

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## Pr **AURO-VALSARTAN**

(valsartan)

**Comprimés de 40 mg, 80 mg, 160 mg et 320 mg**

Norme d'Auro Pharma

Antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II

**Auro Pharma Inc**  
3700, avenue Steeles ouest, Suite # 402  
Woodbridge, ON, L4L 8K8,  
CANADA

**Date de révision :**  
le 21 août 2015

Numéro de contrôle : 185680

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b> .....	<b>3</b>
SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	13
SURDOSAGE .....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	15
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	17
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION. ....	17
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	18
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>19</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	19
ESSAIS CLINIQUES .....	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	26
MICROBIOLOGIE .....	26
TOXICOLOGIE .....	26
RÉFÉRENCES .....	30
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	<b>31</b>

## Pr AURO-VALSARTAN

(valsartan)

Comprimés à 40 mg, 80 mg, 160 mg et 320 mg

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

#### SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme/teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés dosés à 40 mg, 80 mg, 160 mg et 320 mg	<p><u>Le noyau du comprimé contient :</u> Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, crospovidone, silice colloïdale anhydre, hypromellose, laurylsulfate de sodium, talc et stéarate de magnésium.</p> <p><u>La pellicule d'enrobage renferme :</u></p> <p><b>40 mg, 80 mg et 160 mg :</b> Hypromellose, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune.</p> <p><b>320 mg :</b> Hypromellose 6cP, dioxyde de titane, polyéthylène glycol (8000), oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune et oxyde de fer noir.</p>

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

AURO-VALSARTAN (valsartan) est indiqué :

- **Hypertension**
  - Pour le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée.
  - AURO-VALSARTAN peut être administré seul ou associé aux diurétiques thiazidiques.
  - L'efficacité et l'innocuité de l'association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ne sont pas établies.
- **Après un infarctus du myocarde**
  - Pour abaisser la mortalité cardiovasculaire, dans l'infarctus aigu du myocarde, chez un patient cliniquement stable, en présence de signes ou de symptômes de dysfonction ventriculaire gauche, lorsqu'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ne convient pas.
  - L'association du valsartan et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) n'a pas amélioré significativement les résultats cardiovasculaires, par rapport au valsartan utilisé seul. Cette association n'est donc pas recommandée.
- **Insuffisance cardiaque chronique**
  - AURO-VALSARTAN peut être utilisé dans l'insuffisance cardiaque chronique, en cas d'intolérance à un IECA. Rien n'indique que l'association du valsartan avec un IECA offre des

bienfaits accrus (voir ESSAIS CLINIQUES).

### Gériatrie (> 65 ans)

On n'a observé, globalement, aucune différence d'efficacité ou d'innocuité liée à l'âge, mais on ne peut exclure une sensibilité accrue chez certains sujets âgés.

### Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du valsartan ne sont pas établies chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

## CONTRE-INDICATIONS

- AURO-VALSARTAN est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité au valsartan ou à tout autre ingrédient de la préparation ou du contenant (voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- AURO-VALSARTAN est contre-indiqué chez les femmes enceintes et qui allaitent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes qui allaitent).
- L'emploi concomitant d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) – y compris AURO-VALSARTAN – avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez des patients atteints de diabète (diabète de type 1 ou de type 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) est contre-indiqué (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION, Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA] et Fonction rénale et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, *Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA] par les ARA, les IECA ou l'aliskirène*).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

L'administration d'antagonistes des récepteurs (AT<sub>1</sub>) de l'angiotensine (ARA) pendant la grossesse peut causer morbidité et mortalité chez le fœtus. Si une grossesse est détectée, il faut cesser de prendre AURO-VALSARTAN dès que possible (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

### Œdème de Quincke

Des cas d'œdème de Quincke, touchant notamment le larynx et la glotte, ayant entraîné une obstruction des voies aériennes et/ou une enflure du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue ont été signalés chez des patients traités par le valsartan : certains de ces patients avaient déjà présenté ce type de réaction lors de l'emploi d'autres médicaments, y compris des inhibiteurs de l'ECA. Les patients qui présentent un œdème de Quincke doivent immédiatement mettre fin au traitement par AURO-VALSARTAN et ne jamais le reprendre.

Si un stridor laryngé ou un œdème de Quincke touchant le visage, les membres, les lèvres, la langue ou la glotte survient, on doit interrompre le traitement par AURO-VALSARTAN sans tarder; il faut traiter le patient de façon adéquate, et le surveiller étroitement jusqu'à ce que l'œdème disparaisse. Dans les cas où l'œdème est limité au visage et aux lèvres, le problème se résorbe généralement sans traitement, bien que des antihistaminiques puissent être utiles pour soulager les symptômes. Lorsque la langue, la glotte ou le larynx sont touchés et risquent d'obstruer les voies aériennes, il faut rapidement administrer un traitement adéquat (incluant, entre autres choses, l'administration sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'adrénaline à 1:1000) (voir EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

Le valsartan ne doit pas être administré aux patients présentant une hypersensibilité connue (anaphylaxie) aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ou ayant des antécédents d'œdème de Quincke liés à l'emploi de ces médicaments (voir EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

## **Appareil cardiovasculaire**

### **Hypotension**

Des cas occasionnels d'hypotension symptomatique ont été rapportés sous valsartan, parfois après la première dose. Le risque est plus élevé en présence de carence volumique résultant de traitement diurétique, de régime hyposodé, de dialyse, de diarrhée ou de vomissements. Par suite du risque d'hypotension, en pareil contexte, il faut amorcer le traitement sous surveillance médicale étroite. Des considérations similaires s'appliquent en présence d'ischémie cardiaque ou de maladie vasculaire cérébrale, puisqu'une baisse excessive de la tension artérielle dans ce contexte peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Il faut user de prudence en amorçant le traitement après un infarctus aigu du myocarde. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou qui viennent de subir un infarctus du myocarde, le valsartan produit fréquemment une baisse de tension artérielle. Toutefois, il n'est généralement pas nécessaire de mettre fin au traitement si une évaluation préalable bien faite a conclu à un état stable. En cas d'hypotension symptomatique, il faut envisager de réduire la posologie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION - Après un infarctus du myocarde). Lorsque le traitement est amorcé après un infarctus du myocarde, le valsartan à posologie recommandée est associé à une fréquence accrue d'hypotension, comme réaction indésirable grave, par rapport au captopril à la posologie recommandée dans cette indication (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES - Après un infarctus du myocarde).

On a signalé une fréquence accrue d'hypotension chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Il faut envisager une surveillance des patients et un ajustement posologique.

### **Sténose valvulaire**

Le risque d'une baisse de perfusion coronarienne, sous vasodilatateurs, est théoriquement plus élevé en présence de sténose aortique, la postcharge n'étant pas réduite autant dans ce contexte.

### **Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)**

Des données indiquent que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine

(ARA), y compris le valsartan, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) avec l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Par conséquent, l'emploi d'AURO-VALSARTAN en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez ces patients. L'administration concomitante d'ARA, y compris AURO-VALSARTAN, avec d'autres agents qui bloquent le SRA, tels que les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est pas recommandée, étant donné que le risque de résultats défavorables ne peut être exclu chez ces patients.

### **Foie/voies biliaires/pancréas**

En moyenne, l'exposition au valsartan (telle qu'évaluée par l'ASC et la C<sub>max</sub>) de patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée est 2 fois plus élevée que celle de volontaires sains. Il faut donc user de prudence lorsqu'on administre du valsartan dans ce contexte (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE -- Pharmacocinétique).

### **Reins**

Par suite de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA), des changements du bilan rénal ont été observés chez des personnes sensibles. Là où le bilan rénal peut dépendre de l'activité du système RAA (sténose bilatérale des artères rénales, sténose unilatérale de l'artère rénale d'un rein unique, insuffisance cardiaque grave), les médicaments inhibant ce système ont été associés à : oligurie, azotémie progressive, voire insuffisance rénale aiguë et/ou décès. L'emploi concomitant de diurétiques, en pareil contexte, pourrait augmenter le risque de telles manifestations.

Après un infarctus du myocarde, on observe plus fréquemment un dysfonctionnement rénal important sous valsartan en monothérapie que sous captopril en monothérapie (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES - Après un infarctus du myocarde). On ignore si la possibilité d'une réduction légèrement plus marquée de la tension artérielle sous valsartan que sous captopril, en monothérapie, pourrait être en cause.

L'incidence d'hyperkaliémie cliniquement significative augmente également sous valsartan (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES - Épreuves de laboratoire), particulièrement en présence de diurétiques d'épargne potassique ou de suppléments de potassium. L'utilisation de tels médicaments devrait donc être évitée, ou faire l'objet de surveillance (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Interactions avec des médicaments - Médicaments augmentant la kaliémie).

Certains patients en insuffisance cardiaque ont présenté une augmentation de l'azote uréique, de la créatininémie et de la kaliémie, particulièrement des patients déjà atteints d'insuffisance rénale. Il pourrait falloir réduire la posologie de valsartan ou mettre fin au traitement. Lors de l'étude Val-HeFT (*Valsartan in Heart Failure Trial*), où 93 % des patients prenaient également des IECA, la fréquence d'abandon du traitement par suite d'augmentation de la créatininémie ou de la kaliémie atteignait 1,0 % sous valsartan comparativement à 0,2 % sous placebo.

Une évaluation adéquate de la fonction rénale doit accompagner le traitement par le valsartan.

L'emploi d'ARA – y compris AURO-VALSARTAN – ou d'IECA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (TFG < 60

mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) par les ARA, les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène).

### **Populations particulières**

**Grossesse :** Les médicaments affectant directement le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) peuvent, durant la grossesse, produire morbidité et mortalité fœtale et néonatale. Lorsqu'une grossesse est détectée, il faut cesser de prendre le valsartan dès que possible.

Les ARA ne sont pas recommandés durant la grossesse. Les données épidémiologiques sur le risque de tératogénèse après exposition à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (autre classe de médicaments agissant sur le SRAA) durant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes, mais on ne peut exclure une augmentation légère du risque. Compte tenu des données disponibles sur les ARA, un risque analogue pourrait exister avec ces médicaments. En cas de désir de grossesse, il faut passer à un antihypertenseur dont l'innocuité durant la grossesse est établie. Lorsqu'une grossesse est détectée, il faut interrompre immédiatement tout antagoniste des récepteurs (AT<sub>1</sub>) de l'angiotensine et, au besoin, instaurer un autre traitement.

On sait que les ARA, aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse, peuvent induire une toxicité fœtale (détérioration du bilan rénal, oligohydramnios et retard d'ossification crânienne) et néonatale (insuffisance rénale, hypotension et hyperkaliémie) chez l'humain.

On a rapporté des cas d'avortement spontané, d'oligoamnios et de dysfonctionnement rénal chez des nouveau-nés de mères ayant pris du valsartan par inadvertance.

En cas de contact *in utero* avec un antagoniste des récepteurs (AT<sub>1</sub>) de l'angiotensine, il faut surveiller de près l'apparition chez le nourrisson d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut soutenir la tension artérielle et la perfusion rénale. L'exsanguino-transfusion ou la dialyse pourraient s'avérer nécessaires pour contrer l'hypotension et/ou compenser une fonction rénale déficiente; toutefois, les tentatives limitées avec ces méthodes n'ont pas été associées à des avantages cliniques significatifs. La dialyse ne permet pas d'épurer le valsartan.

Données chez l'animal : Aucun effet tératogène n'a été observé après administration de doses orales de valsartan ≤ 600 mg/kg/jour à des rates et à des souris gestantes, et ≤ 10 mg/kg/jour à des lapines gestantes. Toutefois, on signalait une diminution significative du poids du fœtus, du poids à la naissance et du taux de survie néonatale, de même qu'un léger retard développemental, lors d'études sur le rat sous valsartan, à dose orale toxique pour la femelle gravide (diminution du gain de poids et de la prise de nourriture) de 600 mg/kg/jour durant l'organogénèse ou durant la fin de la gestation et l'allaitement. Chez le lapin, on observait une toxicité fœtale et maternelle (mortalité) aux doses de 5 et 10 mg/kg/jour.

**Allaitement :** On ignore si le valsartan est excrété dans le lait maternel humain, mais on a mesuré un taux significatif du médicament dans le lait chez la rate. Un grand nombre de médicaments passent dans le lait maternel; en raison du risque de réactions indésirables chez le nourrisson, il faudra mettre fin soit à l'allaitement soit au médicament, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

**Pédiatrie :** L'innocuité et l'efficacité du valsartan ne sont pas établies chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

**Gériatrie (> 65 ans) :** Lors des essais cliniques contrôlés, on n’observait aucune différence liée à l’âge quant aux réactions indésirables, mais on ne peut écarter la possibilité d’une sensibilité accrue chez certaines personnes âgées.

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

### Réactions indésirables rapportées au cours des essais cliniques

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, la fréquence des réactions indésirables pourrait y différer de celle observée en pratique. Cette fréquence ne saurait être comparée à celle obtenue lors d’essais cliniques sur un autre produit. Les données provenant d’essais cliniques permettent de relever les effets secondaires liés au médicament et de donner une idée approximative de leur fréquence.*

### Hypertension

On a évalué l’innocuité du valsartan chez plus de 4 300 hypertendus, dont > 600 durant plus de 6 mois et > 330 durant plus d’un an. Parmi ces patients, 3 634 ont reçu le valsartan en monothérapie dans des essais cliniques contrôlés.

Lors des essais cliniques contrôlés, le taux d’arrêt du traitement en raison de réactions indésirables était de 3,1 % sous valsartan en monothérapie et de 4 % sous placebo.

Les réactions indésirables graves possibles suivantes ont été rarement rapportées sous valsartan dans des essais cliniques contrôlés : syncope, hypotension.

Les données du tableau suivant proviennent d’essais contrôlés, à double insu, menés chez des patients prenant du valsartan à raison de 80 à 160 mg/jour en monothérapie. Le tableau comprend toutes les réactions indésirables dont la fréquence était  $\geq 1$  % sous valsartan, sans égard à la cause. La fréquence des réactions indésirables n’ayant pas semblé proportionnelle à la dose, le tableau ne tient pas compte de ce paramètre.

**Tableau 1 - Hypertension : Valsartan en monothérapie (80 à 160 mg/jour) -- Réactions indésirables dans les études contrôlées à double insu**

	Valsartan N= 2827 %	Placebo N= 1007 %
<b>Système nerveux central</b>		
Céphalée	8,5	13,6
Étourdissements	2,8	3,9
<b>Appareil respiratoire</b>		
Infection des voies respiratoires supérieures	2,9	2,3
Toux	2,7	1,3
Rhinite	1,8	2,0
Sinusite	1,5	1,7
Pharyngite	1,3	0,7
Bronchite	1,1	1,3
<b>Appareil digestif</b>		
Diarrhée	2,5	1,6
Douleur abdominale	1,3	0,9
Nausée	1,5	2,2
Dyspepsie	1,1	1,8



	<b>Valsartan</b> N= 2827 %	<b>Placebo</b> N= 1007 %
<b>Appareil locomoteur</b>		
Arthralgie	1,3	0,9
Douleur lombaire	2,2	1,5
<b>Organisme entier</b>		
Fatigue	1,9	1,3
<b>Autre</b>		
Infection virale	3,1	2,6

Lors d'une étude sur le valsartan (posologie initiale : 20-320 mg), la fréquence des étourdissements augmentait sous 320 mg (9 %) par rapport à 20-160 mg (2 à 4 %). Lors d'une autre étude sur le valsartan, avec augmentation progressive de la posologie jusqu'à 320 mg, la fréquence des étourdissements était comparable à celle observée à la dose de 160 mg (1 %).

Lors des essais cliniques contrôlés à double insu, les réactions indésirables suivantes ont été signalées, à une fréquence de <1 %, sous valsartan, sans égard à la cause : symptômes orthostatiques, douleur thoracique, palpitations, myalgie, asthénie, somnolence, vertige, impuissance, épistaxis, alvéolite fibrosante (1 cas), réactions allergiques, urticaire, prurit et éruptions cutanées.

### Après un infarctus du myocarde

Le tableau ci-après résume la fréquence de certaines réactions indésirables graves (fréquence  $\geq 0,4$  % dans l'un ou l'autre groupe de traitement) pour les groupes valsartan, valsartan + captopril et captopril d'une vaste étude randomisée à double insu. Les réactions indésirables graves reliées à la maladie étudiée ne figurent pas dans ce tableau.

#### Tableau 2- Après un infarctus du myocarde :

Réactions indésirables graves (sélection) par groupe de traitement (échantillon d'innocuité)

	<b>Valsartan</b>	<b>Valsartan + Captopril</b>	<b>Captopril</b>
	<b>n = 4885</b>	<b>n = 4862</b>	<b>n = 4879</b>
	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>
Hypotension [1]	2.8	3.3	2.0
Syncope	0.7	0.6	0.6
Étourdissements	0.4	0.4	0.3
Causes rénales [2]	3.1	3.0	2.0
Hyperkaliémie	0.4	0.6	0.4
Fibrillation auriculaire	1.0	0.7	0.8
Toux	0.3	0.5	0.4
Perturbation du goût [3]	0.1	0.4	0.3

[1] Comprend les réactions indésirables graves reliées à : hypotension, hypotension orthostatique.

[2] Comprend les réactions indésirables graves reliées à : insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale chronique, augmentation de la créatinine sérique.

[3] Comprend : agueusie, dysgueusie et hypogueusie

On a observé un dysfonctionnement rénal majeur chez 3,8 %, 3,7 % et 2,6 %, respectivement, des patients sous valsartan, valsartan + captopril et captopril. Définition du dysfonctionnement rénal majeur : mortalité

de cause rénale, réaction indésirable grave évoquant une insuffisance rénale, interruption temporaire ou définitive du médicament à l'étude pour cause rénale.

### **Insuffisance cardiaque**

Dans l'insuffisance cardiaque, le profil de réactions indésirables du valsartan cadrerait avec la pharmacologie du médicament et l'état de santé des patients, aux doses utilisées dans l'étude Val-HeFT (*Valsartan Heart Failure Trial*).

### **Résultats hématologiques et chimiques anormaux**

#### **Épreuves de laboratoire**

Les données suivantes proviennent d'études menées dans l'hypertension, à moins d'indication contraire.

**Hyperkaliémie :** Chez les hypertendus, on observait une augmentation > 20 % de la kaliémie chez 5 % des patients sous valsartan, comparativement à 3 % des patients sous placebo. L'hyperkaliémie a été signalée comme réaction indésirable après un infarctus, chez 2,3 %, 2,4 % et 1,5 % des patients, respectivement, sous valsartan, sous valsartan + captopril et sous captopril. Dans l'insuffisance cardiaque, on observait une augmentation > 20 % de la kaliémie chez 10 % des patients sous valsartan, comparativement à 5,1 % des patients sous placebo.

**Créatinine :** Lors d'essais cliniques contrôlés sur l'hypertension, on observait une légère augmentation de la créatinine chez 1,1 % des patients sous valsartan et chez 0,8 % des patients sous placebo. Après un infarctus, la créatininémie doublait chez 4,2 % des patients sous valsartan, 4,8 % des patients sous valsartan + captopril et 3,4 % des patients sous captopril. Dans l'insuffisance cardiaque, on observait une augmentation > 50 % de la créatininémie chez 3,9 % des patients sous valsartan, comparativement à 0,9 % des patients sous placebo.

**Azote uréique (BUN) :** Lors d'essais cliniques sur l'insuffisance cardiaque, on observait une augmentation > 50 % de l'azote uréique chez 16,6 % des patients sous valsartan, comparativement à 6,3 % des patients sous placebo.

**Hémoglobine et hémocrite :** Lors d'essais cliniques contrôlés, on observait une diminution > 20 % de l'hémoglobine et de l'hématocrite chez 0,4 % et 0,8 %, respectivement, des patient sous valsartan, comparativement à 0,1 % et 0,1 % des patients sous placebo. Un patient sous valsartan a dû cesser son traitement par suite d'anémie microcytaire.

**Acide urique :** Lors d'essais cliniques contrôlés par placebo, on observait une augmentation du taux d'acide urique (départ c. fin de l'étude) chez 2,6 % des patients sous valsartan en monothérapie, chez 8,2 % des patients sous valsartan + hydrochlorothiazide, chez 6 % des patients sous hydrochlorothiazide seul et chez 2,3 % des patients sous placebo.

**Neutropénie :** On a observé une neutropénie chez 1,9 % des patients sous valsartan et chez 0,8 % des patients sous placebo.

Lors des essais cliniques contrôlés, on a observé une thrombocytopénie chez 0,1 % des patients.

## **Réactions indésirables rapportées en pharmacovigilance**

Autres réactions indésirables rapportées en pharmacovigilance : anaphylaxie (très rare), œdème de Quincke (avec œdème du visage, des lèvres ou de la langue), dermatite bulleuse (fréquence inconnue), insuffisance rénale (très rare), photosensibilité, augmentation de la tension artérielle et perturbation du goût.

Les effets indésirables graves suivants, sans égard à la causalité et de fréquence inconnue, ont été signalés lors des essais cliniques ou après la commercialisation du produit : érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, toxidermie, nécrose cutanée, éruption cutanée avec desquamation, pemphigus et pemphigoïde.

Des cas de douleur musculaire, de faiblesse musculaire, de myosite et de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients prenant des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II.

Les autres effets indésirables suivants, de fréquence inconnue, ont été signalés lors des essais cliniques ou après la commercialisation du produit : réactions d'hypersensibilité se manifestant notamment par une maladie sérique, une vascularite, de l'insomnie ou une perte de libido.

Trouble hépatobiliaire : Une élévation des paramètres de la fonction hépatique (augmentation de la concentration d'enzymes hépatiques), y compris de la bilirubinémie, a été observée.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions avec des médicaments**

#### *Diurétiques*

Les patients sous diurétiques, surtout ceux qui en prennent depuis peu, présentent parfois une baisse excessive de tension artérielle après le début du traitement par le valsartan; on peut réduire le risque d'hypotension symptomatique en interrompant le diurétique avant d'amorcer le traitement par le valsartan (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Système cardiovasculaire - Hypotension). Aucune interaction médicamenteuse significative sur le plan clinique n'a été observée avec les diurétiques thiazidiques.

#### *Agents augmentant le taux de potassium sérique*

L'emploi concomitant de diurétiques d'épargne potassique (p. ex., la spironolactone, le triamtérène et l'amiloride) ou d'autres médicaments pouvant augmenter le taux de potassium (p. ex., l'héparine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole), de suppléments de potassium ou de succédanés de sel contenant du potassium peut avoir pour effet d'augmenter le taux de potassium sérique.

Le valsartan diminuant la production d'aldostérone, la coadministration de diurétiques d'épargne potassique ou de suppléments de potassium n'est indiquée qu'en cas d'hypokaliémie confirmée; la kaliémie doit alors être vérifiée régulièrement. Il faut également user de prudence avec les substituts de sel contenant du potassium.

### *Sels de Lithium*

Une augmentation réversible des concentrations sériques et de la toxicité du lithium a été signalée lors de l'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'ECA ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris le valsartan. Par conséquent, il est recommandé de surveiller étroitement les concentrations sériques de lithium en cas d'administration concomitante de ces agents. Si l'on emploie également un diurétique, les risques de toxicité attribuables au lithium pourraient être accrus avec le valsartan.

### *Sels de lithium*

Comme c'est le cas avec d'autres médicaments qui favorisent l'élimination du sodium, il se peut que la clairance du lithium soit réduite. Par conséquent, on doit surveiller attentivement les concentrations sériques de lithium si l'on administre des sels de lithium.

### *Warfarine*

La coadministration de valsartan et de warfarine pendant 3 jours n'affectait ni la biodisponibilité du valsartan ni le temps de céphaline activé, mais augmentait de 12 % le temps de prothrombine.

### *Digoxine*

La coadministration d'une dose unique de digoxine et de valsartan n'a provoqué aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative. On ne dispose d'aucune donnée à l'état d'équilibre.

### *Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2) : L'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'AINS peut se traduire par une atténuation de l'effet antihypertenseur. De plus, chez les patients âgés, hypovolémiques (p. ex., ceux qui suivent un traitement par des diurétiques) ou dont la fonction rénale est atteinte, l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'AINS peut accroître le risque de détérioration de la fonction rénale, au point d'entraîner une insuffisance rénale aiguë dans certains cas. Ainsi, il faut surveiller la fonction rénale lors de l'amorce ou de la modification du traitement, de même qu'à intervalles ponctuels, chez les patients qui prennent des AINS pendant un traitement par le valsartan.

### *Transporteurs OATP1B1 et/ou MRP2*

Les résultats d'une étude *in vitro* réalisée sur des échantillons de tissu hépatique humain montrent que le valsartan est un substrat des transporteurs OATP1B1 et MRP2 assurant respectivement la capture et l'efflux hépatiques des médicaments. Cela dit, l'administration concomitante d'inhibiteurs du transporteur de capture (rifampine, cyclosporine) ou d'efflux (ritonavir) risque d'accroître l'exposition générale au valsartan.

*Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) par les ARA, les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Double blocage du système rénine angiotensine (SRA).*

## **Interactions avec des aliments**

Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique - Absorption

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

#### **Insuffisance hépatique**

Aucun ajustement de la posologie initiale n'est requis en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Toutefois, la présence de maladie hépatique impose la prudence (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique, ainsi que MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Foie / voies biliaires / pancréas).

#### **Insuffisance rénale**

Aucun ajustement de la posologie initiale n'est requis en présence d'insuffisance rénale, y compris en cas d'hémodialyse. On recommande toutefois une surveillance adéquate des patients (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique, ainsi que MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Reins).

#### **Gériatrie**

Aucun ajustement posologique requis (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières - Gériatrie).

#### **Traitement diurétique concomitant**

Chez les patients sous diurétiques, il faut user de prudence en ajoutant du valsartan; en effet, la carence volumique possible chez ces patients accroît le risque d'hypotension à l'ajout d'un nouvel antihypertenseur. Afin de réduire le risque d'hypotension, il faut, si possible, interrompre le diurétique 2 ou 3 jours avant d'introduire le valsartan (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension). Si l'état du patient ne permet pas d'interrompre le diurétique, il faut administrer le valsartan avec prudence et surveiller étroitement la tension artérielle. La posologie devra ensuite être ajustée selon la réponse du patient.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

#### **Hypertension**

Avant de commencer le traitement, il faut prendre en compte les traitements antihypertenseurs récents, le degré d'hypertension, la restriction sodée, et d'autres facteurs cliniques pertinents (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Hypotension). Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie d'autres antihypertenseurs associés au valsartan.

La posologie initiale recommandée d'AURO-VALSARTAN est de 80 mg/jour en une seule prise. L'effet antihypertenseur apparaît en 2 semaines et la réduction maximale de la tension artérielle, généralement en 4

semaines. En cas de maîtrise incomplète de la tension artérielle, on peut augmenter la posologie jusqu'à 320 mg/jour ou ajouter un diurétique thiazidique.

On ne recommande pas de prescrire la dose maximale de 320 mg sans augmentation graduelle de la posologie.

Il faut prendre AURO-VALSARTAN de la même façon tous les jours : avec ou sans nourriture (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique).

### **Après un infarctus du myocarde**

Le valsartan peut être amorcé dès 12 heures après un infarctus du myocarde chez les patients cliniquement stables. Pour réduire le risque d'hypotension, on recommande une posologie initiale de 20 mg, 2 fois par jour. La posologie peut ensuite être augmentée en 7 jours à 40 mg, 2 fois par jour, puis ajustée par paliers jusqu'à la posologie d'entretien cible de 160 mg, 2 fois par jour, selon la tolérance. Si une hypotension symptomatique ou une insuffisance rénale survenait, il faudrait envisager de réduire la posologie. Le valsartan doit être associé aux autres traitements classiques après un infarctus du myocarde, dont thrombolytiques, aspirine et statines, selon le cas.

Dans ce contexte clinique, l'association de bêtabloquants et de valsartan doit être encouragée, si indiquée, puisqu'elle peut amplifier la baisse du risque relatif comparativement au valsartan seul (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE -- Après un infarctus du myocarde).

### **Insuffisance cardiaque**

La posologie de départ recommandée D'AURO-VALSARTAN est de 40 mg, 2 fois par jour. On recommande d'augmenter la posologie toutes les deux semaines, à 80 puis à 160 mg, 2 fois par jour, jusqu'à la posologie maximale tolérée par le patient. Il faut également envisager de réduire la posologie de tout diurétique concomitant. La posologie maximale recommandée est de 160 mg, 2 fois par jour.

### **Dose oubliée**

Les patients doivent prendre leur médicament au même moment de la journée, le matin de préférence. Si une journée a été sautée, il faut prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Il ne faut pas doubler la dose.

### **SURDOSAGE**

On manque de données sur le surdosage de valsartan chez l'humain. Les manifestations les plus probables de surdosage seraient l'hypotension et la tachycardie; une bradycardie réflexe peut apparaître par stimulation vagale (parasymphatique). Des cas de baisse du niveau de conscience, de collapsus cardiovasculaire et de choc ont été signalés. En cas d'hypotension symptomatique, il faut administrer un traitement de soutien.

Le valsartan ne peut être épuré par dialyse.

Pour le traitement d'un surdosage présumé par le médicament, il est recommandé de communiquer avec le centre antipoison régional.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le valsartan est un antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II agissant par voie orale.

Le valsartan agit de façon sélective sur le récepteur de type AT<sub>1</sub> à travers lequel s'effectuent les actions cardiovasculaires connues de l'angiotensine II, principale hormone vasomotrice du système rénine-angiotensine. D'après les données actuelles, le récepteur de type AT<sub>2</sub>, présent dans le cerveau, l'endomètre et le myomètre de l'adulte ainsi que le rein et les glandes surrénales du fœtus, n'interviendrait pas dans l'homéostasie cardiovasculaire. Le valsartan ne manifeste aucune activité agoniste partielle sur le récepteur AT<sub>1</sub> et semble essentiellement dépourvu d'effet sur le récepteur AT<sub>2</sub>. Le valsartan ne se lie pas non plus aux autres récepteurs d'hormones ni aux canaux ioniques d'importance pour la régulation cardiovasculaire (qu'il ne bloque donc pas). Le principal dérivé du valsartan, le valeryl 4-hydroxy valsartan, est essentiellement inactif.

L'angiotensine II exerce une vaste gamme d'effets physiologiques, dont un grand nombre participent directement ou indirectement à la régulation de la tension artérielle. Puissant vasoconstricteur, l'angiotensine II est dotée d'effet vasopresseur direct. Elle favorise également la rétention sodique et la sécrétion d'aldostérone.

Le blocage des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II augmente du double ou du triple le taux plasmatique de rénine et d'angiotensine II chez l'hypertendu. On ignore les effets à long terme de la stimulation accrue des récepteurs AT<sub>2</sub> par l'angiotensine II.

Le valsartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), également appelée kinase II, qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II et dégrade la bradykinine.

En présence d'albuminurie, dans le de diabète de type II, le valsartan entraîne une baisse significative de l'excrétion urinaire d'albumine.

### **Pharmacodynamie**

Le valsartan inhibe l'effet vasopresseur d'une perfusion d'angiotensine II. Le pic sérique d'une dose orale de 80 mg inhibe à 80 % l'effet vasopresseur; après 24 heures, l'inhibition est encore de 30 %.

L'effet antihypertenseur du valsartan débute environ 2 heures, après une dose orale unique, et le pic sérique est atteint en 4 à 6 heures chez la plupart des patients.

L'effet antihypertenseur du valsartan dure 24 heures après la prise. Le rapport creux/pic va de 0,54 à 0,76. Le valsartan abaisse la tension artérielle des hypertendus sans affecter la fréquence cardiaque.

À doses répétées, la réduction maximale de la tension artérielle, généralement atteinte en 4 semaines à toutes les posologies, se maintient au long cours. L'ajout d'hydrochlorothiazide amplifie la baisse de tension artérielle.

On ne constate aucun effet de rebond lors d'arrêt brutal du traitement.

Les données actuelles ne montrent pas de différence pharmacodynamique entre les hypertendus Noirs et

Blancs, toutefois un doute persiste puisqu'on a constaté que les antihypertenseurs affectant le système rénine-angiotensine (IECA et antagonistes des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II) étaient moins efficaces chez les hypertendus à rénine basse (ce qui est souvent le cas des Noirs).

### **Pharmacocinétique**

La pharmacocinétique du valsartan étant linéaire entre 80 et 320 mg, le médicament ne s'accumule pas de façon appréciable dans le plasma après administration répétée.

**Absorption :** Les concentrations plasmatiques maximales de valsartan sont atteintes dans les 2 à 4 heures qui suivent l'administration orale du médicament en monothérapie. La biodisponibilité absolue moyenne du valsartan est d'environ 23 %, mais la fourchette est très large. La prise de nourriture avec le valsartan diminue l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique du valsartan de 48 %. Toutefois, après environ 8 heures, la concentration plasmatique du valsartan est similaire avec ou sans nourriture. Ces données relatives à l'effet des aliments ont été obtenues avec la présentation du valsartan en gélules. On n'a pas établi jusqu'ici l'effet des aliments associé à la présentation du valsartan en comprimés.

**Distribution :** Le valsartan se lie à 94-97 % aux protéines sériques, principalement à l'albumine. Après administration intraveineuse, le volume de distribution du valsartan à l'état d'équilibre est d'environ 17 litres, ce qui signifie que la distribution tissulaire du valsartan n'est pas très importante.

**Biotransformation :** Le valsartan ne subit pas de biotransformation importante : seulement environ 20 % de la dose est récupérée sous forme de métabolites. Un métabolite de type hydroxy a été détecté dans le plasma à de faibles concentrations (moins de 10 % de la valeur de l'ASC du valsartan). Ce métabolite est considéré inactif sur le plan pharmacologique. Les cytochromes P450 ne semblent pas intervenir dans la biotransformation du valsartan. On ignore quelles enzymes sont responsables de la biotransformation du valsartan.

**Excrétion :** Par suite d'une administration intraveineuse, le valsartan présente un profil cinétique d'élimination bi-exponentiel ( $t_{1/2\alpha} < 1$  heure et  $t_{1/2\beta}$  de 5 à 9 heures). Après administration d'une solution orale de valsartan radiomarqué au C<sup>14</sup>, 83 % du valsartan absorbé est excrété dans les fèces et 13 %, dans l'urine, principalement sous forme de molécule mère. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique du valsartan s'établit à environ 2 L/h. Le valsartan a une demi-vie de 6 heures.

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Pédiatrie :** L'innocuité et l'efficacité du valsartan chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

**Gériatrie :** En gériatrie, l'exposition au valsartan (ASC et C<sub>max</sub>) augmente d'environ 50 % et la demi-vie est plus longue que chez l'adulte jeune, mais il est démontré que cette différence est sans portée clinique.

**Sexe :** La concentration plasmatique est similaire chez les deux sexes.

**Insuffisance hépatique :** Chez le patient porteur de maladie hépatique chronique légère ou modérée, l'exposition (ASC et C<sub>max</sub>) au valsartan est en moyenne deux fois plus élevée que chez le volontaire sain (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Insuffisance rénale :** La clairance rénale représente seulement 30 % de la clairance plasmatique totale. Il ne



semble pas y avoir de corrélation entre le bilan rénal et l'exposition au valsartan (ASC et C<sub>max</sub>), quel que soit le degré d'insuffisance rénale. D'après les données limitées provenant de patients atteints d'insuffisance rénale en hémodialyse, leur exposition au valsartan est comparable à celle de patients dont la clairance de la créatinine est > 10 ml/min.

### **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver à une température ambiante de 15°C à 30 °C.

### **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet

## FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique	Comprimés			
Dosage	40 mg	80 mg	160 mg	320 mg
<b>Description</b>	Comprimés de couleur jaune, biconvexes, pelliculés, ovales, à bords biseautés, portant l'inscription gravée 'I' d'un côté et l'inscription '7' & '3' de part et d'autre d'une rainure de l'autre.	Comprimés de couleur rouge clair, biconvexes, pelliculés, ovales, à bords biseautés, portant l'inscription gravée 'I' d'un côté et '8' de l'autre.	Comprimés de couleur gris-orange, biconvexes, pelliculés, ovales, à bords biseautés, portant l'inscription gravée 'I' d'un côté et '67' de l'autre.	Comprimés de couleur gris foncé-violet, biconvexes, pelliculés, ovales, à bords biseautés, portant l'inscription gravée 'I' d'un côté et '76' de l'autre.
<b>Composition</b>	<p><b>Ingrédients non médicinaux :</b></p> <p><u>Le noyau du comprimé contient :</u> Cellulose microcristalline (Avicel PH 101), lactose monohydraté (Pharmatose 200 M), crospovidone (Polypladone XL10), silice colloïdale anhydre (Aerosil 200 Pharma), hypromellose (Methocel E5LV premium), laurylsulfate de sodium (Texapon K 12 P PH), cellulose microcristalline (Avicel PH 112), talc (Luzenac Pharma) et stéarate de magnésium.</p> <p><u>La pellicule d'enrobage renferme :</u></p> <p><b>40 mg, 80 mg et 160 mg :</b> Hypromellose 6cP, dioxyde de titane, polyéthylène glycol (8000), oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune.</p> <p><b>320 mg :</b> Hypromellose 6cP, dioxyde de titane, polyéthylène glycol (8000), oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune et oxyde de fer noir</p>			
<b>Conditionnement</b>	Disponibles en plaquettes alvéolés de 28 (2x14) comprimés ou en flacons en PEHD de 30, 100, 500, et 1000 comprimés. Puisque les comprimés dosés 40 mg sont sécables, ceux-ci peuvent être utilisés pour amorcer la thérapie après un infarctus du myocarde (Voir - POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Après un infarctus du myocarde).	Disponibles en plaquettes alvéolés de 28 (2x14) comprimés ou en flacons en PEHD de 30, 90, 100, 500 et 1000 comprimés	Disponibles en plaquettes alvéolés de 28 (2x14) comprimés ou en flacons en PEHD de 30, 90, 100, 500 et 1000 comprimés.	Disponibles en plaquettes alvéolés de 28 (2x14) comprimés ou en flacons en PEHD de 30, 90, 100 et 500 comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Valsartan

Nom chimique : Acide (*S*)-3-méthyl-2((pentanoyl)(4-(2-1H-tétrazol-5 yl)phényl)benzyl)amino) = butanoïque

(Ou)

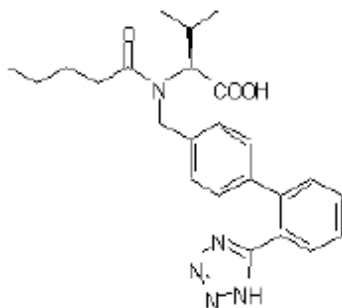
N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(1H-Tétrazol-5-yl)-(1,1'-Biphenyl)-4-yl] Methyl]-(L)-Valine

(Ou)

(*S*)-*N*-valeryl-*N*-{[2'-(1H-tétrazol-5-yl) biphenyl-4-yl] methyl}-valine

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> / 435,52 g/mol

Formule moléculaire :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre hygroscopique de couleur blanche ou presque blanche.

Solubilité : Librement soluble dans le méthanol et l'éthanol, légèrement soluble dans le dichlorométhane, et pratiquement insoluble dans l'eau.

## ESSAIS CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparée

Une étude à double insu, croisée, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, a été menée auprès de 41 volontaires masculins sains et à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés Auro-Valsartan dosés à 320 mg (À l'étude) d'Aurobindo Pharma Limited, Inde, fabriqués pour Auro Pharma Inc., à celle des comprimés Diovan (valsartan) dosés à 320 mg (Référence) de Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Canada.

### Résumé des données de biodisponibilité comparée

<b>Valsartan (1 x 320 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>À l'étude*</b>	<b>Référence†</b>	<b>Rapport des moyennes géométriques (%)#</b>	<b>Intervalle de confiance à 90 % #</b>
<b>ASC<sub>0-t</sub> (hr.ng/mL)</b>	60701,45 65977,02 (41,30)	66591,84 72969,66 (43,50)	91,15	81,17-102,37
<b>ASC<sub>I</sub> (hr.ng/mL)</b>	61126,46 66438,48 (41,50)	67106,03 73528,30 (43,50)	91,09	81,15-102,25
<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	9053,30 9643,24 (36,30)	9587,07 10418,20 (41,30)	94,43	83,88-106,31
<b>T<sub>max</sub><sup>§</sup> (hr)</b>	3,33 (1,33-4,50)	3,33 (1,33-4,50)		
<b>T<sub>1/2</sub><sup>§</sup> (hr)</b>	6,73 (18,20)	6,97 (18,60)		

\*Comprimés AURO-VALSARTAN (comprimés de valsartan à 320 mg) par Auro Pharma Inc

†Comprimés DIOVAN® (comprimés de valsartan à 320 mg), de Novartis Pharmaceuticals Canada Inc, achetés au Canada.

§Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

§Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

### Données démographiques et plan de l'essai

Sans objet

### Résultats d'étude

#### Hypertension

Lors d'une étude contrôlée de 6 semaines sur l'incidence de toux associée au valsartan, menée auprès d'hypertendus qui toussaient sous IECA, on a constaté que l'incidence de toux sous valsartan était significativement plus basse que chez les patients auxquels on administrait à nouveau un IECA. De plus, une

analyse globale des données d'essais cliniques à double insu menés auprès de 4 565 patients révèle que l'incidence de toux spontanément signalée était de 2,7 % sous valsartan (80 et 160 mg) (n = 2827), comparativement à 1,3 % sous placebo (n = 1007). L'incidence de toux sous IECA (n = 731) était de 12,6 %.

L'effet antihypertenseur du valsartan a été démontré principalement dans 9 études contrôlées par placebo, de 4 à 12 semaines (dont 1 étude chez les >65 ans), sous posologie allant de 10 à 320 mg/jour, menées auprès de patients dont la tension diastolique allait de 95 à 115 mmHg. Ces études comparaient 160 mg de valsartan en une ou deux prises par jour, étudiaient le pic et le creux plasmatique et comparaient la réponse selon le sexe, l'âge et l'origine raciale.

Dans l'hypertension essentielle, le valsartan abaisse significativement la tension artérielle systolique et diastolique en position assise, couchée ou debout, en l'absence quasi totale de variation orthostatique.

En général, l'effet antihypertenseur du valsartan débute environ 2 heures après une dose orale unique, et atteint son maximum en 6 heures. L'effet antihypertenseur du valsartan dure 24 heures après la prise, mais sa puissance diminue à faible dose (40 mg), sans doute par suite d'une diminution de l'inhibition de l'angiotensine II. À forte dose (160 mg), toutefois, la puissance de l'effet varie peu entre le pic et le creux plasmatique. À doses répétées, quelle que soit la posologie, la baisse de tension artérielle est importante après 2 semaines et atteint son maximum après 4 semaines. Dans les études à long terme (non contrôlées), l'effet du valsartan semblait se maintenir pendant jusqu'à deux ans. L'effet antihypertenseur est indépendant de l'âge, du sexe et de l'origine raciale.

On ne constate aucun effet de rebond lors d'arrêt brutal du traitement.

Les 9 études portant sur le valsartan en monothérapie regroupaient >2 800 patients randomisés à recevoir diverses posologies de valsartan et environ 1 100 patients randomisés au groupe placebo. Si l'effet du médicament, à posologie <80 mg, ne différait pas systématiquement de celui du placebo lors du creux sérique, à partir de 80 mg le médicament abaissait la tension artérielle systolique et diastolique proportionnellement à la dose (80 mg, 160 mg ou 320 mg), la différence par rapport au placebo atteignant 6-9/3-5 mmHg sous 80-160 mg, et 8-9/4-7 mmHg sous 320 mg. Dans une autre étude, la baisse de tension artérielle sous valsartan à 320 mg, 1 fois par jour, était plus marquée (-2,6/1,2 mmHg) que sous valsartan à 160 mg, 1 fois par jour.

Si la tension artérielle n'était pas maîtrisée par le valsartan à 80 mg, 1 fois par jour, on augmentait la posologie à 160 mg, 1 fois par jour, ou à 80 mg, 2 fois par jour, avec des résultats comparables. Lors des essais contrôlés, l'effet antihypertenseur du valsartan à 80 mg, 1 fois par jour, de l'énalapril à 20 mg, 1 fois par jour, et du lisinopril à 10 mg, 1 fois par jour, était similaire.

On n'observait essentiellement aucun changement de la fréquence cardiaque sous valsartan durant les essais contrôlés.

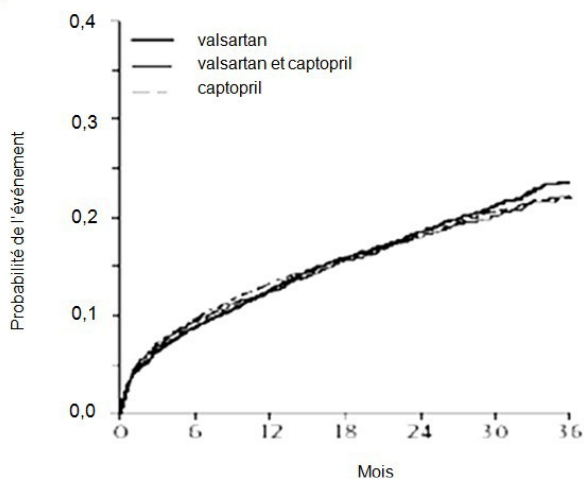
### **Après un infarctus du myocarde**

L'essai VALIANT (*VALsartan In Acute myocardial infarction*), essai international contrôlé, randomisé, à double insu, regroupait 14 703 patients en infarctus aigu du myocarde et présentant des signes/symptômes d'insuffisance cardiaque et/ou des signes de dysfonction ventriculaire gauche systolique (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 affectés au hasard, entre 12 heures et 10 jours après les premiers symptômes d'infarctus du myocarde, à l'un des 3 groupes suivants : valsartan (posologie initiale de 20 mg, 2 fois par jour, avec augmentation par paliers jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient,  $\leq 160$  mg, 2 fois

par jour), captopril (IECA) (posologie initiale de 6,25 mg, 3 fois par jour, avec augmentation par paliers jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient,  $\leq 50$  mg, 3 fois par jour), ou association valsartan-captopril (valsartan : de 20 mg, 2 fois par jour, avec augmentation par paliers jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient,  $\leq 80$  mg, 2 fois par jour; captopril : même schéma qu'en monothérapie). La durée moyenne du traitement était de 2 ans. En monothérapie, la dose quotidienne moyenne de valsartan était de 217 mg et celle du captopril, de 104 mg, tandis que sous traitement d'association, la dose quotidienne moyenne de valsartan était de 103 mg et celle de captopril, de 93 mg. Le traitement de départ comprenait aspirine (91 %), bêtabloquants (70 %), IECA (40 %), thrombolytiques (35 %) et statines (34 %). L'échantillon comprenait 69 % d'hommes, 94 % de Blancs et 53 % de personnes de  $\geq 65$  ans. Le paramètre principal d'évaluation était le délai d'apparition de mortalité de toute cause.

La mortalité de toute cause était semblable dans les groupes traités : valsartan (19,9 %), captopril (19,5 %) et valsartan + captopril (19,3 %). Remarque : l'association valsartan + captopril n'était pas plus avantageuse que le captopril seul. Le rapport de cotes de la mortalité de toute cause pour valsartan contre captopril était de 1,00 (IC à 97,5 %, de 0,90 à 1,11;  $p = 0,98$ ) et, pour valsartan + captopril contre captopril, de 0,98 (IC à 97,5 %, de 0,89 à 1,09;  $p = 0,73$ ), après ajustement en fonction de l'âge et des antécédents d'infarctus.

Mortalité de toute cause



Nombre à risque

	0	6	12	18	24	30	36
valsartan	4909	1164	4272	4007	2648	1437	357
valsartan et captopril	4885	4414	4265	3994	2648	1435	382
captopril	4909	4428	4241	4018	2635	1432	364

De plus, on ne constatait aucune différence de mortalité de toute cause ou de mortalité cardiovasculaire, entre les groupes de traitement, lorsque des bêtabloquants étaient ajoutés soit au valsartan, au captopril ou à l'association valsartan + captopril. Dans tous les groupes de traitement, la mortalité était environ 70 % plus élevée chez les patients ne recevant pas de bêtabloquant, ce qui semble indiquer que les avantages connus des bêtabloquants dans ce contexte se sont maintenus au cours de cet essai.

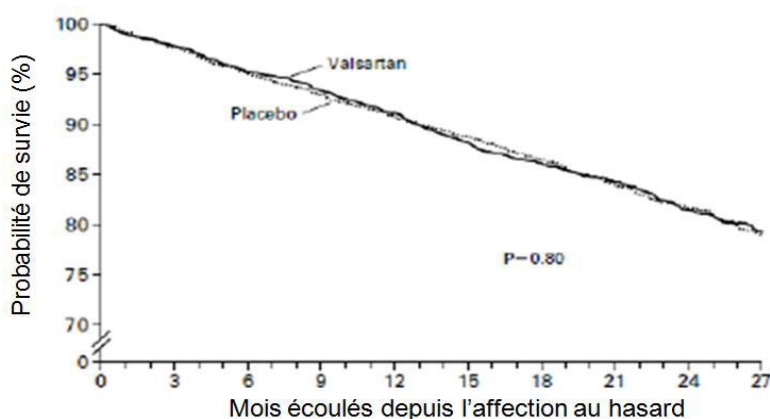
## Insuffisance cardiaque

L'essai Val-HeFT (*Valsartan in Heart Failure Trial*) regroupait 5 010 patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe II (62 %) ou III (36 %) de la NYHA, principalement des hommes (80 %), de race blanche (90 %); l'insuffisance cardiaque était d'origine coronarienne (57 %) ou idiopathique (31 %), et la fraction d'éjection ventriculaire gauche était  $<40$  %. Les patients étaient, à 47 %, âgés de  $\geq 65$  ans. Les

patients ont été randomisés, à double insu, à recevoir du valsartan à 160 mg (dose cible) ou un placebo, administrés 2 fois par jour. Le traitement à double insu s'ajoutait au traitement jugé adéquat par les médecins traitants : diurétique (86 %), digoxine (67 %), bêtabloquant (35 % [carvédilol 15 % et métoprolol 12 %]) et IECA (93 %). La tension artérielle était en moyenne de 3/2 mm Hg inférieure sous valsartan à la fin de l'étude (moyenne : 2 ans). L'essai comportait un paramètre d'évaluation principal mixte : (1) mortalité de toute cause et (2) mortalité de toute cause + morbidité (définition : arrêt cardiaque avec réanimation, hospitalisation pour aggravation d'insuffisance cardiaque ou administration intraveineuse d'inotropes ou de vasodilatateurs durant 4 heures ou plus sans hospitalisation).

La figure 2 et le tableau 3 montrent l'absence de différence significative dans la mortalité (premier paramètre principal) entre les 2 groupes. Le second paramètre principal favorisait le valsartan de façon statistiquement significative (voir le tableau 3). L'avantage prédominant, dans ce paramètre, était la fréquence moins élevée d'hospitalisation pour aggravation d'insuffisance cardiaque sous valsartan comparativement au groupe placebo ( $p=0,001$ ).

**Figure 2** Analyse Kaplan-Meier de la probabilité de survie#



#Cohn et coll., *NEJM* 2001; 345:1667-75

**Tableau 3.** Incidence et risque relatif de survenue des principaux paramètres d'évaluation#

Événement	Groupe Valsartan (N = 2 511)	Groupe Placebo (N = 2 499)	Risque relatif (CI) <sup>†</sup>	P <sup>‡</sup>
Nombre de patients atteints (%)				
Mortalité de toute cause (durant toute l'étude)	495 (19,7)	484 (19,4)	1,02 (0,88 - 1,18)	0,80
Paramètre mixte	723 (28,8)	801 (32,1)	0,87 (0,77 - 0,97)	0,009
Mortalité de toute cause (au 1 <sup>er</sup> événement)	356 (14,2)	315 (12,6)		
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	346 (13,8)	455 (18,2)		
Arrêt cardiaque avec réanimation	16 (0,6)	26 (1,0)		
Traitement intraveineux	5 (0,2)	5 (0,2)		

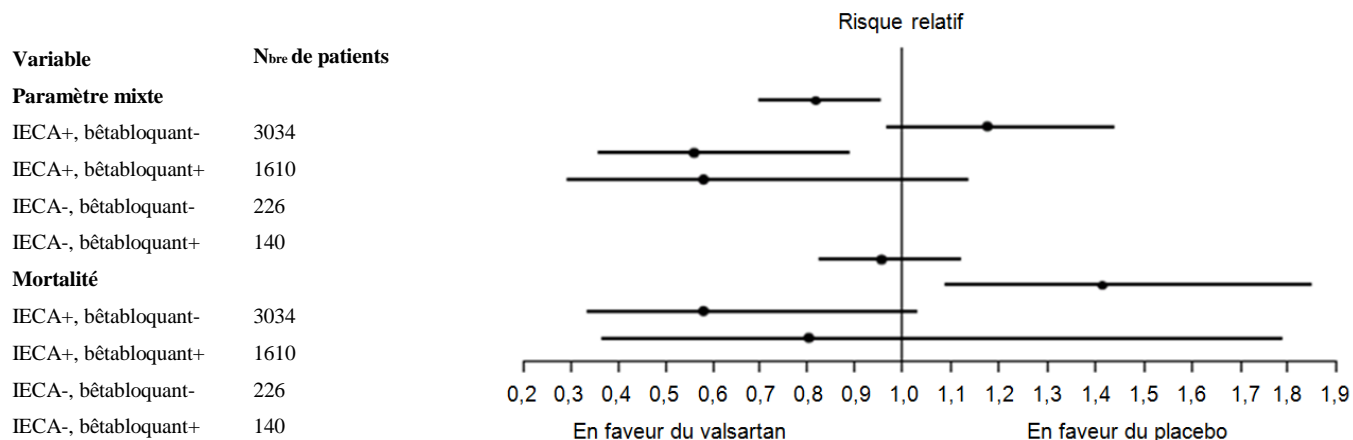
<sup>†</sup>L'intervalle de confiance (IC) à 98 % a été calculé pour le paramètre de mortalité de toute cause, et l'intervalle de confiance à 97,5 %, pour le paramètre mixte de mortalité et morbidité.

<sup>‡</sup>p a été calculé par le test de Mantel-Haenzel en fonction du délai de survenue du premier événement.

#Cohn et coll., *NEJM* 2001; 345:1667-75

La figure 3 présente les résultats obtenus en fonction des traitements de fond. Les avantages du valsartan étaient plus marqués en l'absence d'IECA ou de bêtabloquant. Cependant, le rapport de cotes favorisait le placebo en présence de triple association, soit bêtabloquant + IECA + ARA (antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II : valsartan). Il faut noter que ces données proviennent d'analyses a posteriori, et pourraient être le fruit du hasard. Des études subséquentes, dont l'étude VALIANT, où la mortalité n'augmentait pas dans ce contexte, ont atténué l'inquiétude entourant la triple association.

**Figure 3** Risque relatif et IC à 95 % du paramètre mixte (mortalité de toute cause, arrêt cardiaque avec réanimation, hospitalisation pour aggravation d'insuffisance cardiaque ou traitement intraveineux par inotropes ou vasodilatateurs)#



En fonction du traitement de fond au départ, calculé par modèle de régression de Cox.

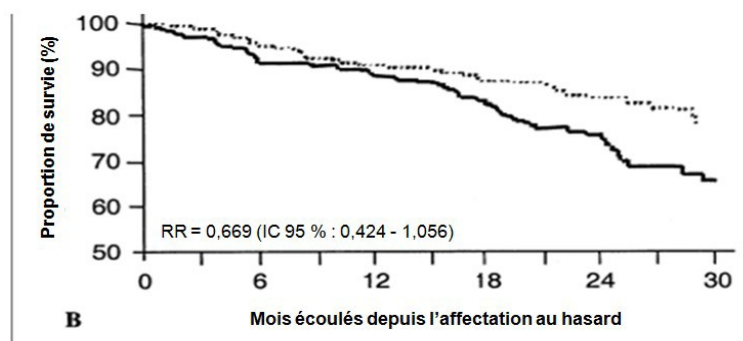
IECA signifie inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Le symbole « + » signifie que le médicament est utilisé et le symbole « - », qu'il n'est pas utilisé. #.

#Cohn et coll., *NEJM* 2001; 345:1667-75

La figure 4 et le tableau 4 présentent les résultats obtenus chez des patients non traités par IECA. Les résultats, qui suggèrent que le valsartan pourrait être bénéfique chez les patients ne recevant pas d'IECA, devront être confirmés par des essais spécialement conçus pour étayer cette hypothèse.

**Figure 4** Courbes de mortalité de Kaplan-Meier sous valsartan (ligne pointillée) et placebo (ligne pleine), sans traitement de fond par IECA ( $p = 0,017$ , par test de Mantel-Haenzel)



+Maggioni AP et coll. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1414-1421



**Tableau 4** Événements survenus chez les patients sans IECA : A) Paramètres de mortalité et de morbidité et B) Total des hospitalisations évaluées par l'investigateur<sup>†</sup>

A	Groupe Valsartan (n = 185)	Groupe Placebo (n = 181)	RR <sup>+</sup>	IC à 95% <sup>+</sup>	Valeur de p <sup>†</sup>
Paramètres principaux					
Mortalité de toute cause	32 (17,3%)	49 (27,1%)	0,67	0,42-1,06	0,017‡
Mortalité/morbidité	46 (24,9%)	77 (42,5%)	0,56	0,39-0,81	< 0,001‡
Paramètres secondaires de mortalité/morbidité (1 <sup>er</sup> événement)					
Mortalité cardiovasculaire	29 (15,7%)	40 (22,1%)	0,76	0,46-1,24	0,074
Morbidité non mortelle	24 (13,0%)	49 (27,1%)	0,46	0,28-0,76	< 0,001‡
Arrêt cardiaque avec réanimation	1 (0,5%)	2 (1,1%)	0,46	0,04-5,25	0,529
Traitement d'insuffisance cardiaque	0	1 (0,6%)	---	---	---
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	24 (13,0%)	48 (26,5%)	0,47	0,29-0,78	< 0,001‡
B	Valsartan	Placebo	Diff. <sup>§</sup>	% Diff.	Valeur de p <sup>¶</sup>
Cause d'hospitalisation					
Toutes causes	199	262	-63	-24,0	0,260
Pour insuffisance cardiaque	51	117	-66	-56,4	0,010‡
Pour toute autre cause	148	145	3	2,1	0,567

+ Rapport de risque (RR) et IC à 95 % obtenus par régression de Cox, avec ajustement en fonction de la classe de la New York Heart Association (NYHA), de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, de la prise de bêtabloquant au départ, de l'étiologie et de l'âge.

† Test de Mantel-Haenzel.

‡ Statistiquement significatif si  $p < 0,05$ .

§ Différence (valsartan - placebo); Diff. (%) = 100 x Diff./placebo.

¶ Test de Cochran-Mantel-Haenzel sur nombre d'hospitalisations stratifié en fonction de la prise de bêtabloquants et de la classe NYHA, au moyen de scores RIDIT modifiés.

† Maggioni AP et coll. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1414-1421

**Tableau 5** Abandon permanent du traitement à l'étude<sup>†</sup>

	Valsartan (n = 185)	Placebo (n = 181)	Total (n = 366)	p <sup>†</sup>
Réactions indésirables	18 (9,7 %)	23 (12,7 %)	41 (11,2 %)	0,367
Anomalies potentiellement mortelles d'épreuves de laboratoire	1 (0,5 %)	1 (0,06 %)	2 (0,05 %)	0,988
Hypotension †	12 (6,5 %)	20 (11,1 %)	32 (8,7 %)	0,122
Autre	32 (17,3 %)	45 (24,9 %)	77 (21,0 %)	0,076
Total				

+ Par chi carré.

† Tension artérielle systolique debout constamment < 80 mm Hg ou symptômes d'hypotension.

† Maggioni AP et coll. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1414-1421

Les réactions indésirables les plus fréquentes, sans égard à la cause, sous valsartan et placebo étaient, respectivement, étourdissements (24 % et 19 %) et hypotension (15 % et 6 %). L'augmentation moyenne de la créatininémie était significativement plus élevée sous valsartan ( $0,18 \pm 0,02$  c.  $0,10 \pm 0,02$  mg/dl,  $p = 0,009$ ).

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacodynamie

D'après les données *in vitro*, le valsartan est un antagoniste spécifique du récepteur AT<sub>1</sub>, ne réagissant à aucun autre récepteur; son affinité pour le récepteur AT<sub>1</sub> est similaire chez le rat, le marmouset et l'humain, tandis qu'elle est plus faible chez le chien. Les données provenant d'études *in vivo* et de publications médicales corroborent ces observations. Les études réalisées chez l'animal et chez l'humain n'ont produit aucune évidence que le blocage des récepteurs AT<sub>1</sub> par le valsartan et l'augmentation résultante de l'angiotensine II produisent des arythmies.

La réactivité vasculaire à l'angiotensine II exogène, chez le rat, est atténuée par la restriction sodée et amplifiée par une charge de sodium. Ces effets sont contraires à ceux observés dans la zone glomérulée de la surrenale, où la sensibilité à l'angiotensine II est amplifiée par une restriction sodée. Ce phénomène résulte d'un changement du taux d'angiotensine II circulante lors de modification de l'équilibre sodé. Comme prévu, chez le rat, le valsartan produit un taux élevé d'angiotensine II circulante, ce qui devrait réduire l'expression des récepteurs et diminuer l'efficacité du valsartan; pourtant, la densité du récepteur vasculaire et, par conséquent, la réactivité vasculaire dans le foie ne diminuent pas lors de traitement au long cours. Le valsartan ne devrait donc produire ni internalisation du récepteur de l'angiotensine II ni tolérance associée. L'augmentation de l'angiotensine II circulante pourrait avoir des effets résultant d'une stimulation des récepteurs AT<sub>2</sub>. On ignore encore le rôle du récepteur AT<sub>2</sub>. Aucune réaction indésirable observée au cours des études précliniques et cliniques ne suggère un effet reposant sur le récepteur AT<sub>2</sub>.

La corrélation entre taux plasmatique et réponse pharmacologique n'est pas très claire. De même, au plan clinique, la relation entre le taux plasmatique et la baisse de tension artérielle n'est pas très claire. La variabilité du taux plasmatique résulte probablement d'une variabilité de l'absorption à partir du tube digestif, laquelle est limitée par sa dépendance au pH. Toutefois, l'élément déterminant de la relation entre le taux plasmatique et l'effet du médicament est le blocage des récepteurs AT<sub>1</sub> : une fois ces récepteurs bloqués, l'augmentation du taux plasmatique n'augmente plus l'effet pharmacologique. Les variations individuelles d'absorption importent donc peu.

### Pharmacocinétique

Les résultats d'études sur l'absorption, la distribution, la biotransformation et l'élimination du valsartan montrent des profils assez similaires chez le rat, le marmouset et l'humain, quoique le volume de distribution soit plus important chez les 2 premières espèces. Chez le rat, la distribution est rapide, et le valsartan est retrouvé surtout dans le sang, le plasma, le foie, les poumons et le cortex rénal. Chez les 3 espèces, la liaison aux protéines se situe entre 94 et 97 %, et la biotransformation est peu importante (> 10 %), l'excrétion s'effectuant surtout par la bile. La plus grande partie de la dose est éliminée en 24 heures, sans accumulation apparente après administration répétée. Le valsartan ne traverse pas la barrière hématoencéphalique et n'atteint pas le fœtus.

## MICROBIOLOGIE

Sans objet

## TOXICOLOGIE

Dans le cadre d'études précliniques visant à évaluer l'innocuité du valsartan, l'administration de fortes doses du médicament (de 200 à 600 mg/kg de poids corporel) à des rats a entraîné une réduction des paramètres concernant les globules rouges (numération érythrocytaire, hémoglobine, hématocrite) de même qu'une

modification des effets hémodynamiques rénaux (légère élévation des concentrations plasmatiques d'urée, et hyperplasie des tubules rénaux et basophilie chez les mâles). Ces doses (200 et 600 mg/kg/jour) sont environ 6 et 18 fois plus élevées, respectivement, que la dose maximale recommandée chez l'humain, calculée en mg/m<sup>2</sup> (supposant une dose orale de 320 mg/jour pour un patient de 60 kg). L'administration de doses comparables à des marmousets a donné lieu à des altérations similaires, mais plus graves, particulièrement au niveau du rein, où les modifications ont évolué vers une néphropathie notamment caractérisée par une élévation des taux d'urée et de créatinine. Une hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires a également été constatée chez les deux espèces animales. Tous les changements observés ont été considérés comme étant liés à l'action pharmacologique du valsartan, laquelle a entraîné une hypotension prolongée, surtout chez les marmousets. L'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires ne semble pas être un effet pertinent lorsque le valsartan est administré à des doses thérapeutiques chez l'humain. Dans le cadre d'études portant sur le développement embryofœtal (segment II) des souris, des rats et des lapins, une fœtotoxicité a été observée en association avec une toxicité maternelle chez les rates et l'administration de doses > 200 mg/kg/jour de valsartan, de même qu'à des doses > 10 mg/kg/jour chez le lapin. Lors d'une étude de toxicité sur le développement périnatal et postnatal (segment III), la progéniture de rates traitées à raison de 600 mg/kg au cours du dernier trimestre de gestation et durant la lactation affichait un taux de survie légèrement inférieur ainsi qu'un faible retard de développement (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Femmes enceintes). Les principales observations précliniques concernant l'innocuité du valsartan sur les reins et ses effets connexes sont attribuables à l'action pharmacologique du composé. Aucun effet mutagène ni clastogène, ni anomalie de la capacité de reproduction n'a été observé chez le rat; aucune indication de carcinogénicité liée au médicament n'a non plus été relevée chez la souris et le rat.

### Toxicité à court terme

Espèces	Voie	Durée	Dose mg/kg	Principales observations
Rat	Gavage	Court terme	100	Aucune réaction indésirable.
Rat	Gavage	Court terme	1000, 2000	2000 mg/kg : diarrhée, substance blanche (similaire à la substance étudiée) dans les fèces. DL <sub>50</sub> approximative > 2000 mg/kg.
Marmoset	Gavage	Court terme	600, 1000	Aucun effet à 600 mg/kg. 1000 mg/kg : vomissements, substance blanche (similaire à la substance étudiée) dans les vomissures. DL <sub>50</sub> approximative > 1000 mg/kg.

### Toxicité à long terme

Espèces	Voie	Durée	Dose mg/kg	Principales observations
Rat	Gavage	14 jours	60, 200, 600	Augmentation de l'urée à 200 et à 600 mg/kg DSEO = 60 mg/kg.
Marmoset	Gavage	14 jours	60, 200, 600	Vomissements et ↑ légère ou modérée de l'urée à 600 mg/kg DSEO = 200 mg/kg.
Rat	Intraveineuse	14 jours	10, 30, 100	Aucune réaction indésirable. DSEIO = 100 mg/kg.
Marmoset	Intraveineuse	14 jours	6, 20, 60	Aucune réaction indésirable. DSEIO = 60 mg/kg.
Rat	Gavage	91 jours	60, 200, 600	200 & 600 mg/kg : augmentation de l'urée 600 mg/kg : Hyperplasie tubulaire, hypertrophie artériolaire du glomérule. Anémie avec signes de régénération. DSEO = 60 mg/kg.

Espèces	Voie	Durée	Dose mg/kg	Principales observations
Marmouset	Gavage	91 jours	30, 60, 200, 600 → 400	Urée et créatinine ↑ à partir de 200 mg/kg. Néphropathie à 200 & 600 mg/kg. Phos. alc. ↑ à 400 mg/kg. Anémie à partir de 200 mg/kg. Hypertrophie artériolaire du glomérule à 400 mg/kg. Hypertrophie du cortex surrénalien à partir de 200 mg/kg chez F. Cachexie dont 3 morts à 600 mg/kg. Une mort à 200 mg/kg. Une mort à 400 mg/kg durant la phase de récupération. DSEO = 60 mg/kg.
Rat	Gavage	12 mois	20, 60, 200	Urée augmentée à 60 mg/kg, et anémie et hypertrophie artériolaire rénale à 200 mg/kg. DSEIO = 20 mg/kg.
Marmouset	Gavage	12 mois	12, 40, 120	Urée et créatinine augmentées à 40 mg/kg et à 120 mg/kg. DSEIO = 12 mg/kg.

DSEO Dose sans effet observable.

DSEIO Dose sans effet indésirable observable.

## Reproduction et tératologie

### Segment I

Espèce	Voie	Durée	Dose mg/kg	Principales observations
Rat	Gavage	M - 90 jours F - Jour 14 à 19 ou 14 à +20	10, 50, 200	↓ activité motrice à 200 mg/kg chez F. Pas d'effet sur fertilité ni fonction reproductrice de F <sub>0</sub> et F <sub>1</sub> . Pas d'effet sur développement de F <sub>1</sub> . Pas d'effet sur développement des reins.

### Segment II

Souris	Gavage	Jour 6 à 15	60, 200, 600	Aucune toxicité embryonnaire ou fœtale, ni tératogénèse à 600 mg/kg.
Rat	Gavage	Jour 6 à 15	60, 200, 600	↓ du gain pondéral maternel à 200 et à 600 mg/kg et du poids du fœtus à 600 mg/kg. Aucune toxicité embryonnaire ou fœtale, ni tératogénèse à 600 mg/kg.
Lapin (établissement de la dose)	Breuvage	Jour 6 à 18	2,5, 15, 30, 45, 50, 150	Perte de rejeton et mort à 15 mg/kg et plus. Pertes des rejetons et décès à 15 mg/kg et plus. Une perte de rejeton (1/5) à 2,5 mg/kg.
Lapin	Gavage	Jour 6 à 18 Jour 7 à 19	2, 5, 10	Incidence ↑ fœtus de petit poids à 5 mg/kg. Perte de portée et avortement à 5 et à 10 mg/kg. Pas de tératogénèse à 10 mg/kg.

### Segment III

Rat	Gavage	Jour 15 à 20 ou + 20	60, 200, 600	Légère diminution de la survie et du développement post-natals de F <sub>1</sub> en présence d'une diminution du gain pondéral maternel à 600 mg/kg. Pas d'effet sur le développement des reins.
-----	--------	-------------------------	--------------	---

+ - Nombre de jours post-partum

## Mutagenèse

Aucun effet mutagène ni clastogène n'a été associé au valsartan lors d'épreuves de mutagenèse évaluant de nombreux paramètres.

### *In vitro*

Test	Cellule ou espèce	µg/ml ou *gélose	Commentaires
Mutagenèse	Bactérie**	*5,0 - 5000,0	Négatif
Mutagenèse	Bactérie***	*5000,0	Négatif
Mutation génétique	Cellules de hamster chinois (V79)	81,88 - 5550,00	Négatif
Aberrations chromosomiques	Cellules de hamster chinois (ovaire)	81,88 - 1310,00	Négatif

### *In vivo*

Épreuve	Système	µg/mL ou *boîte de Pétri	Commentaires
Micronoyau	Rat	781,3 - 3 125,0	Négatif

\*\* *S typhimurium* - TA98, TA100, TA1537; *E. coli* - WP2uvrA

\*\*\* *S typhimurium* - TA98, TA100, TA1535, TA1537; *E. coli* - WP2uvrA

### Cancérogénèse

Souris	Nourriture	2 ans	10, 40, 160	Hyperplasie de la muqueuse gastrique chez M. ↓ gain de poids à 10 mg/kg. Aucun effet cancérogène
Rat	Nourriture	2 ans	10, 50, 200 ↓	↓ gain de poids, anémie, néphropathie à ≥ 50 mg/kg. ↑urée et créatinine, ↓ protéines totales et albumine à 200mg/kg. Aucun effet cancérogène.

## RÉFÉRENCES

1. Benz J, Oshrain C, *et al.* Valsartan, a new Angiotensin II receptor antagonist: A double-blind study comparing the incidence of cough with Lisinopril and Hydrochlorothiazide. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 101-107.
2. Black HR, Graff A, *et al.* Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: Efficacy, tolerability and safety compared to an angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril. *J of Human Hypertension* 1997; 11: 483-489.
3. Bremner AD, Mehring GH and Meilenbrock S. Long-term systemic tolerability of valsartan compared with lisinopril in elderly hypertensive patients. *Advances in Therapy* 1997; 14 (5): 245-253, 1997.
4. Holwerda NJ, Fogari R, *et al.* Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: Efficacy and safety compared with placebo and enalapril. *J of Hypertension*. 1996; 14: 1147-1151.
5. Mallion J-M, Boutelant S, *et al.* Valsartan, a new angiotensin II antagonist; blood pressure reduction in essential hypertension compared with an angiotensin converting enzyme inhibitor, enalapril. *J Blood Pressure Monitoring*. 1997; 2 (3-4): 1-5.
6. Neutel J, Weber M, *et al.* Valsartan, a new angiotensin II antagonist: Antihypertensive effects over 24 hours. *Clin Therapeutics*. 1997; 19 (3): 447-458.
7. Oparil S, Dyke S, *et al.* The efficacy and safety of valsartan compared with placebo in the treatment of patients with essential hypertension. *Clin Therapeutics*. 1996; 18 (5): 797-810.
8. Viberti G, Wheeldon NM *et al.*, for the Microalbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsrtan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 106: 672-678, 2002.
9. Muirhead N, Feagan BF, Mahon J, *et al.* The effects of valsartan and captopril on reducing microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled trial. *Curr. Ther. Res.* 60: 650-660, 1999.
10. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, *et al.* The VALsartan In Acute myocardialInfarction trial (VALIANT). *N Engl J Med*. 349(20): 1893-1906, 2003.
11. Cohn JN, Tognoni G; for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 345(23):1667-75, 2001
12. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, *et al.* on behalf of the Val-HeFT Investigators. Effects of Valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *JACC* 40:1414-21, 2002.
13. Monographie de produit - DIOVAN (valsartan) Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Date de révision : le 12 mai 2015, Numéro de contrôle : 181889.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE  
CONSOUMATEUR**

**Pr AURO-VALSARTAN**

(Valsartan)

**Comprimés à 40 mg, 80 mg, 160 mg et 120 mg**

**Veillez lire le présent dépliant attentivement avant d'entreprendre votre traitement par AURO-VALSARTAN et chaque fois que vous renouvelerez votre ordonnance. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'AURO-VALSARTAN. Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien pour toute question ou nouveau renseignement concernant AURO-VALSARTAN.**

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

**Hypertension artérielle (hypertension) :**

AURO-VALSARTAN fait baisser la tension artérielle.

**Après une crise cardiaque (infarctus du myocarde) :**

AURO-VALSARTAN est utilisé pour traiter les personnes ayant subi une crise cardiaque lorsqu'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), classiquement inclus dans le traitement de l'infarctus, n'est pas approprié.

**Insuffisance cardiaque chronique :**

AURO-VALSARTAN est utilisé chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique, lorsqu'ils ne tolèrent pas les IECA classiquement prescrits dans cette maladie. Rien ne suggère qu'AURO-VALSARTAN offre un avantage supplémentaire si on l'ajoute à un IECA.

**Les effets de ce médicament :**

AURO-VALSARTAN est un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA). On reconnaît un ARA à son ingrédient médicamenteux, dont le nom se termine par « -SARTAN ».

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension. Il aide simplement à la maîtriser. Il est donc important que vous continuiez à prendre AURO-VALSARTAN régulièrement, même si vous vous sentez bien.

**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

Ne prenez pas AURO-VALSARTAN si :

- Vous êtes allergique au valsartan ou à tout autre ingrédient non médicamenteux de cette formulation.
- Vous avez déjà souffert d'une réaction allergique appelée œdème angioneurotique ou œdème de Quincke, caractérisée par l'enflure des mains, des pieds ou des chevilles, du visage,

des lèvres, de la langue, de la gorge, ou par une difficulté soudaine à respirer ou à avaler, pendant que vous preniez un ARA; si tel est le cas, assurez-vous d'en informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

- Vous prenez un médicament contenant de l'alisiskirène (p. ex., Rasilez), et vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie rénale.
- Vous êtes enceinte ou vous prévoyez le devenir. La prise d'AURO-VALSARTAN durant la grossesse peut entraîner des lésions au fœtus, voire causer sa mort.
- Vous allaitez. Il est possible qu'AURO-VALSARTAN passe dans le lait maternel.

**L'ingrédient médicamenteux est :**

Le valsartan

**Les ingrédients non médicamenteux importants sont :**

Le noyau du comprimé contient : Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, crospovidone, silice colloïdale anhydre, hypromellose, laurylsulfate de sodium, talc et stéarate de magnésium.

La pellicule d'enrobage renferme :

**40 mg, 80 mg et 160 mg :** Hypromellose, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune.

**320 mg :** Hypromellose, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune et oxyde de fer noir.

**Les formes posologiques sont :**

Comprimés pelliculés, 40 mg (jaune), 80 mg (rouge), 160 mg (gris-orange), 320 mg (gris-violet).

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions - Grossesse**

**Il ne faut pas prendre AURO-VALSARTAN durant la grossesse. Si vous constatez que vous êtes enceinte alors que vous prenez AURO-VALSARTAN, cessez de prendre le médicament et contactez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien le plus tôt possible.**

**Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien AVANT d'utiliser AURO-VALSARTAN si vous :**

- Avez souffert d'une réaction allergique à n'importe quel médicament, y compris tout médicament employé pour diminuer la tension artérielle, tel qu'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA).
- Présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valve cardiaque.
- Avez souffert d'une crise cardiaque ou d'un accident vasculaire cérébral.
- Êtes atteint d'insuffisance cardiaque.

- Êtes atteint de diabète ou d'une maladie du foie ou des reins.
- Avez recours à la dialyse.
- Êtes déshydraté ou êtes pris de vomissements graves ou de diarrhée, ou si vous transpirez abondamment.
- Prenez un succédané de sel qui contient du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (un diurétique d'un type particulier qui favorise la rétention du potassium dans l'organisme).
- Suivez un régime pauvre en sel.
- Prenez un médicament contenant de l'aliskirène, tel que Rasilez, employé pour diminuer la tension artérielle. L'association d'AURO-VALSARTAN et d'un tel médicament n'est pas recommandée.
- Prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).
- Êtes âgé de moins de 18 ans.

**Conduite d'un véhicule et utilisation de machinerie :** Attendez de savoir comment vous réagissez à votre traitement par AURO-VALSARTAN avant d'effectuer des tâches qui exigent de la vigilance. Il est en effet possible que vous ayez des étourdissements, une sensation de tête légère ou que vous vous évanouissiez surtout après avoir reçu votre première dose ou lorsque la dose de ce médicament est augmentée.

### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme avec tout autre médicament, des interactions médicamenteuses peuvent survenir. Vous devez informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les autres médicaments que vous prenez, y compris ceux qui vous ont été prescrits par un autre médecin, les vitamines, les minéraux, les suppléments d'origine naturelle ou les produits de médecine douce.

**Les médicaments suivants peuvent interagir avec AURO-VALSARTAN :**

- les agents qui augmentent le taux sérique de potassium, tels que les succédanés de sel contenant du potassium, les suppléments de potassium et les diurétiques d'épargne potassique (diurétique d'un type particulier) ou d'autres médicaments pouvant augmenter le taux potassium.
- le lithium, un médicament utilisé dans le traitement du trouble bipolaire.
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure (par ex., l'ibuprofène, le naproxen et le célécoxib).
- les autres médicaments employés pour lutter contre l'hypertension, y compris les diurétiques, les inhibiteurs de l'ECA et l'aliskirène.
- la rifampine, un antibiotique.
- la cyclosporine, un médicament utilisé pour prévenir le rejet du greffon à la suite d'une transplantation.
- le ritonavir, un antirétroviral utilisé pour traiter l'infection par le VIH ou le sida.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez AURO-VALSARTAN exactement comme vous l'a prescrit votre médecin. Avalez les comprimés AURO-VALSARTAN avec un verre d'eau. Il est recommandé de prendre votre dose de médicament à peu près à la même heure chaque jour, de préférence le matin. AURO-VALSARTAN peut être pris avec ou sans aliments, mais toujours de la même façon chaque jour. Ne dépassez pas la dose recommandée.

**Posologie habituelle chez l'adulte :**

**Hypertension artérielle (hypertension) :**

Dose initiale recommandée : 80 mg, 1 fois par jour. On doit augmenter la dose graduellement.

Dose maximale : 320 mg par jour

**Après une crise cardiaque (infarctus du myocarde) :**

Dose initiale recommandée : 20 mg, 2 fois par jour.

On peut augmenter la dose graduellement.

Dose d'entretien cible : 160 mg, 2 fois par jour

**Insuffisance cardiaque chronique :**

Dose initiale recommandée : 40 mg, 2 fois par jour.

On doit augmenter la dose graduellement.

Dose maximale : 160 mg, 2 fois par jour

**Surdose :**

En cas d'une dose excessive d'AURO-VALSARTAN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre votre dose durant la journée, prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne doublez jamais la dose.

### PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires possibles comprennent les suivants :

- Étourdissements, sensation de tête légère
- Somnolence
- Éruptions cutanées
- Diarrhée, vomissements, nausée
- Mal de tête
- Douleur au dos ou aux jambes, crampes musculaires
- Douleur musculaire et faiblesse musculaire
- Fatigue inhabituelle et faiblesse
- Toux
- Impuissance
- Saignement du nez
- Cloques sur la peau (signe de dermatite bulleuse)

**Si vous présentez une forme grave de l'un de ces effets indésirables, informez-en votre médecin, votre infirmière ou**



**vos**re pharmacien.

L'utilisation d'AURO-VALSARTAN peut provoquer des anomalies des résultats des analyses sanguines. Votre médecin décidera de la fréquence à laquelle vous devrez vous prêter à ce type d'analyses et veillera à en interpréter les résultats.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquents	<b>Réactions allergiques :</b> Urticaire, éruption cutanée ou autre effet sur la peau ou aux yeux.			√
	<b>Hausse du taux de potassium dans le sang :</b> pouls irrégulier, faiblesse musculaire et malaise général		√	
Peu fréquents	<b>Hypotension (basse pression) :</b> Étourdissements, évanouissement, ou sensation de tête légère pouvant se produire lorsque vous vous levez après vous être couché ou assis	√		

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>		
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas
<b>Ce</b> dème de Quincke/ <b>réactions allergiques :</b> éruptions cutanées, urticaire, enflure des lèvres, du visage ou du cou, de la langue ou de la gorge avec difficulté à respirer ou à parler		√
<b>Troubles rénaux :</b> changement dans la fréquence des mictions, nausées, vomissements, enflure des membres, fatigue		√
<b>Troubles du foie :</b> jaunissement des yeux ou de la peau, urines foncées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, ou perte d'appétit		√
<b>Rhabdomyolyse :</b> douleur musculaire inexplicable, faiblesse ou sensibilité musculaires, urines brun foncé		√
Douleur abdominale		√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Insuffisance cardiaque :</b> essoufflement, difficulté à respirer en position couchée, enflure des pieds		√	
<b>Vascularite :</b> inflammation des vaisseaux sanguins, taches rouges violacées sur la peau, fièvre, démangeaisons	√		
<b>Diminution du nombre de plaquettes :</b> formation de bleus, saignement inhabituel, fatigue et faiblesse		√	
<b>Anémie :</b> fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement		√	
<b>Diminution du nombre de globules blancs :</b> infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudo-grippaux, mal de gorge ou ulcères buccaux		√	
Insomnie	√		

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Symptômes semblables à ceux de la grippe, douleur dans les articulations, pharyngite, inflammation des sinus, congestion ou écoulement nasal, enflure des mains, des chevilles ou des pieds, infection des voies respiratoires supérieures, infection virale.	√		
<b>Palpitations :</b> pouls irrégulier		√	
<b>Fréquence inconnue</b>	√		
Modification de la libido			
Apparition de cloques sur la peau accompagnée de symptômes tels qu'une éruption cutanée, une rougeur de la peau, des cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, la peau qui pèle et de la fièvre			√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'AURO-VALSARTAN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

Date de révision : le 21 aout 2015

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Ne prenez pas AURO-VALSARTAN après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Gardez à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

**Rangez ce médicament hors de portée et de la vue des enfants.**

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES  
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

**3 façons de signaler :**

- **En ligne à MedEffet (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir.**
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
  - par la poste au :
 

**Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

Des étiquettes affranchies et les formulaires de déclaration sont disponibles sur le site MedEffet<sup>MC</sup> Canada au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, contactez votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.auropharma.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, Auro Pharma Inc., au : 1-855-648-6681

Ce dépliant a rédigé par :

**Auro Pharma Inc.**

3700, avenue Steeles ouest, Suite # 402  
Woodbridge, Ontario, L4L 8K8,  
Canada.