

**MENTIONS LEGALES A MAXIMA****TAREG<sup>®</sup> 40 mg comprimé pelliculé sécable  
TAREG<sup>®</sup> 80 mg, TAREG<sup>®</sup> 160 mg  
comprimés pelliculés  
(valsartan)****FORME, PRESENTATIONS ET COMPOSITION**

Boîtes de 30, 90 et 56 comprimés dosés à 40 mg, à 80 mg et à 160 mg de valsartan sous plaquettes thermoformées PVC/PVDC/Aluminium.

Excipients : cellulose microcristalline, crospovidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. Pelliculage : hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 8000, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer noir (E172) (sauf Tareg 80 mg).

**DONNEES CLINIQUES****Indications thérapeutiques**

Hypertension (uniquement pour TAREG 80 mg et TAREG 160 mg, comprimés pelliculés)  
Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

**Post-infarctus du myocarde récent**

Traitement des patients cliniquement stables présentant une insuffisance cardiaque symptomatique ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours) (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques).

**Insuffisance cardiaque**

Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique 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 (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques).

**Posologie et mode d'administration****Hypertension**

La posologie initiale recommandée de Tareg est de 80 mg une fois par jour.

L'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines, et 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 et jusqu'à un maximum de 320 mg. Tareg 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.

**Post-infarctus du myocarde récent**

Chez les patients cliniquement stables, le traitement peut être débuté dès la douzième heure après un infarctus du myocarde. La posologie initiale est de 20 mg deux fois par jour. Le traitement par

valsartan sera ensuite augmenté à 40 mg, 80 mg puis 160 mg deux fois par jour au cours des semaines suivantes. La dose initiale est fournie par le comprimé sécable à 40 mg.

La dose maximale cible est de 160 mg deux fois par jour. En règle générale, il est recommandé que les patients atteignent une dose de 80 mg deux fois par jour dans les deux semaines qui suivent le début du traitement, et que la dose maximale cible de 160 mg deux fois par jour, soit atteinte dans un délai de trois mois, en fonction de la tolérance du patient. En cas de survenue d'un épisode d'hypotension artérielle symptomatique ou de dysfonctionnement rénal, une diminution de la posologie sera envisagée.

Le valsartan peut être utilisé avec d'autres traitements du post-infarctus du myocarde, par exemple les agents thrombolytiques, l'acide acétylsalicylique, les bêtabloquants, les statines et les diurétiques. L'association avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) n'est pas recommandée (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques).

L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale.

#### Insuffisance cardiaque

La posologie initiale recommandée de Tareg 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 (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques).

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

#### Mode d'administration

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

#### 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 dont la clairance de la créatinine est  $> 10$  ml/min (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques).

##### Insuffisance hépatique

La posologie ne doit pas dépasser 80 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase. Tareg est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et les patients atteints de cholestase (cf. Contre-indications, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques)

##### Patients pédiatriques

Tareg n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

### **Contre-indications**

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients,
- insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase,
- 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et Grossesse et Allaitement),

### **Mises en garde spéciales et précautions particulières 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.

#### Déplétion sodée et/ou volumique

Dans de rares cas, une hypotension artérielle symptomatique peut survenir après l'instauration du traitement par Tareg 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 Tareg, en réduisant par exemple la dose de diurétiques.

#### Sténose de l'artère rénale

L'innocuité de Tareg 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 Tareg 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 Tareg chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

#### Hyperaldostéronisme primaire

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne doivent pas être traités par Tareg 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).

#### Altération de la fonction rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est  $> 10$  ml/min. Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de Tareg 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 (cf. Posologie et mode d'administration et Propriétés pharmacocinétiques).

#### Insuffisance hépatique

Tareg doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase (cf. Posologie et mode d'administration et Propriétés pharmacocinétiques).

#### 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 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 (cf. Contre-indications et Grossesse et allaitement).

#### Post-infarctus du myocarde récent

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

La prudence est de rigueur lors de l'instauration du traitement chez les patients en post-infarctus du myocarde. L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale (cf. Posologie et mode d'administration).

L'utilisation de Tareg chez des patients après un infarctus du myocarde entraîne fréquemment une certaine diminution de la pression artérielle. Cependant, un arrêt du traitement par Tareg en raison d'une hypotension artérielle symptomatique persistante n'est généralement pas nécessaire lorsque les consignes posologiques sont suivies (cf. Posologie et mode d'administration).

#### Insuffisance cardiaque

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, la triple association d'un IEC, d'un bêtabloquant et de Tareg n'a pas montré de bénéfice clinique (cf. Propriétés pharmacodynamiques). 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 (cf. Posologie et mode d'administration).

L'utilisation de Tareg 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 (cf. Posologie et mode d'administration).

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 Tareg soit associée à une altération de la fonction rénale.

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

### Association déconseillée

#### *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 entre le valsartan et l'une des substances suivantes : cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide.

## **Grossesse et allaitement**

### Grossesse

L'utilisation des ARAII est déconseillée pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse (cf. Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1<sup>er</sup> 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 ARAII au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARAII 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 ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification

des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). (cf. Données de sécurité préclinique). En cas d'exposition à partir du 2ème 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 ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf. Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

### Allaitement

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de Tareg au cours de l'allaitement, Tareg 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.

### 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.

### Effets indésirables

Au cours des études cliniques contrôlées chez des patients 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. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets 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

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

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

Le profil de la sécurité d'emploi observé lors des études cliniques contrôlées chez les patients 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 ayant eu un infarctus du myocarde et/ou présentant une insuffisance cardiaque :

- **Post-infarctus du myocarde et/ou insuffisance cardiaque**

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Fréquence inconnue	Thrombocytopénie
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Fréquence inconnue	Hypersensibilité y compris maladie sérique
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Peu fréquent	Hyperkaliémie
Fréquence inconnue	Augmentation du potassium sérique
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent	Sensation vertigineuse, Sensation vertigineuse orthostatique
Peu fréquent	Syncope, Céphalée
<b>Affection de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Peu fréquent	Vertige
<b>Affections cardiaques</b>	
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent	Hypotension, Hypotension orthostatique
Fréquence inconnue	Vascularite
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Peu fréquent	Toux
<b>Affections gastro-intestinales</b>	

Peu fréquent	Nausée, Diarrhée
<b>Troubles hépato-biliaires</b>	
Fréquence inconnue	Elévations des valeurs de la fonction hépatique
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Peu fréquent	Angioedème
Fréquence inconnue	Eruption cutanée, Prurit
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Fréquence inconnue	Myalgie
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Fréquent	Atteinte et insuffisance rénales
Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë, Elévation de la créatinine sérique
Fréquence inconnue	Augmentation de l'urée plasmatique
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Peu fréquent	Asthénie, Fatigue

### 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.

## **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### 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 AT<sub>1</sub>, responsable des effets connus de l'angiotensine II. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'angiotensine II secondaire au blocage du récepteur AT<sub>1</sub> pourrait stimuler le récepteur AT<sub>2</sub> non bloqué, ce qui semble compenser l'effet du récepteur AT<sub>1</sub>. Aucune activité agoniste partielle sur le récepteur AT<sub>1</sub> n'a été mise en évidence pour le valsartan dont l'affinité pour le récepteur AT<sub>1</sub> est beaucoup plus forte (environ 20 000 fois) que pour le récepteur AT<sub>2</sub>. 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 Tareg 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 Tareg 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  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; amlodipine : 55,4  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), hypertendus ou non, avec une fonction rénale préservée (créatininémie  $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$ ). A 24 semaines, l'EUA était abaissée ( $p < 0,001$ ) de 42 % (-24,2  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; IC 95 % : -40,4% à -19,1%) pour le valsartan et d'environ 3 % (-1,7  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 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  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 20-700  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) et dont la fonction rénale était préservée (créatininémie moyenne = 80  $\mu\text{mol}/\text{l}$ ). 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.

### Post-infarctus du myocarde récent

L'étude VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) était une étude internationale, contrôlée, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 14 703 patients présentant un infarctus aigu du myocarde, et des signes cliniques ou radiologiques d'insuffisance cardiaque congestive et/ou de signes de dysfonction systolique ventriculaire gauche (se manifestant par une fraction d'éjection  $\leq 40$  % à la ventriculographie isotopique ou  $\leq 35$  % à l'échocardiographie ou à l'angiographie ventriculaire de contraste). Les patients étaient randomisés entre 12 heures et 10 jours après l'apparition des symptômes d'infarctus du myocarde pour recevoir du valsartan, du captopril ou une association de valsartan et de captopril. La durée moyenne du traitement a été de deux ans. Le critère principal d'évaluation était le délai avant mortalité, toutes causes confondues.

Le valsartan a été aussi efficace que le captopril sur la réduction de la « mortalité toutes causes confondues » après infarctus du myocarde. Le pourcentage de « mortalité toutes causes confondues » a été semblable dans l'ensemble des groupes de traitement : valsartan (19,9%), captopril (19,5%), et valsartan + captopril (19,3%). L'association de valsartan et de captopril n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire par rapport au captopril administré seul. Il n'y a pas eu de différence entre le valsartan et le captopril sur la « mortalité toutes causes confondues » sur la base de l'âge, du sexe, de l'appartenance ethnique, des traitements initiaux ou de la pathologie sous-jacente. Le valsartan a également été efficace sur l'allongement du délai avant mortalité cardiovasculaire, la réduction de la mortalité cardiovasculaire, le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, la récurrence d'infarctus du myocarde, l'arrêt cardiaque ressuscité et l'accident vasculaire cérébral non fatal (critère d'évaluation composite secondaire).

Le profil de tolérance du valsartan correspondait à l'évolution clinique des patients traités dans un contexte de post-infarctus du myocarde. En ce qui concerne la fonction rénale, un doublement de la créatinine sérique a été observé chez 4,2 % des patients traités par valsartan, chez 4,8 % de ceux traités par l'association valsartan + captopril et chez 3,4 % de ceux traités par captopril. On a rapporté des arrêts de traitements en raison de différents types de dysfonctionnement rénal chez 1,1 % des patients traités par valsartan, 1,3 % de ceux traités par valsartan + captopril et 0,8 % de ceux traités par captopril. L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit comporter une exploration de leur fonction rénale.

Il n'y a pas eu de différence sur la mortalité toutes causes confondues ou sur la mortalité ou la morbidité cardiovasculaires lorsque des bêtabloquants ont été administrés concomitamment à l'association valsartan-captopril, au valsartan seul ou au captopril seul. Quel que soit le traitement, la mortalité a été inférieure dans le groupe de patients traités par un bêtabloquant, ce qui suggère que le bénéfice connu des bêtabloquants dans cette population s'est maintenu pendant cette étude.

### 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/m<sup>2</sup>. 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 Tareg 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.

### **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 ( $C_{\text{max}}$ ) 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.

#### **Elimination :**

Le valsartan se caractérise par une décroissance cinétique multiexponentielle ( $t_{1/2\alpha} < 1 \text{ h}$  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  $C_{\text{max}}$  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

On n'a constaté aucune corrélation entre la fonction rénale et les concentrations sanguines du valsartan, 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 > 10ml/min). Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de Tareg 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 (cf. Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). 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 observée 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. Tareg n'a pas été étudié chez des patients atteints de dysfonctionnement hépatique sévère (cf. Posologie et mode d'administration, Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

### **Données de sécurité précliniques**

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 développement (décollement de l'auricule, ouverture du conduit auditif) chez la progéniture (cf. Grossesse et allaitement). Ces doses chez le rat (600 mg/kg/jour) représentent environ 18 fois la dose recommandée chez l'homme sur la base de mg/m<sup>2</sup> (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'homme sur la base de mg/m<sup>2</sup> (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Des doses identiques chez le ouistiti 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.

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

## **DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **Durée de conservation**

3 ans.

### **Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Liste I.

Tareg 40 mg : AMM : 381 540.6 (2001, révisée avril 2009) (boîte de 30 comprimés pelliculés sécables). Prix : 20,32 euros.

Tareg 40 mg : AMM : 381 543.5 (2001, révisée avril 2009) (boîte de 90 comprimés pelliculés sécables). Prix : 53,29 euros

Tareg 80 mg : AMM 381 546.4 (2001, révisée avril 2009) (boîte de 30 comprimés pelliculés).  
Prix : 24,40 euros.

Tareg 80 mg : AMM 381 549.3 (2001, révisée avril 2009) (boîte de 90 comprimés pelliculés).  
Prix : 63,21 euros.

Tareg 160 mg : AMM : 381 552.4 (2001, révisée avril 2009) (boîte de 30 comprimés pelliculés).  
Prix : 30,58 euros.

Tareg 160 mg : AMM : 381 555.3 (2001, révisée avril 2009) (boîte de 90 comprimés pelliculés).  
Prix : 78,24 euros.

Disponibles uniquement à l'hôpital :

Tareg 40 mg : AMM : 381 541.2 (2001, révisée avril 2009) (boîte de 56 comprimés pelliculés sécables). Agréé Collect.

Tareg 80 mg : AMM 381 547.0 (2001, révisée avril 2009) (boîte de 56 comprimés pelliculés). Agréé Collect.

Tareg 160 mg : AMM : 381 553.0 (2001, révisée avril 2009) (boîte de 56 comprimés pelliculés). Agréé Collect.

Remb. Séc. Soc. à 65%, agréé collect. dans les seules indications hypertension artérielle essentielle et post-infarctus du myocarde en cas d'intolérance aux Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC).

Non inscrit sur la liste des produits remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des patients cliniquement stables présentant une insuffisance cardiaque symptomatique ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours) » et dans l'indication « insuffisance cardiaque » à la date du 6 juillet 2009.

**Novartis Pharma S.A.S**

2 et 4, rue Lionel Terray

92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01.55.47.60.00

Information et Communication Médicales : Tél : 01.55.47.66.00

icm.phfr@novartis.com

*« Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 et de ses textes subséquents, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de notre laboratoire ».*