RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Diovane 80 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg de valsartan.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Comprimé pelliculé rond, rouge pâle, avec bords biseautés, portant une barrette de rupture sur une face, avec les gravures « D » et « V » de part et d'autre de cette barrette, et gravé « NVR » sur l'autre face du comprimé.
La barre de fraction a été prévue pour faciliter la division du comprimé lors de l'ingestion et non pour le diviser en 2 doses égales.

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 ans à moins de 18 ans.

Post-infarctus du myocarde récent
Traitement des patients adultes 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) (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Insuffisance cardiaque
Traitement chez l'adulte de l'insuffisance cardiaque symptomatique lorsque les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ne sont pas tolérés ou chez les patients intolérants aux bêta-bloquants à titre de traitement d'association avec les ICE, lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser des antagonistes de l'aldostérone (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypertension
La posologie initiale recommandée de Diovane 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.
Diovane peut également être administré avec d'autres antihypertenseurs (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1). 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 de160 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 dose 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 (voir rubriques 4.1 et 5.1).

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 Diovane 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 administré avec d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque. Toutefois, la triple association d'un IEC, de valsartan et d'un bêta-bloquant ou d'un diurétique épargneur du potassium est déconseillée (voir rubriques 4.4 et 5.1). La surveillance des patients atteints d'une insuffisance cardiaque doit toujours comporter une exploration de la fonction rénale.

Informations supplémentaires concernant les populations particulières

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

Patients souffrant d'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).

Patients souffrant d'insuffisance hépatique
Diovane 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.

Population pédiatrique

Hypertension pédiatrique
Pour les enfants et les adolescents qui sont incapables d'avaler des comprimés, on recommande Diovane solution buvable. L'exposition systémique et le pic de concentration plasmatique du valsartan sont d'environ 1,7 fois et 2,2 fois plus élevés avec la solution qu'avec les comprimés.

Enfants et adolescents âgés de 6 ans à moins de 18 ans
Pour les comprimés Diovane, la posologie initiale 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 et de la tolérance. 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 de comprimés 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

Pour les enfants ayant déjà commencé à prendre du valsartan avant l'âge de six ans, veuillez consulter la posologie de Diovane solution buvable (Enfants âgés de 1 an à moins de 6 ans).

Enfants âgés de moins de 6 ans
Pour les enfants âgés de 1 à 5 ans et pour les enfants ayant des difficultés à avaler des comprimés, on recommande Diovane solution buvable. Les données disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2. L'efficacité et la sécurité d'emploi de Diovane chez les enfants âgés de moins de 1 an n'ont pas été établies.

Transition de Diovane solution buvable à Diovane comprimés
Si le passage de Diovane solution buvable à Diovane comprimés est considéré comme cliniquement indispensable, la même dose en milligrammes doit être administrée. Par la suite, un contrôle fréquent de la pression artérielle devrait être effectué en prenant en compte un sous-dosage potentiel. La dose devra être adaptée ultérieurement en fonction de la réponse tensionnelle et de la tolérance.

Utilisation chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans à moins de 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 ans à moins de 18 ans présentant une insuffisance hépatique
Comme chez les adultes, Diovane 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 Diovane chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée est limitée. La posologie de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg chez ces patients.

Insuffisance cardiaque et infarctus du myocarde récent dans la population pédiatrique
Diovane n'est pas recommandé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ou de l'infarctus du myocarde récent chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données d'efficacité et de sécurité d'emploi.

Mode d'administration
Diovane peut être pris au cours ou en dehors des repas. Il doit être pris avec un verre d'eau.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase.
- Deuxième et troisième trimestres de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- L'association de Diovane à des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG (débit de filtration glomérulaire) <60 ml/min/1,73 m^2) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hyperkaliémie

L'administration concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, de substituts 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 Diovane 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
Diovane 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 Diovane 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 Diovane, en réduisant par exemple la dose de diurétiques.

Sténose de l'artère rénale
L'innocuité de Diovane 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 Diovane 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 Diovane chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

Hyperaldostéronisme primaire
Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne doivent pas être traités par Diovane 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 (AIIRA) 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 (voir rubriques 4.3 et 4.6).

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 (voir rubriques 4.2 et 5.1). Par conséquent, l'association de valsartan et d'un IEC est déconseillée.

La prudence est de rigueur lors de l'instauration du traitement chez les patients en post-infarctus du myocarde. L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale (voir rubrique 4.2).
L'utilisation de Diovane chez des patients après un infarctus du myocarde entraîne fréquemment une certaine diminution de la pression artérielle. Cependant, un arrêt du traitement par Diovane en raison d'une hypotension artérielle symptomatique persistante n'est généralement pas nécessaire lorsque les consignes posologiques sont suivies (voir rubrique 4.2).

Insuffisance cardiaque
L'association de Diovane et d'un IEC, augmente le risque d'effets indésirables, en particulier hypotension, hyperkaliémie et altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë). Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, la triple association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), d'un bêta-bloquant et de Diovane n'a montré aucun bénéfice clinique (voir rubrique 5.1). Cette association augmente le risque d'effets indésirables et est donc déconseillée. Une triple association d'un IEC, d'un antagoniste de l'aldostérone et du valsartan n'est pas non plus recommandée. L'utilisation d'une telle association ne peut se faire que sous la surveillance étroite d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.

La prudence est requise lors de l'initiation d'un traitement chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque. La surveillance des patients atteints d'insuffisance cardiaque doit toujours comprendre une évaluation de la fonction rénale (voir rubrique 4.2).

L'utilisation de Diovane chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque induit généralement une légère diminution de la pression artérielle, mais l'arrêt du traitement en raison d'une hypotension symptomatique permanente n'est généralement pas nécessaire à condition de suivre les recommandations posologiques (voir rubrique 4.2).

Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par ex. des patients atteints d'une insuffisance cardiaque sévère), le traitement par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) a été associé à une oligurie et/ou une azotémie évolutive et dans de rares cas une insuffisance rénale aiguë et/ou le décès. Comme le valsartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, on ne peut pas exclure que l'utilisation du Diovane puisse être associée à une détérioration de la fonction rénale.

Les IEC et les ARA II ne doivent pas être utilisés de façon concomitante chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Antécédent d'angioedème
Un angioedème, incluant un gonflement du larynx et de la glotte, provoquant une obstruction des voies respiratoires et/ou un gonflement du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue, a été rapporté chez des patients traités par valsartan ; certains de ces patients avaient présenté antérieurement un angioedème avec d'autres médicaments, y compris des IEC. Diovane doit être arrêté immédiatement chez les patients qui développent un angioedème, et ne doit pas être ré-administré (voir rubrique 4.8).

Angioedème intestinal
Des angioedèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II y compris le valsartan (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angioedème intestinal est diagnostiqué, le valsartan doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)
Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie, et de altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren, n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

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, Diovane 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 Diovane chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée est limitée. La posologie de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg chez ces patients.

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

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec les ARAII, les IEC, ou l'aliskiren.
Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Association déconseillée

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

Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts 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.

Transporteurs
Les données *in vitro* indiquent que le valsartan est un substrat des transporteurs de captage hépatique OATP1B1 et OATP1B3 et du transporteur d'efflux hépatique MRP2. On ignore la pertinence clinique d'une telle observation. La coadministration d'inhibiteurs du transporteur de captage (p. ex., rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (p. ex. ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique au valsartan. Il convient de faire preuve de prudence au début ou à la fin d'un traitement concomitant avec de tels médicaments.

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 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'ARAII est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2ème et 3ème 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 1er 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 1er trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement 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 2ème et 3ème 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 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voute du crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII 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 Diovane au cours de l'allaitement, Diovane 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.

Fertilité
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/m^2 (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 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.

Effets indésirables
Les événements indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100 à < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100); rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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
Très rare	Angioedème intestinal
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	Angioedème, dermatite bulleuse, éruption cutanée, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence inconnue	Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence inconnue	Insuffisance et atteinte rénales, Elévation 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 menées en double aveugle (chacune étant suivie d'une étude ou d'une période d'extension), et d'une étude ouverte. Au total, ces études ont enrôlé 711 patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans inclus, présentant ou non une maladie rénale chronique et parmi eux, 560 ont reçu du valsartan. A l'exception de troubles gastro-intestinaux isolés (tels qu'une douleur abdominale, des nausées, des vomissements) et de vertiges, aucune différence significative en termes de type, fréquence ou sévérité des effets indésirables n'a été identifiée entre le profil de tolérance chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans inclus 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 Diovane pendant une année.

Une analyse poolée a été menée chez 560 patients pédiatriques hypertendus (âgés de 6 à 17 ans) traités par du valsartan en monothérapie [n=483]

ou par un traitement associant plusieurs antihypertenseurs incluant du valsartan [n=77]. Sur ces 560 patients, 85 (15,2 %) présentaient une maladie rénale chronique (DFG à l'inclusion < 90 ml/min/1,73 m²). Sur l'ensemble de la population, 45 (8,0 %) patients ont quitté l'étude en raison d'événements indésirables. Au total, 111 (19,8 %) patients ont présenté un événement indésirable (EI), les céphalées (5,4 %), les vertiges (2,3 %) et l'hyperkaliémie (2,3 %) étant les plus fréquents. Chez les patients présentant une maladie rénale chronique, les EI les plus fréquents étaient l'hyperkaliémie (12,9 %), les céphalées (7,1 %), l'élévation de la créatinine sanguine (5,9 %) et l'hypotension (4,7 %). Chez les patients sans maladie rénale chronique, les EI les plus fréquents étaient les céphalées (5,1 %) et les vertiges (2,7 %). Les EI étaient plus fréquents chez les patients recevant du valsartan en association avec d'autres antihypertenseurs que chez les patients sous valsartan en monothérapie.

L'effet antihypertenseur du valsartan chez les enfants âgés de 1 an à moins de 6 ans a été évalué lors de trois études cliniques randomisées en double aveugle (chacune suivie d'une période d'extension). Dans la première étude portant sur 90 enfants âgés de 1 an à moins de 6 ans, deux décès et des cas isolés d'élévation marquée des transaminases hépatiques ont été observés. Ces cas sont survenus dans une population présentant des comorbidités significatives. Aucune relation causale avec Diovane n'a été établie. Dans les deux études suivantes, dans lesquelles 202 enfants âgés de 1 an à moins de 6 ans ont été randomisés, aucune élévation significative des transaminases hépatiques ni aucun décès ne sont survenus lors du traitement par valsartan.

Lors d'une analyse poolée des deux autres études incluant 202 enfants hypertendus (âgés de 1 an à moins de 6 ans), tous les patients ont reçu du valsartan en monothérapie pendant les périodes en double aveugle (hormis pendant la période de retrait du placebo). Parmi ceux-ci, 186 patients ont continué le traitement dans le cadre d'une étude d'extension ou d'une période en ouvert. Sur ces 202 patients, 33 (16,3 %) présentaient une maladie rénale chronique (DFGe à l'inclusion < 90 ml/min). Pendant la période en double aveugle, deux patients (1 %) ont arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable et, pendant la période en ouvert ou pendant la période d'extension, quatre patients (2,1 %) ont arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable. Pendant la période en double aveugle, 13 patients (7,0 %) ont présenté au moins un EI. Les EI les plus fréquents étaient les vomissements, n=3 (1,6 %) et les diarrhées, n=2 (1,1 %). Un EI (diarrhée) a été observé dans le groupe avec maladie rénale chronique. Pendant la période en ouvert, 5,4 % des patients (10/186) ont présenté au moins un EI. L'EI le plus fréquent était une diminution de l'appétit signalée par deux patients (1,1 %). Pendant la période en double aveugle et pendant les périodes en ouvert, une hyperkaliémie a été rapportée pour un patient durant chaque période. Aucun cas d'hypotension ni de vertiges n'a été observé pendant les périodes en double aveugle et en ouvert.

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

Le profil de 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.

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

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence inconnue	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence inconnue	Hypersensibilité y compris maladie sérique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hyperkaliémie
Fréquence inconnue	Augmentation du potassium sérique, hyponatrémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensation vertigineuse, Sensation vertigineuse orthostatique
Peu fréquent	Syncope, Céphalée
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	Dermatite bulleuse, éruption 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, Elévation de la créatinine sérique
Fréquence inconnue	Augmentation de l'urée plasmatique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie, Fatigue

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique	**Luxembourg**
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmps.be Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@fagg-afmps.be	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

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

Classe 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_1, responsable des effets connus de l'angiotensine II. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'angiotensine II secondaire au blocage du récepteur AT_1 pourrait stimuler le récepteur AT_2 libre, ce qui semble compenser l'effet du récepteur AT_1. Aucune activité agoniste partielle sur le récepteur AT1 n'a été mise en évidence pour le valsartan dont l'affinité pour le récepteur AT_1 est beaucoup plus forte (environ 20 000 fois) que pour le récepteur AT_2. 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 Diovane 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 Diovane n'a pas été associée à un rebond de l'hypertension ou à d'autres événements cliniques indésirables.

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

L'étude DROP (Diovane 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.

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 ventriculaire gauche (se manifestant par une fraction d'éjection ≤ 40 % à la ventriculographie isotopique ou ≤ 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 récidive 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/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 Diovane 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 = NS) dans les groupes valsartan (19,7 %) et placebo (19,4 %). Le bénéfice primaire a été une réduction de 27,5 % (IC à 95 % CI : 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 = 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.

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

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique. En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques. Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique (voir rubrique 4.4).

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Population pédiatrique

Hypertension

L'effet antihypertenseur du valsartan a été évalué dans quatre études cliniques randomisées, en double aveugle, chez 561 patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans inclus 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 deuxième étude clinique ayant inclus 300 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 17 ans inclus, 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.

Dans une troisième étude clinique menée en ouvert chez 150 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 17 ans, les patients éligibles (PA systolique ≥ 95e percentile pour l'âge, le sexe et la stature) ont reçu du valsartan pendant 18 mois afin d'en évaluer la sécurité et la tolérance. Sur les 150 patients participant à cette étude, 41 ont également reçu un antihypertenseur concomitant. Les doses étaient établies par catégorie de poids, que ce soit pour le traitement initial ou pour le traitement d'entretien. Ainsi, les patients pesant au minimum 18 kg et moins de 35 kg recevaient 40 mg, les patients pesant au minimum 35 kg et moins de 80 kg recevaient 80 mg, et les patients pesant au minimum 80 kg et moins de 160 kg recevaient 160 mg ; les doses étaient ensuite augmentées à 80 mg, 160 mg et 320 mg respectivement après une semaine. La moitié des patients enrôlés (50,0%, n = 75) présentaient une maladie rénale chronique, avec 29,3% (44) des patients en MRC de stade 2 (DFG compris entre 60 et 89 ml/min/1,73 m²) ou de stade 3 (DFG compris entre 30 et 59 ml/min/1,73 m²). La réduction moyenne de la pression artérielle systolique était de 14,9 mmHg chez tous les patients (valeur initiale 133,5 mmHg), de 18,4 mmHg chez les patients atteints de MRC (valeur initiale 131,9 mmHg) et de 11,5 mmHg chez les patients sans MRC (valeur initiale 135,1 mmHg). Le pourcentage de patients ayant atteint la maîtrise de la PA (PA systolique et PA diastolique < 95e percentile) était légèrement plus élevé dans le groupe présentant une MRC (79,5%) que dans le groupe sand MRC (72,2%).

Expérience clinique chez les enfants âgés de moins de 6 ans
Trois études cliniques ont été réalisées chez 291 patients âgés de 1 à 5 ans. Aucun enfant de moins de 1 an n'a été inclus dans ces études.

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

La troisième étude était une étude de 6 semaines, randomisée, en double aveugle, visant à évaluer la relation dose/réponse du valsartan chez 126 enfants âgés de 1 à 5 ans souffrant d'hypertension, avec ou sans maladie rénale chronique, randomisés dans deux groupes recevant soit une dose de 0,25 mg/kg soit une dose de 4 mg/kg de poids corporel. Au moment de l'évaluation, la réduction de la pression artérielle systolique moyenne (PAS moyenne)/pression artérielle diastolique moyenne (PAD moyenne) avec le valsartan à une dose de 4,0 mg/kg par rapport au valsartan à une dose de 0,25 mg/kg était de 8,5/6,8 mmHg contre 4,1/0,3 mmHg, respectivement ; (p=0,0157/p<0,0001). De manière similaire, le sous-groupe avec maladie rénale chronique a également présenté des réductions de la PAS moyenne/PAD moyenne avec le valsartan à une dose de 4,0 mg/kg par rapport au valsartan à une dose de 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg contre 1,2/+1,3 mmHg).

L'Agence Européenne du Médicament a exonéré le laboratoire de l'obligation de soumettre les résultats des études de Diovane 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 avec les comprimés et 1 à 2 heures avec la solution buvable. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 % et 39 % respectivement avec les comprimés et la solution buvable. L'exposition systémique et le pic de concentration plasmatique du valsartan sont d'environ 1,7 fois et 2,2 fois plus élevés avec la solution qu'avec les comprimés.

Les 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.

Elimination :
Le valsartan se caractérise par une décroissance cinétique multiexponentielle ($t_{½\alpha}$ < 1 h et $t_{½\beta}$ d'environ 9 heures). L'excrétion du valsartan se fait principalement par voie biliaire dans les fécès (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 Cmax 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 Diovane 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 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. Diovane 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 (voir les informations sur l'absorption à la rubrique 5.2).

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 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'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 nouveaux-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

Comprimé nu:
Cellulose microcristalline
Crospovidone type A
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

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

6.2 Incompatibilités

Non applicable.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées PVC/PVDC/Aluminium.
Boîtes de 14, 28, 30, 84, 90, 98 comprimés pelliculés.

Plaquettes thermoformées avec semainier PVC/PVDC/Aluminium.
Boîtes de 14, 28, 56, 98 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Novartis Pharma NV, Kouterveldstraat 2, B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE296414
LU : 2001120025

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

Date de première autorisation : 26 novembre 2001
Date de dernier renouvellement : 3 novembre 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 19.05.2026
Date d'approbation AFMPS : 07/2026