimé pelliculé chez des patients ayant une insuffisance cardiaque entraîne fréquemment une certaine diminution de la pression artérielle.

Cependant, un arrêt du traitement en raison d'une hypotension artérielle symptomatique persistante n'est généralement pas nécessaire lorsque les consignes posologiques sont suivies (voir rubrique 4.2).

Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensine (ex. patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère), le traitement par un inhibiteur 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 au décès. Le valsartan étant un antagoniste de l'angiotensine II, on ne peut pas exclure que l'utilisation de VALSARTAN ARROW 80 mg, comprimé pelliculé soit associée à une altération de la fonction rénale.

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.

Insuffisance hépatique

Comme chez les adultes, VALSARTAN ARROW 80 mg, comprimé pelliculé 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.

Ce médicament contient un agent colorant azoïque, le jaune-orangé – S (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

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

Associations déconseillées

+ Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été rapportées lors de l'administration concomitante d'IEC. En raison de l'absence d'expérience sur l'administration concomitante de valsartan et de lithium, cette association est déconseillée. Si cette association est nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée.

+ Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts du sel contenant du potassium et autres substances pouvant augmenter les taux de potassium

Une surveillance des concentrations plasmatiques de potassium est recommandée en cas d'association jugée nécessaire de valsartan avec un médicament agissant sur les taux de potassium.

Précaution d'emploi en cas d'utilisation concomitante

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

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

+ Autres

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

Population pédiatrique

Chez les enfants et adolescents hypertendus, chez qui les troubles rénaux sous-jacents sont fréquents, l'utilisation concomitante de valsartan et d'autres médicaments inhibant le système 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. Grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'ARAI est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARAI est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4)

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

L'exposition aux ARAI au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir

rubrique 5.3). En cas d'exposition à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARAl doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de VALSARTAN ARROW 80 mg, comprimé pelliculé au cours de l'allaitement, VALSARTAN ARROW 80 mg, comprimé pelliculé est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

Fécondité

Le valsartan n'a pas d'effet sur la capacité de reproduction du rat mâle ou femelle à des doses orales allant jusqu'à 200 mg/kg/jour. Cette dose correspond à 6 fois la dose recommandée chez l'homme exprimée en mg/m² (les calculs prennent comme hypothèse une dose orale de 320 mg/jour et un poids du patient de 60 kg).

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

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

4.8. Effets indésirables

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

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

Les événements indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), y compris des rapports isolés. Dans chaque groupe de fréquence, les événements indésirables ont été classés par ordre décroissant de gravité.

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

Hypertension

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence inconnue	Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, neutropénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence inconnue	Hypersensibilité y compris maladie du sérum
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence inconnue	Augmentation du potassium sérique, hyponatrémie
Affection de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige
Affections vasculaires	

Fréquence inconnue	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Douleurs abdominales
Troubles hépato-biliaires	
Fréquence inconnue	Elévation des valeurs de la fonction hépatique, y compris augmentation de la bilirubine sérique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence inconnue	Angioœdème, éruption cutanée, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence inconnue	Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence inconnue	Insuffisance et atteinte rénales, élévation de la créatinine sérique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fatigue

Population pédiatrique

Hypertension

L'effet antihypertenseur du valsartan a été évalué dans deux études cliniques randomisées, en double aveugle, chez 561 patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans. 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 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 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 le 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 la sécurité d'emploi observé lors des études cliniques contrôlées chez les patients adultes ayant eu un infarctus du myocarde et/ou présentant une insuffisance cardiaque, diffère du profil de tolérance global observé chez les patients hypertendus. Ceci peut être lié à la maladie sous-jacente des patients. Le tableau ci-dessous énumère les EI qui se sont manifestés chez les patients adultes ayant eu un infarctus du myocarde et/ou présentant une insuffisance cardiaque.

Insuffisance cardiaque (étudiés seulement chez les patients adultes)

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence inconnue	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence inconnue	Hypersensibilité y compris maladie sérique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hyperkaliémie
Fréquence inconnue	Augmentation du potassium sérique, hyponatrémie
Affections du système nerveux	

Fréquent	Sensation vertigineuse, sensation vertigineuse orthostatique
Peu fréquent	Syncope, céphalée
Affection de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension, hypotension orthostatique
Fréquence inconnue	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausée, diarrhée
Troubles hépato-biliaires	
Fréquence inconnue	Elévations des valeurs de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Angioedème
Fréquence inconnue	Eruption cutanée, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence inconnue	Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Atteinte et insuffisance rénales
Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë, élévation de la créatinine sérique
Fréquence inconnue	Augmentation de l'urée plasmatique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie, fatigue

4.9. Surdosage

Symptômes

Le surdosage avec valsartan peut se manifester par une hypotension importante pouvant aller jusqu'à une diminution du niveau de conscience, un collapsus cardio-vasculaire et/ou un état de choc.

Traitement

Les mesures thérapeutiques dépendent du moment de l'ingestion et du type et de la sévérité des symptômes ; la stabilisation de l'état circulatoire est d'importance primordiale.

En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position couchée et une correction de la volémie doit être entreprise.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Le valsartan, en administration orale, est un antagoniste puissant et spécifique du récepteur de l'angiotensine II. Il inhibe de manière sélective le récepteur AT₁, responsable des effets connus de l'angiotensine II. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'angiotensine II secondaire au blocage du récepteur AT₁ pourrait stimuler le récepteur AT₂ libre, ce qui semble compenser l'effet du récepteur AT₁. Aucune activité agoniste partielle sur le récepteur AT₁ n'a été mise en évidence pour le valsartan dont l'affinité pour le récepteur AT₁ est beaucoup plus forte (environ 20 000 fois) que pour le récepteur AT₂. Le valsartan ne se lie à aucun autre récepteur hormonal et ne bloque aucun canal ionique dont l'importance pour la régulation cardiovasculaire soit connue.

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

Hypertension

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

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

L'interruption subite du traitement avec VALSARTAN ARROW 80 mg, comprimé pelliculé 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'amlodipine en dépit d'une baisse de pression artérielle similaire dans les deux groupes.

L'étude DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) a examiné plus en détail l'efficacité du valsartan sur la réduction de l'EUA chez 391 patients hypertendus (PA = 150/88 mmHg) diabétiques de type 2, albuminuriques (moyenne = 102 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.

Insuffisance cardiaque

L'étude Val-HeFT était une étude clinique multicentrique, randomisée, contrôlée, comparant l'effet du valsartan par rapport à un placebo sur la morbidité et la mortalité chez 5 010 patients souffrant d'insuffisance cardiaque de classe II (62 %), III (36 %) ou IV (2 %) selon la classification NYHA, recevant les traitements standards et présentant une FEVG < 40 % et un diamètre télédiastolique ventriculaire gauche (DTDVG) > 2,9 cm/m². Les traitements à l'inclusion comportaient des IEC (93 %), des diurétiques (86 %), de la digoxine (67 %) et des bêtabloquants (36%). La durée moyenne du suivi a été de près de deux ans. La dose moyenne quotidienne de valsartan dans l'étude Val-HeFT a été de 254 mg. L'étude comportait deux critères principaux d'évaluation : la mortalité toutes causes confondues (délai jusqu'au décès) et le critère composite mortalité et morbidité liée à l'insuffisance cardiaque (délai avant le premier événement morbide). Ce dernier critère a été défini comme suit : décès, mort subite ressuscitée, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou administration d'agents inotropiques ou vasodilatateurs pendant quatre heures ou plus, sans hospitalisation.

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

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

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

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

Population pédiatrique

Hypertension

L'effet antihypertenseur du valsartan a été évalué dans quatre études cliniques randomisées, en double aveugle, chez 561 patients pédiatriques âgés de 6 à 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 ≥ 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 ≥ 18 kg et < 35 kg recevaient valsartan 80 mg ou énalapril 10 mg, ceux de poids compris entre ≥ 35 kg et < 80 kg recevaient valsartan 160 mg ou énalapril 20 mg, ceux de poids ≥ 80 mg 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.

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 pas 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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale de valsartan seul, les pics de concentration plasmatique de valsartan sont atteints après 2 à 4 heures. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 %. Les concentrations sanguines de valsartan (mesurées par l'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. Toutefois, cette réduction de l'AUC n'est pas associée à une diminution cliniquement significative de l'effet thérapeutique, c'est pourquoi le valsartan peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre du valsartan après administration intraveineuse est d'environ 17 litres, ce qui indique qu'il n'y a pas de distribution importante du valsartan dans les tissus.

La liaison du valsartan aux protéines sériques est forte (94 à 97 %) ; il se lie principalement à l'albumine.

Métabolisme

Le valsartan n'est pas largement biotransformé puisque seuls 20 % de la dose sont retrouvés sous forme de métabolites. De faibles concentrations plasmatiques d'un métabolite hydroxy ont été retrouvées (moins de 10 % de l'AUC du valsartan). Ce métabolite est inactif sur le plan pharmacologique.

Élimination

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

Chez les patients insuffisants cardiaques :

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

Populations particulières

Sujets âgés

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

Altération de la fonction rénale

Aucune corrélation entre la fonction rénale et les concentrations sanguines du valsartan n'a été constatée, ce qui est attendu pour une substance dont la clairance rénale ne représente que 30 % de la clairance plasmatique totale. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une atteinte rénale (clairance de la créatinine > 10 ml/min). Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité 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 (voir rubrique 4.2 et 4.4).

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

Insuffisance hépatique

Environ 70 % de la dose absorbée sont éliminés par voie biliaire, essentiellement sous forme inchangée. Le valsartan ne subit pas de biotransformation importante. Un doublement de l'exposition (AUC) a été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée par rapport aux sujets sains. Cependant, aucune corrélation entre les concentrations plasmatiques de valsartan et la gravité du dysfonctionnement hépatique n'a été établie. Le valsartan n'a pas été étudié chez des patients atteints de dysfonctionnement hépatique sévère (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique

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

Insuffisance rénale

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Chez le rat, des doses toxiques maternelles (600 mg/kg/jour) dans les derniers jours de la gestation et de la lactation, ont entraîné une survie et un gain pondéral inférieurs ainsi qu'un retard de croissance (décollement de l'auricule, ouverture du conduit auditif) chez la progéniture (voir rubrique 4.6).

Ces doses chez le rat (600 mg/kg/jour) représentent environ 18 fois la dose recommandée chez l'humain sur la base de mg/m² (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Lors des études non cliniques de sécurité, l'administration chez le rat de fortes doses de valsartan (200 à 600 mg/kg de poids corporel) a entraîné une diminution des paramètres relatifs aux globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) et l'apparition de signes probants d'altération de l'hémodynamique rénale (urémie légèrement augmentée, hyperplasie tubulaire rénale et basophilie chez les mâles). Ces doses chez le rat (200 à 600 mg/kg/jour) représentent environ 6 à 18 fois la dose recommandée chez l'humain sur la base de mg/m² (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

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

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

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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé : Cellulose microcristalline, crospovidone, laurilsulfate de sodium, povidone, cellulose microcristalline silicifiée, stéarate de magnésium.

Pelliculage : Alcool polyvinylique, macrogol 3350, dioxyde de titane (E171), talc, oxyde de fer rouge (E172), colorants jaune orangé - S (E110) et laque aluminique d'indigotine (E132).

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 ou 98 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aclar/Aluminium). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

ARROW GENERIQUES

26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON

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

- 419 527-1 ou 34009 419 527 1 5 : 7 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aclar/Aluminium).
- 419 528-8 ou 34009 419 528 8 3 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aclar/Aluminium).
- 419 529-4 ou 34009 419 529 4 4 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aclar/Aluminium).
- 419 530-2 ou 34009 419 530 2 6 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aclar/Aluminium).
- 419 531-9 ou 34009 419 531 9 4 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aclar/Aluminium).
- 419 532-5 ou 34009 419 532 5 5 : 56 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aclar/Aluminium).
- 419 533-1 ou 34009 419 533 1 6 : 84 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aclar/Aluminium).
- 419 534-8 ou 34009 419 534 8 4 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aclar/Aluminium).
- 419 535-4 ou 34009 419 535 4 5 : 98 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aclar/Aluminium).

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

22/08/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Août 2011

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I