

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr} **ACT VALSARTAN**

Comprimés de Valsartan, USP

40 mg, 80 mg, 160 mg et 320 mg

Antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II

Actavis Pharma Company
6733 Mississauga Road, Suite 400
Mississauga, Ontario
Canada, L5N 6J5

Date de rédaction :
7 mai 2014

Numéro de contrôle de la présentation : 173633

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	17
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	23
MICROBIOLOGIE.....	24
TOXICOLOGIE	24
RÉFÉRENCES	28
PART III: CONSUMER INFORMATION.....	29

Pr ACT VALSARTAN

Comprimés de Valsartan

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et dosage	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés dosés à 40 mg, 80 mg, 160 mg et 320 mg	<p>Chaque comprimé contient: dioxyde de silice colloïdal, crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povodine et dodécyl sulfate de sodium.</p> <p>40 mg: l'enrobage du comprimé contient du polyéthylèneglycol, de l'alcool polyvinylique, du talc, du dioxyde de titane et de l'oxyde de fer jaune.</p> <p>80 mg: l'enrobage du comprimé contient du polyéthylèneglycol, de l'alcool polyvinylique, du talc, du dioxyde de titane, de l'oxyde de fer rouge, du jaune orangé S et du carmin d'indigo.</p> <p>160 mg: l'enrobage du comprimé contient du polyéthylèneglycol, de l'alcool polyvinylique, du talc, du dioxyde de titane, de l'oxyde de fer jaune et du jaune orangé S.</p> <p>320 mg tablet film coating contains: l'enrobage du comprimé contient du polyéthylèneglycol, de l'alcool polyvinylique, du talc, du dioxyde de titane, de l'oxyde de fer noir, de l'oxyde de fer rouge, de l'oxyde de fer jaune, du rouge allura et du carmin d'indigo.</p>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ACT VALSARTAN (valsartan) est indiqué pour:

- **Hypertension**

- Pour le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée.
- ACT VALSARTAN peut être administré seul ou en concomitance avec des diurétiques thiazidiques.
- L'efficacité et l'innocuité d'un traitement concomitant par des inhibiteurs de l'ECA n'ont pas été établies.

Gériatrie (> 65 ans) :

Dans l'ensemble, aucune différence liée à l'âge n'a été observée au chapitre de l'efficacité et de l'innocuité, mais on ne peut exclure la sensibilité accrue de certains sujets plus âgés.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité du valsartan n'ont pas été évaluées chez l'enfant et l'adolescent (âgés de moins de 18 ans).

CONTRE-INDICATIONS

- ACT Valsartan est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au valsartan ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de ce médicament ou de son contenant (voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- ACT 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 ACT 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 ($DFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) est contre-indiqué (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA] ET Fonction rénale ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, *Double blocage du système rénineangiotensine [SRA] par les ARA, les IECA ou l'aliskirène*).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

Le traitement par un **antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine** durant la grossesse a été associé à des effets défavorables chez le fœtus et le nouveau-né, y compris la mort. En cas de grossesse, le traitement par ACT Valsartan doit être interrompu le plus tôt possible (*voir section* CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Femmes enceintes).

Système cardiovasculaire

Hypotension

Une hypotension symptomatique est parfois survenue après l'administration de valsartan, dans certains cas après la première dose. Ce trouble est plus susceptible de se manifester chez les patients qui présentent une hypovolémie imputable à la prise de diurétiques, à un régime hyposodé, à une dialyse, à une diarrhée ou à des vomissements. Étant donné le risque de chute de la tension artérielle chez ces patients, on doit entreprendre le traitement sous étroite surveillance médicale. Ces recommandations s'appliquent également aux patients atteints de cardiopathie ischémique ou de troubles vasculaires cérébraux de nature ischémique, chez qui une baisse excessive de la tension artérielle pourrait provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Sténose valvulaire

En théorie, les patients qui présentent une sténose aortique sont particulièrement exposés à une diminution du débit coronaire, en raison de la réduction moindre de la postcharge qu'on observe chez ces patients.

Généralités

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 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 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).

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).

ACT 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).

Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)

Des données indiquent que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), y compris 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 ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Par conséquent, l'emploi de valsartan en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez ces patients. L'administration concomitante d'ARA, y compris de 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.

Fonction hépatique / biliaire / pancréatique

Les patients atteints d'une hépatopathie chronique légère ou modérée présentent, en moyenne, une exposition 2 fois plus élevée au valsartan que les volontaires sains, tel que démontré par la mesure de l'ASC et de la C_{max} . Par conséquent, la prudence est de mise lorsqu'on administre ACT VALSARTAN à ces patients (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique).

Fonction rénale

L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone a donné lieu à des altérations de la fonction rénale chez les sujets qui y étaient prédisposés. Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, notamment ceux qui souffrent d'une sténose artérielle rénale bilatérale ou unilatérale (un seul rein) ou qui sont atteints d'insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement à l'aide d'agents connus pour inhiber ce système a été associé à une oligurie, à une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. L'emploi concomitant de diurétiques peut accroître le risque chez les patients prédisposés.

On a également observé une fréquence plus élevée d'hyperkaliémie d'importance clinique chez les patients traités par le valsartan (voir EFFETS INDÉSIRABLES – Épreuves de laboratoire). Les patients ayant été exposés à des diurétiques épargneurs de potassium et (ou) à des suppléments de potassium étaient plus susceptibles de présenter une hyperkaliémie. Par conséquent, l'emploi de ces agents devrait être soigneusement surveillé ou évité (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Interactions médicament-médicament - *Agents augmentant le taux de potassium sérique*).

L'emploi du valsartan devrait s'accompagner d'une évaluation appropriée de la fonction rénale.

L'emploi d'ARA – y compris valsartan – ou d'IECA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) (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

Femmes enceintes: Administrés aux femmes enceintes, les médicaments qui agissent directement sur le système-rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) peuvent provoquer une morbidité et une mortalité fœtales et néonatales. En cas de grossesse, le traitement par ACT VALSARTAN doit être interrompu le plus tôt possible.

L'emploi d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine au cours de la grossesse n'est pas recommandé. Les données épidémiologiques sur le risque de tératogénicité consécutif à l'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. Cependant, la possibilité d'une légère augmentation du risque ne peut être écartée. À la lumière des données dont on dispose, un risque semblable pourrait exister avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. Chez les patientes qui tentent de concevoir, il faut remplacer l'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine par un autre antihypertenseur dont l'innocuité durant la grossesse est établie. Dès qu'une grossesse est déclarée, il faut interrompre l'administration de l'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et, s'il y a lieu, instaurer un autre traitement.

L'emploi d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse entraîne des effets toxiques chez le fœtus (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retard de l'ossification crânienne) et le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

Des cas d'avortement spontané, d'oligoamnios et de dysfonctionnement rénal chez le nouveau-né ont été signalés après que des femmes enceintes aient pris du valsartan par inadvertance.

On doit observer de près les nourrissons exposés in utero à un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II afin de déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut veiller à maintenir une tension artérielle et une perfusion rénale adéquates. Une transfusion d'échange peut être nécessaire afin de contrer l'hypotension ou de pallier l'insuffisance rénale; cependant, d'après le peu d'expérience dont on dispose, ces interventions ne semblent pas se traduire par des bienfaits cliniques importants. La dialyse n'élimine pas le valsartan du plasma.

Données chez l'animal: Aucun effet tératogène n'a été observé par suite de l'administration orale de valsartan à des doses pouvant atteindre 600 mg/kg/jour chez des rates et des souris en gestation, et 10 mg/kg/jour chez des lapines gestantes. Cela dit, des études chez le rat traité oralement par le valsartan à des doses toxiques pour la femelle gravide (réduction du gain pondéral et de l'apport alimentaire), soit de 600 mg/kg/jour durant l'organogenèse ou à la fin de

la gestation ou encore au cours de la période de lactation, ont révélé une diminution significative du poids du fœtus, du poids à la naissance et du taux de survie néonatale, de même qu'un léger retard sur le plan du développement. Chez le lapin, une fœtotoxicité associée à une toxicité maternelle (mortalité) a été observée à des doses de 5 et de 10 mg/kg/jour.

Femmes qui allaitent: On ignore si le valsartan passe dans le lait maternel, mais il se retrouve en quantité importante dans le lait des rates. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain et qu'il peut y avoir un risque pour le nourrisson, il faut cesser soit l'allaitement, soit la prise du médicament, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

Pédiatrie (< 18 ans): L'innocuité et l'efficacité du valsartan n'ont pas été établies chez l'enfant et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Gériatrie (> 65 ans): Dans le cadre des essais cliniques contrôlés, aucune différence liée à l'âge n'a été observée au chapitre des événements indésirables, mais on ne peut écarter une sensibilité accrue chez certains sujets plus âgés.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des taux des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Hypertension

L'innocuité de valsartan a été évaluée chez plus de 4300 patients hypertendus, dont plus de 600 ont été traités pendant plus de 6 mois, et au-delà de 330, pendant plus de 1 an. De ces patients, 3634 ont reçu du valsartan en monothérapie dans le cadre d'essais cliniques contrôlés.

Au cours d'essais cliniques contrôlés, 3,1% des patients traités par valsartan utilisé seul et 4,0% des sujets ayant reçu un placebo ont cessé le traitement en raison d'événements indésirables.

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, on a signalé à de rares occasions les réactions indésirables suivantes, susceptibles d'avoir de graves conséquences: syncope et hypotension.

Les données du tableau qui suit reposent sur des essais contrôlés menés à double insu chez des patients traités par valsartan en monothérapie à des doses variant de 80 à 160 mg/jour. Le tableau fait état de tous les événements indésirables dont l'incidence était de 1% ou plus au sein du

groupe de sujets traités par valsartan, indépendamment du lien avec le médicament à l'étude. Comme l'incidence des événements indésirables ne semblait pas liée à la dose, on les a regroupées sans égard à cette dernière.

Tableau 1 - Hypertension: Effets indésirables survenus lors d'études contrôlées menées à double insu chez des patients traités par valsartan en monothérapie à des doses allant de 80 à 160 mg/jour

	Valsartan n= 2827 (%)	Placebo n= 1007 (%)
Système nerveux central		
Céphalées	8,5	13,6
Étourdissements	2,8	3,9
Appareil respiratoire		
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
Appareil digestif		
Diarrhée	2,5	1,6
Douleurs abdominales	1,3	0,9
Nausées	1,5	2,2
Dyspepsie	1,1	1,8
Appareil locomoteur		
Arthralgie	1,3	0,9
Douleurs lombaires	2,2	1,5
Réactions générales		
Fatigue	1,9	1,3
Autres		
Infection virale	3,1	2,6

Lors d'une étude réalisée auprès de patients traités par valsartan à des doses initiales variant de 20 à 320 mg, une fréquence accrue d'étourdissements a été observée pour la dose de 320 mg (9%) comparativement à celles de 20 à 160 mg (de 2 à 4%). Au cours d'une autre étude où les patients ont reçu valsartan à 320 mg au terme d'une augmentation de la posologie, la fréquence des étourdissements a été comparable à celle qu'on a observée à la dose de 160 mg (1%).

Au cours des essais cliniques contrôlés à double insu, les événements indésirables suivants ont été signalés, à une fréquence de moins de 1%, chez les patients prenant valsartan, sans égard au lien avec le médicament: troubles orthostatiques, douleur thoracique, palpitations, myalgie, asthénie, somnolence, vertige, impuissance, épistaxis, alvéolite fibrosante (1 cas), réactions allergiques, urticaire, prurit et éruptions cutanées.

Résultats hématologiques et chimiques anormaux

Épreuves de laboratoire:

À moins d'indication contraire, les résultats présentés ci-dessous proviennent d'études menées

dans l'hypertension.

Hyperkaliémie: Chez les patients hypertendus, une augmentation de plus de 20% du potassium sérique a été observée chez 5,0% des patients traités par le valsartan, comparativement à 3,0% des patients ayant reçu le placebo. L'hyperkaliémie en tant qu'événement indésirable est survenue chez 2,3 %, 2,4 % et 1,5 % des patients ayant subi un infarctus du myocarde et qui ont été traités par le valsartan, par l'association de valsartan et de captopril et par le captopril, respectivement. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, une augmentation de plus de 20 % du potassium sérique a été observée chez 10 % des patients traités par le valsartan, comparativement à 5,1 % des patients ayant reçu le placebo.

Créatinine: Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés réalisés chez des patients hypertendus, une faible augmentation de la créatinine a été observée chez 1,1% des patients traités par le valsartan et chez 0,8% des patients ayant reçu le placebo. En ce qui a trait aux patients ayant subi un infarctus du myocarde, une créatininémie 2 fois plus élevée a été observée chez 4,2 % des patients traités par le valsartan, 4,8 % des patients traités par l'association de valsartan et de captopril et 3,4 % des patients traités par le captopril. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, une augmentation de plus de 50 % du taux de créatinine sérique a été observée chez 3,9 % des patients traités par le valsartan, comparativement à 0,9 % des patients ayant reçu le placebo.

Azote uréique du sang (BUN) : Dans le cadre d'essais cliniques portant sur l'insuffisance cardiaque, une augmentation de plus de 50 % des taux de BUN a été observée chez 16,6 % des patients traités par le valsartan, comparativement à 6,3 % des patients ayant reçu le placebo.

Hémoglobine et hémocrite: Au cours d'essais cliniques contrôlés, une diminution de plus de 20% de l'hémoglobine et de l'hématocrite a été observée chez 0,4% et 0,8% respectivement des patients traités par le valsartan, comparativement à 0,1% et 0,1% des patients ayant reçu le placebo. Un patient recevant le valsartan a dû interrompre le traitement en raison d'une anémie microcytaire.

Acide urique: Lors d'essais cliniques contrôlés par placebo, on a observé une augmentation des concentrations d'acide urique (valeurs de départ comparées aux résultats des dernières épreuves de laboratoire) chez 2,6% des patients ayant reçu le valsartan en monothérapie, chez 8,2% des sujets ayant reçu conjointement du valsartan et de l'hydrochlorothiazide, chez 6 % des sujets ayant reçu de l'hydrochlorothiazide seulement et chez 2,3% des patients ayant reçu un placebo.

Neutropénie: Des cas de neutropénie ont été signalés chez 1,9% des patients traités par le valsartan et 0,8% des patients ayant reçu le placebo.

Les essais cliniques contrôlés ont révélé la présence d'une thrombocytopénie chez 0,1% des patients.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les données de pharmacovigilance ont fait état, à de rares occasions, des autres réactions

indésirables suivantes: anaphylaxie (très rare), œdème de Quincke (avec enflure de la face, des lèvres ou de la langue), dermatite bulleuse (fréquence inconnue), insuffisance rénale (très rare), photosensibilité, augmentation de la tension artérielle et altération du goût.

Les effets indésirables graves suivants ont été tirés d'études cliniques ou de rapports de pharmacovigilance, sans égard à la causalité et sans qu'on en connaisse la fréquence : nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), érythème polymorphe, éruption cutanée toxique, nécrose cutanée, éruption exfoliative, pemphigus et pemphigoïde.

Des cas de douleur musculaire, de faiblesse musculaire, de myosite et de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients recevant 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 médicament-médicament

Diurétiques

Les patients qui prennent des diurétiques, et plus particulièrement ceux qui en prennent depuis peu, peuvent ressentir, à l'occasion, une baisse excessive de la tension artérielle après l'instauration du traitement par valsartan. On peut réduire les risques d'hypotension symptomatique associés à valsartan en interrompant la prise du diurétique avant le début du traitement (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

Comme valsartan diminue la production d'aldostérone, l'emploi concomitant de diurétiques d'épargne potassique ou de suppléments de potassium n'est indiqué que dans les cas d'hypokaliémie avérée, et nécessite des dosages fréquents du potassium sérique. On doit également surveiller le taux du potassium sérique lorsqu'on administre des succédanés de sel contenant du potassium.

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 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 ACT 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

L'administration concomitante de valsartan et de warfarine pendant 3 jours n'a pas eu d'effet sur la biodisponibilité du valsartan ni sur le temps de céphaline activé, mais s'est traduite par une augmentation de 12% du temps de prothrombine.

Digoxine

L'administration concomitante d'une dose unique de digoxine et d'une dose unique de valsartan n'a pas provoqué d'interaction médicamenteuse significative sur le plan clinique. On ne dispose pas de données à l'état d'équilibre.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-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, Généralités, Double blocage du système rénine angiotensine (SRA).

Interactions médicament-aliment

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

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique initiale ne s'impose chez les patients souffrant d'une hépatopathie légère ou modérée. La prudence est toutefois de rigueur (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique, ainsi que MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction hépatique / biliaire / pancréatique).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique initiale ne s'impose chez les patients atteints d'insuffisance rénale, y compris chez ceux qui subissent une hémodialyse. Une surveillance adéquate de ces patients est toutefois recommandée (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique, ainsi que MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Fonction rénale).

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est habituellement nécessaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières - Gériatrie).

Traitement concomitant par les diurétiques

Les patients qui prennent des diurétiques peuvent présenter un déficit volumique et être, en conséquence, plus sujets à l'hypotension par suite de l'instauration d'un traitement antihypertensif additionnel. La prudence s'impose donc au moment d'entreprendre un traitement par ACT VALSARTAN chez ces patients. Dans la mesure du possible, la prise de diurétiques devrait cesser de 2 à 3 jours avant l'administration de ACT VALSARTAN de façon à réduire le risque d'hypotension (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Hypotension, ainsi qu'INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Interactions médicament-médicament - Diurétiques). Si l'état du patient ne permet pas d'interrompre la prise de diurétiques, lui administrer ACT VALSARTAN avec prudence et surveiller de près sa tension artérielle. Il convient par la suite d'adapter la posologie en fonction de la réponse du patient.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Hypertension

Avant d'instaurer le traitement, il faut tenir compte du traitement médicamenteux antihypertensif antérieur, du degré d'hypertension, de la restriction sodée et d'autres facteurs cliniques pertinents (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Hypotension). Il peut s'avérer nécessaire d'adapter la posologie des autres antihypertenseurs administrés conjointement avec ACT

VALSARTAN.

La dose initiale recommandée de ACT VALSARTAN est de 80 mg par jour administrée en une seule prise. L'effet antihypertensif du valsartan se manifeste au cours des 2 semaines suivant l'instauration du traitement, l'effet maximal étant habituellement atteint en 4 semaines. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée de façon adéquate, on peut augmenter la dose quotidienne jusqu'à concurrence de 320 mg ou y adjoindre un diurétique thiazidique.

Il n'est pas recommandé de prescrire la dose maximale de 320 mg sans d'abord procéder à une augmentation de la posologie.

ACT VALSARTAN doit être pris toujours de la même façon, soit avec ou sans nourriture (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Profil pharmacocinétique).

Dose oubliée

Les patients doivent s'efforcer de prendre leur médicament à la même heure chaque jour, le matin de préférence. Toutefois, s'ils ont oublié de le prendre durant toute une journée, ils doivent prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Ils ne doivent pas doubler la dose.

SURDOSAGE

On ne possède que peu de données sur le valsartan concernant le surdosage chez l'être humain. Les manifestations de surdosage les plus probables seraient l'hypotension et la tachycardie; la bradycardie pourrait survenir à la suite d'une stimulation parasympathique (vagale). Des cas de baisse du niveau de conscience, de collapsus cardiovasculaire et d'état de choc ont été signalés. Un traitement d'appoint doit être instauré en cas d'hypotension symptomatique.

La dialyse n'élimine pas le valsartan du plasma.

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

Valsartan est un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II actif sous forme orale.

Le valsartan agit de façon sélective sur le récepteur de type AT₁, qui assure la médiation des actions cardiovasculaires connues de l'angiotensine II, principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine. Le récepteur de type AT₂, présent dans les tissus du cerveau, de l'endomètre, du myomètre ainsi que dans les tissus des reins et des glandes surrénales chez le fœtus, ne semble pas intervenir dans l'homéostasie cardiovasculaire, selon les connaissances actuelles. Le valsartan ne démontre aucune activité agoniste partielle sur le récepteur AT₁ et

n'exerce pour ainsi dire aucune activité sur le récepteur AT₂. Le valsartan ne se lie pas à d'autres récepteurs hormonaux ni aux canaux ioniques connus pour jouer un rôle important dans la régulation cardiovasculaire, non plus qu'il ne les bloque. Le principal métabolite du valsartan, le valeryl 4-hydroxy valsartan, est essentiellement inactif.

L'angiotensine II exerce une vaste gamme d'effets physiologiques. Nombre de ces effets participent directement ou indirectement à la régulation de la tension artérielle. Puissant vasoconstricteur, l'angiotensine II provoque une réponse vasopressive directe. De plus, elle favorise la rétention sodique et la sécrétion d'aldostérone.

Le blocage des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II double sinon triple les concentrations plasmatiques de rénine et d'angiotensine II chez les patients hypertendus. On ne connaît pas les effets à long terme d'une stimulation accrue des récepteurs AT₂ par l'angiotensine II.

Le valsartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), également appelée kinase II, qui assure la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II, ainsi que la dégradation de la bradykinine.

L'administration de valsartan aux patients présentant un diabète de type II et une microalbuminurie a entraîné une réduction significative de l'excrétion urinaire d'albumine.

Pharmacodynamie

Le valsartan inhibe l'effet vasopresseur de l'angiotensine II administrée en perfusion. À une dose orale de 80 mg, l'inhibition maximale est d'environ 80% et l'effet inhibiteur persiste pendant 24 heures dans une proportion d'environ 30%.

Après l'administration orale d'une dose unique, le délai d'action du valsartan est d'environ 2 heures, l'activité antihypertensive de cet agent atteignant son maximum en 4 à 6 heures chez la plupart des patients.

L'effet antihypertensif du valsartan dure 24 heures. Le ratio de l'effet minimal par rapport à l'effet maximal varie de 0,54 à 0,76. Valsartan abaisse la tension artérielle des patients hypertendus sans modifier leur pouls.

Après l'administration de doses répétées, la réduction maximale de la tension artérielle est généralement atteinte en 4 semaines, quelle que soit la dose, et persiste durant un traitement à long terme. L'ajout d'hydrochlorothiazide procure une réduction additionnelle.

L'interruption soudaine du traitement par le valsartan ne semble pas provoquer d'effet de rebond.

Bien que les données disponibles à ce jour indiquent que le profil pharmacodynamique du valsartan est le même chez les patients hypertendus de race noire et de race blanche, il n'en demeure pas moins que les antihypertenseurs agissant sur le système rénine-angiotensine, notamment les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, se révèlent en général moins efficaces chez les hypertendus présentant de faibles concentrations de rénine (fait courant dans la population noire). La prudence est donc de mise.

Pharmacocinétique

Étant donné que le profil pharmacocinétique du valsartan est linéaire à des doses variant de 80 à 320 mg, on n'observe pas d'accumulation notable du valsartan dans le plasma par suite de l'administration répétée de cet agent.

Les comprimés et gélules valsartan se sont révélés bioéquivalents au cours d'une étude croisée avec répartition aléatoire, prévoyant deux traitements, à trois périodes, avec mesure répétée, menée chez 40 volontaires sains et visant à comparer le comprimé dosé à 320 mg à deux gélules dosées à 160 mg. Les valeurs médianes du t_{max} étaient semblables et les valeurs moyennes de la C_{max} étaient presque identiques (2,75 h par rapport à 3,0 h et 6,162 mg/dL par rapport à 6,164 mg/dL, respectivement pour le comprimé et la gélule). L'ASC_(0-∞) était de 42,68 h•mg/L pour le comprimé et de 39,829 h•mg/L pour la gélule.

Absorption: La biodisponibilité absolue moyenne du valsartan est d'environ 23%, mais elle varie largement. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 4 heures. La prise de valsartan avec de la nourriture réduit l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques de valsartan de 48%. Cependant, après environ 8 heures, les concentrations plasmatiques de valsartan sont similaires, que le patient ait été à jeun ou non.

Distribution: Le valsartan se lie aux protéines sériques, principalement à l'albumine, dans des proportions variant de 94 à 97 %. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 17 L, ce qui veut dire que la répartition du valsartan dans les tissus n'est pas très étendue.

Métabolisme: 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. Le système du cytochrome P₄₅₀ ne semble pas intervenir dans la biotransformation du valsartan. L'enzyme ou les enzymes responsables du métabolisme du valsartan n'ont pas été identifiées.

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). À la suite de l'administration d'une solution orale de valsartan marqué au ¹⁴C, 83% du valsartan absorbé est excrété dans les fèces et 13%, dans l'urine, principalement sous forme inchangée. 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 les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) n'ont pas été établies.

Gériatrie: Chez les sujets âgés, l'exposition au valsartan (mesurée d'après l'ASC et la C_{max}) est environ 50% plus grande et la demi-vie, plus longue, que chez les sujets plus jeunes. Cependant,

cette différence ne s'est pas révélée significative sur le plan clinique.

Sexe: Les concentrations plasmatiques sont en outre similaires chez l'homme et la femme.

Insuffisance hépatique: Chez les patients atteints d'une hépatopathie chronique légère ou modérée, l'exposition au valsartan (mesurée d'après l'ASC et la concentration maximale [C_{max}]) est en moyenne deux fois plus élevée que chez les volontaires sains (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ainsi que POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale: La clairance rénale ne représente que 30% de la clairance plasmatique totale. Il ne semble pas y avoir de corrélation entre la fonction rénale et l'exposition au valsartan, d'après l'ASC et la C_{max} , chez les patients atteints à divers degrés d'un dysfonctionnement rénal. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale qui subissent une hémodialyse, les données limitées dont on dispose révèlent que l'exposition au valsartan est comparable à celle que l'on observe chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 10 mL/min.

STABILITÉ ET STABILITÉ

Garder les comprimés ACT VALSARTAN à une température variant de 15°C à 30°C, à l'abri de l'humidité et de la chaleur.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

Conçus pour être administrés par voie orale, les comprimés ACT VALSARTAN sont offerts en comprimés de 40 mg, 80 mg, 160 mg et 320 mg avec les inscriptions suivantes:

Les comprimés ACT VALSARTAN dosés à 40 mg sont jaunes, de forme ovale, enrobés d'une pellicule, biconvexes et portent les lettres "V" et "S" séparées d'un trait sécable d'un côté et le logo "S" de l'autre.

Les comprimés ACT VALSARTAN dosés à 80 mg sont roses, de forme ronde, enrobés d'une pellicule, biconvexes et portent l'inscription "VS" au-dessus de "80" d'un côté et le logo "S" de l'autre.

Les comprimés ACT VALSARTAN dosés à 160 mg sont orange, de forme ovale, enrobés d'une pellicule, biconvexes et portent l'inscription "VS 160" d'un côté et le logo "S" de l'autre.

Les comprimés ACT VALSARTAN dosés à 320 mg sont gris-violet foncé, de forme ovale, enrobés d'une pellicule, biconvexes et portent l'inscription "VS 320" d'un côté et le logo "S" de l'autre

Composition

Comprimés ACT VALSARTAN de 40 mg

Chaque comprimé contient 40 mg de valsartan comme principe actif ainsi que les composants non actifs suivants : dioxyde de silice colloïdal, crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povodine et dodécyl sulfate de sodium. De plus, l'enrobage du comprimé contient du polyéthylèneglycol, de l'alcool polyvinylique, du talc, du dioxyde de titane et de l'oxyde de fer jaune.

Comprimés ACT VALSARTAN de 80 mg

Chaque comprimé contient 80 mg de valsartan comme principe actif ainsi que les composants non actifs suivants: dioxyde de silice colloïdal, crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povodine et dodécyl sulfate de sodium. De plus, l'enrobage du comprimé contient du polyéthylèneglycol, de l'alcool polyvinylique, du talc, du dioxyde de titane, de l'oxyde de fer rouge, du jaune orangé S et du carmin d'indigo.

Comprimés ACT VALSARTAN de 160 mg

Chaque comprimé contient 160 mg de valsartan comme principe actif ainsi que les composants non actifs suivants : dioxyde de silice colloïdal, crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povodine et dodécyl sulfate de sodium. De plus, l'enrobage du comprimé contient du polyéthylèneglycol, de l'alcool polyvinylique, du talc, du dioxyde de titane, de l'oxyde de fer jaune et du jaune orangé S.

Comprimés ACT VALSARTAN de 320 mg

Chaque comprimé contient 320 mg de valsartan comme principe actif ainsi que les composants non actifs suivants : dioxyde de silice colloïdal, crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povodine et dodécyl sulfate de sodium. De plus, l'enrobage du comprimé contient du polyéthylèneglycol, de l'alcool polyvinylique, du talc, du dioxyde de titane, de l'oxyde de fer noir, de l'oxyde de fer rouge, de l'oxyde de fer jaune, du rouge allura et du carmin d'indigo.

Conditionnement:

Les comprimés de ACT VALSARTAN dosés à 40 mg sont offerts en flacons HDPE de 100 et de 500 comprimés, et dans un ensemble de plaquettes alvéolées de 30 comprimés en doses unitaires (15 comprimés par plaquette).

Les comprimés de ACT VALSARTAN dosés à 80 mg sont offerts en flacons HDPE de 100 et de 500 comprimés, et dans un ensemble de plaquettes alvéolées de 30 comprimés en doses unitaires (15 comprimés par plaquette).

Les comprimés de ACT VALSARTAN dosés à 160 mg sont offerts en flacons HDPE de 100 et de 500 comprimés, et dans un ensemble de plaquettes alvéolées de 30 comprimés en doses unitaires (15 comprimés par plaquette).

Les comprimés de ACT VALSARTAN dosés à 320 mg sont offerts en flacons HDPE de 100 et de 500 comprimés, et dans un ensemble de plaquettes alvéolées de 30 comprimés en doses unitaires (15 comprimés par plaquette).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

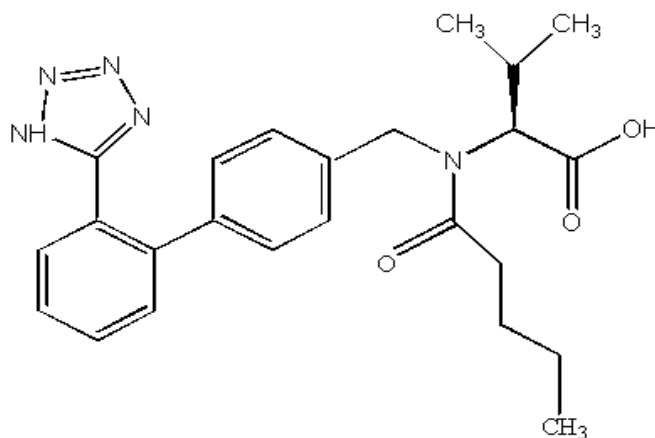
Nom propre: Valsartan

Nom chimique: (S)-N-valeryl-N-{{2'-(1H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl} methyl}-valine

Formule moléculaire: C₂₄H₂₉N₅O₃

Masse moléculaire: 435.5

Formule développée:



Propriétés physicochimiques: Le valsartan se présente sous forme d'une poudre blanche ou blanchâtre et est librement soluble dans le méthanol et l'éthanol, légèrement soluble dans le dichlorométhane, et pratiquement insoluble dans l'eau. Point de fusion : entre 97,5 et 105 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité comparative, croisée avec répartition aléatoire impliquant deux groupes et prévoyant deux traitements, deux séquences, deux périodes et une dose unique a été menée à l'insu sur 50 volontaires mâles en santé sous des conditions de jeûne avec des comprimés ACT VALSARTAN (valsartan) 320 mg et des comprimés Diovan[®] (valsartan) 320 mg de Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.

Un sommaire des données sur la biodisponibilité à partir de 49 sujets est présenté dans le tableau ci-dessous.

Données de biodisponibilité comparative entre des comprimés ACT VALSARTAN 320 mg et des comprimés de Diovan[®] 320 mg

Valsartan (1 x 320 mg) De données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				

Paramètre	ACT VALSARTAN* Comprimés de 320 mg	Diovan ^{®†} Comprimés de 320 mg	Ratio en % Moyenne géométrique des MC	Intervalle de confiance, 90%
SSC _T [‡] (unités)	34,4729 37,1858 (42,4)	33,3444 36,6538 (47,9)	103,39	95,74 – 111,64
SSC _I (unités)	35,7566 38,4792 (41,9)	34,5193 37,8610 (47,5)	103,58	96,17 – 111,57
C _{max} (unités)	5,3606 5,6971 (38,9)	5,0908 5,4880 (43,2)	105,30	97,24 – 114,02
T _{max} [§] (h)	3,00 (1,00 – 5,00)	3,50 (1,00 – 8,00)		
T _½ ^² (h)	7,61 (32,2)	7,43 (30,5)		

* Comprimés de Valsartan 320 mg (Actavis Pharma Company, Canada)

† Le produit de référence, les comprimés Diovan[®] 320 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada, Inc.), a été acheté au Canada.

§ Exprimé comme la médiane (étendue) seulement

¶ Exprimé comme la moyenne arithmétique seulement (CV%)

Données démographiques et plan de l'essai

Sans objet

Résultats d'étude

Hypertension

Un essai contrôlé d'une durée de 6 semaines a porté sur l'incidence de la toux observée chez des patients hypertendus ayant des antécédents de toux durant un traitement par les inhibiteurs de l'ECA. On a constaté que l'incidence de la toux chez les patients traités à l'aide de valsartan était significativement moindre que chez les sujets soumis à nouveau à un inhibiteur de l'ECA. Par ailleurs, une analyse globale des résultats d'essais cliniques menés à double insu chez 4565 patients révèle que l'incidence de toux signalée spontanément était de 2,7% chez les patients traités par valsartan à la dose de 80 et de 160 mg (n = 2827), comparativement à 1,3% chez les patients ayant reçu un placebo (n = 1007). L'incidence de toux associée aux inhibiteurs de l'ECA (n = 731) s'établissait à 12,6%.

Les effets antihypertensifs de valsartan ont été démontrés principalement dans le cadre de 9 études contrôlées par placebo d'une durée de 4 à 12 semaines (dont 1 étude réalisée auprès de patients âgés de plus de 65 ans), durant lesquelles on a administré des doses quotidiennes variant de 10 à 320 mg à des patients présentant au départ une tension artérielle diastolique de 95 à 115 mmHg. Ces études ont permis de comparer les schémas d'administration unquotidienne et biquotidienne de valsartan à 160 mg par jour, l'effet minimal et l'effet maximal ainsi que la réponse en fonction du sexe, de l'âge et de l'origine ethnique.

L'administration de valsartan à des patients atteints d'hypertension essentielle entraîne une baisse significative de la tension artérielle systolique et diastolique en position assise, en décubitus et en station debout, avec habituellement peu ou pas de variation orthostatique.

Chez la majorité des patients ayant reçu une dose unique par voie orale, l'activité antihypertensive débute environ 2 heures après la prise du médicament, et la baisse maximale de la tension artérielle se manifeste dans les 6 heures qui suivent son administration. L'effet antihypertensif se maintient durant 24 heures après la prise, mais on observe une diminution de l'effet maximal aux doses moins élevées (40 mg), ce qui témoigne vraisemblablement d'une perte d'inhibition de l'angiotensine II. Aux doses plus élevées (160 mg), toutefois, il y a peu de différence entre l'effet minimal et l'effet maximal. Après l'administration de doses répétées, peu importe la posologie, la baisse de tension artérielle atteint un niveau substantiel en 2 semaines, la baisse maximale étant généralement atteinte après 4 semaines. D'après les études de suivi prolongé (non contrôlées par placebo), l'effet du valsartan semble se maintenir jusqu'à 2 ans. L'effet antihypertensif n'est pas influencé par l'âge, le sexe ou l'origine ethnique.

Le retrait soudain du valsartan n'a pas été associé à une hausse rapide de la tension artérielle.

Les 9 études sur le valsartan en monothérapie réunissaient plus de 2800 patients ayant reçu au hasard différentes doses de valsartan et environ 1100 patients ayant reçu un placebo au terme de la répartition aléatoire. Les doses inférieures à 80 mg ne se sont pas différenciées avec constance

du placebo aux concentrations minimales, mais les doses de 80, 160 et 320 mg ont entraîné des baisses proportionnelles à la dose de la tension artérielle systolique et diastolique, la différence par rapport au placebo s'établissant à environ 6 à 9/3 à 5 mmHg aux doses de 80 à 160 mg et à 8 à 9/4 à 7 mmHg à la dose de 320 mg. Lors d'une autre étude, les patients ayant reçu après répartition aléatoire le valsartan à raison de 320 mg, 1 fois par jour, ont présenté une diminution de la tension artérielle plus marquée (différence de 2,6/1,2 mmHg, que les patients ayant reçu le valsartan à raison de 160 mg, 1 fois par jour.

Chez les patients n'ayant pas obtenu une réponse adéquate par suite de l'administration du valsartan à 80 mg, 1 fois par jour, on a augmenté la posologie à 160 mg, 1 fois par jour, ou à 80 mg, 2 fois par jour, ce qui a produit une réponse comparable dans les 2 groupes. Durant les études contrôlées, l'effet antihypertensif du valsartan à 80 mg, 1 fois par jour, était semblable à celui de l'énalapril à 20 mg, 1 fois par jour, et à celui du lisinopril à 10 mg, 1 fois par jour.

La fréquence cardiaque des patients traités par le valsartan lors des études contrôlées est demeurée essentiellement inchangée.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

Les données in vitro appuient les observations suivantes: le valsartan est un antagoniste spécifique du récepteur de sous-type AT₁, qui ne réagit pas aux sites d'autres récepteurs et qui possède pour le récepteur AT₁ une affinité de degré semblable chez le rat, le marmouset et chez l'être humain, cette affinité étant significativement moins grande chez le chien. Ces observations sont renforcées par des données provenant d'études in vivo et de la littérature médicale. Les études réalisées chez l'animal et l'être humain ne fournissent par ailleurs aucune donnée indiquant que le blocage des récepteurs AT₁ par le valsartan et la hausse de l'angiotensine II qui en résulte provoquent des effets arythmogènes.

Chez le rat, la réactivité vasculaire à l'angiotensine II exogène est atténuée par la restriction de sodium et amplifiée en présence d'une charge de sodium. Ces effets sont contraires à ceux démontrés par la zone glomérulée de la corticosurrénale, dont la sensibilité à l'angiotensine II augmente en présence d'une restriction de sodium. Ce phénomène résulte de la modification des taux d'angiotensine II circulante associée à l'altération de l'équilibre sodé. Chez le rat, après un traitement par le valsartan, on observe un taux élevé d'angiotensine II circulante. On peut donc s'attendre à ce qu'il y ait une diminution du nombre de récepteurs disponibles sur la membrane cellulaire, ce qui réduirait l'efficacité du valsartan, mais la densité du récepteur vasculaire et, par conséquent, de la réactivité vasculaire dans le foie n'augmente pas après un traitement de longue durée. Le valsartan ne devrait donc pas produire une internalisation du récepteur de l'angiotensine II ni, de ce fait, une tolérance. Compte tenu de l'augmentation de l'angiotensine II circulante, il est possible que certains effets soient produits par la stimulation du récepteur AT₂. On ne connaît pas à l'heure actuelle le rôle de ce récepteur. Comme aucun effet indésirable n'a été relevé lors des études précliniques et cliniques, il n'y a pas lieu de croire à une action orchestrée par le récepteur AT₂.

La corrélation qui existe entre les concentrations plasmatiques et la réponse pharmacologique n'est pas très claire. Une observation semblable peut être faite en clinique, où la relation entre les concentrations plasmatiques et la baisse de la tension artérielle demeure incertaine. La variabilité des concentrations plasmatiques est vraisemblablement due à une variabilité de l'absorption, qui est tributaire du pH et qui, par conséquent, donne lieu à une fenêtre d'absorption limitée dans le tube digestif. Néanmoins, le facteur critique de la relation entre les concentrations plasmatiques de médicament et son effet est que, une fois les récepteurs AT₁ bloqués, les concentrations plasmatiques à la hausse contribuent très peu à augmenter l'effet. Par conséquent, cette variabilité individuelle est sans importance majeure.

Pharmacocinétique

Les résultats d'études sur l'absorption, la distribution, la biotransformation et l'élimination font état de tendances assez semblables chez le rat, le marmouset et l'être humain, même si le volume de distribution est plus élevé chez les 2 premières espèces. Chez le rat, la distribution est rapide, et le valsartan se retrouve principalement dans le sang, le plasma, le foie, les poumons et le cortex du rein. Chez les 3 espèces, l'étendue de la liaison aux protéines est comprise entre 94 et 97%, et la biotransformation est peu importante (> 10 %), l'élimination s'effectuant surtout par la bile. La majeure partie de la dose est éliminée en l'espace de 24 heures, et il ne semble pas y avoir d'accumulation à la suite d'administrations répétées. Le valsartan ne traverse pas la barrière hématoencéphalique ni ne se rend jusqu'au 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/m² (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

foetotoxicité 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 aiguë

Espèce	Voie d'adm.	Durée	Dose mg/kg	Principales observations
Rat	Gavage	Aiguë	100	Aucun effet indésirable observé
Rat	Gavage	Aiguë	1000, 2000	2000 mg/kg: diarrhée, présence d'une substance blanche (similaire à la substance utilisée dans le cadre de l'épreuve) dans les fèces DL ₅₀ approx. >2000 mg/kg.
Marmouset	Gavage	Aiguë	600, 1000	Aucun effet à 600 mg/kg. 1000 mg/kg: vomissements, présence d'une substance blanche (similaire à la substance utilisée dans le cadre de l'épreuve) dans les vomissures DL ₅₀ approx. >1000 mg/kg.

Toxicité chronique

Espèce	Voie d'adm.	Durée	Dose mg/kg	Principales observations
Rat	Gavage	14 j.	60, 200, 600	↑ de l'urée à 200 et à 600 mg/kg DSEO = 60 mg/kg
Marmouset	Gavage	14 j.	60, 200, 600	Vomissements et ↑ légère ou modérée de l'urée à 600 mg/kg DSEO = 200 mg/kg.
Rat	I.V.	14 j.	10, 30, 100	Aucun effet indésirable observé DSEIO = 100 mg/kg.
Marmouset	I.V.	14 j.	6, 20, 60	Aucun effet indésirable observé DSEIO = 60 mg/kg.
Rat	Gavage	91 j.	60, 200, 600	200 et 600 mg/kg: ↑ de l'urée 600 mg/kg: Hyperplasie tubulaire rénale, hypertrophie de l'artériole glomérulaire, anémie avec réponse régénérative DSEO = 60 mg/kg.

Espèce	Voie d'adm.	Durée	Dose mg/kg	Principales observations
Marmouset	Gavage	91 j.	30, 60, 200, 600→400	↑ de l'urée et de la créatinine plasmatiques à partir de 200 mg/kg Néphropathie à 200 et à 600 mg/kg ↑ de la phosphatase alcaline à 400 mg/kg Anémie à partir de 200 mg/kg Hypertrophie de l'artériole glomérulaire à 400 mg/kg Hypertrophie du cortex surrénalien à partir de 200 mg/kg chez les femelles Cachexie et 3 décès à 600 mg/kg. Un décès à 200 mg/kg et un autre à 400 mg/kg durant la période de rétablissement DSEO = 60 mg/kg.
Rat	Gavage	12 m.	20, 60, 200	↑ de l'urée à 60 mg/kg Anémie et hypertrophie artériolaire rénale à 200 mg/kg DSEIO = 20 mg/kg.
Marmouset	Gavage	12 m.	12, 40, 120	↑ de l'urée et de la créatinine 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 d'adm.	Durée du traitement	Dose mg/kg	Principales observations
Rat	Gavage	M – 90 j. F – des jours 14 à 19 ou 14 à 20+	10, 50, 200	↓ de l'activité motrice à 200 mg/kg chez les femelles (F) Aucun effet sur la fertilité ni sur la fonction reproductrice des générations F0 et F1 non plus que sur le développement de la génération F1 Aucun effet sur le développement des reins

Segment II

Souris	Gavage	Jours 6 à 15	60, 200, 600	Aucune embryotoxicité, fœtotoxicité ni tératogénicité à 600 mg/kg
Rat	Gavage	Jours 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 embryotoxicité, fœtotoxicité ni tératogénicité à 600 mg/kg
Lapin (établissement de la dose)	Breuvage	Jours 6 à 18	2,5, 15, 30, 45, 50, 150	Pertes des rejetons et décès à 15 mg/kg et plus Une perte de rejeton (1/5) à 2,5 mg/kg
Lapin	Gavage	Jours 6 à 18 Jours 7 à 19	2, 5, 10	Incidence accrue de fœtus de petit poids à 5 mg/kg Perte de rejeton et avortement à 5 et à 10 mg/kg Aucune tératogénicité à 10 mg/kg

Segment III

Rat	Gavage	Jours 15 à 20 ou 20+	60, 200, 600	Légère réduction du taux de survie postnatal et faible retard de développement dans la génération F1, conjointement avec une réduction du gain pondéral maternel à 600 mg/kg Aucun effet sur le développement des reins
-----	--------	----------------------	--------------	--

+ Nombre de jours après le postpartum

Mutagenèse

Aucun effet mutagène ni clastogène n'a été associé au composé au cours des épreuves de mutagenicité portant sur un éventail de critères.

In vitro

Épreuve	Système	µg/mL ou *boîte de Pétri	Commentaires
Pouvoir mutagène	Bactérie**	*5,0 - 5000,0	Négatif
Pouvoir mutagène	Bactérie***	*5000,0	Négatif
Mutation génétique	Cellules de hamsters chinois (V79)	81,88 - 5550,00	Négatif
Aberration chromosomique	Cellules de hamsters chinois (ovaire)	81,88 - 1310,00	Négatif

In vivo

Épreuve	Système	mg/kg	Commentaires
Micronucléus	Rat	781,3 - 3125,0	Négatif

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

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

Carcinogénèse

Souris	Diète	2 ans	10, 40, 160	Hyperplasie de la muqueuse gastrique chez les mâles ↓ du gain pondéral à 10 mg/kg Aucun effet carcinogène
Rat	Diète	2 ans	10, 50, 200	↓ du gain pondéral, anémie et néphropathie à ≥ 50 mg/kg ↑ de l'urée et de la créatinine, ainsi que ↓ des protéines totales et de l'albumine à 200 mg/kg Aucun effet carcinogène

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 valsartan 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. Monographie de produit pour des comprimés de DIOVAN[®] (valsartan) de 40 mg, 80 mg, 160 mg et 320 mg. Novartis Pharma Canada inc, Dorval, Québec, Canada Numéro de contrôle de la présentation: 170047. Date de révision: 21 février 2014

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr ACT VALSARTAN
(Comprimés de Valsartan, USP)

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant d'entreprendre votre traitement par ACT 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 de votre état de santé et de votre traitement, consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien; ils pourront également vous transmettre tout nouveau renseignement à propos de ACT VALSARTAN.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament:

Hypertension artérielle (haute pression) :
ACT VALSARTAN réduit la tension artérielle.

Les effets de ce médicament:

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

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

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

Vous ne devez pas prendre ACT VALSARTAN si :

- Vous êtes allergique au valsartan ou à tout autre ingrédient non médicamenteux de cette préparation;
- Vous avez déjà souffert d'une réaction allergique appelée *oedème angioneurotique* ou *oedème 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'aliskirène (p. ex., Rasilez), et vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie rénale;
- Vous êtes enceinte ou vous prévoyez le devenir. La prise de ACT VALSARTAN durant la grossesse peut entraîner des lésions au fœtus, voire causer sa mort;
- Vous allaitez. Il est possible que ACT VALSARTAN passe dans le lait maternel.

L'ingrédient médicamenteux est :

Valsartan

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

ACT VALSARTAN renferme également les ingrédients non médicamenteux suivants:

Comprimés de 40 mg : dioxyde de silice colloïdal, crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povodine, dodécyl sulfate de sodium, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

Comprimés de 80 mg: Dioxyde de silice colloïdal, crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povodine, dodécyl sulfate de sodium, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge, jaune orangé S et carmin d'indigo.

Comprimés de 160 mg: Dioxyde de silice colloïdal, crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povodine, dodécyl sulfate de sodium, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune et jaune orangé S.

Comprimés de 320 mg: Dioxyde de silice colloïdal, crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povodine, dodécyl sulfate de sodium, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, rouge allura et carmin d'indigo.

Si vous suivez une diète spéciale ou êtes allergique à une substance, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien si l'un de ces ingrédients peut causer un problème.

Les formes posologiques sont :

ACT VALSARTAN est offert en 4 dosages, sous forme de comprimés de 40 mg, 80 mg, 160 mg et 320 mg.

- Les comprimés ACT VALSARTAN dosés à 40 mg sont jaunes, de forme ovale, enrobés d'une pellicule, biconvexes et portent les lettres "V" et "S" séparées d'un trait sécable d'un côté et le logo "S" de l'autre.
- Les comprimés ACT VALSARTAN dosés à 80 mg sont roses, de forme ronde, enrobés d'une pellicule, biconvexes et portent l'inscription "VS" au-dessus de "80" d'un côté et le logo "S" de l'autre.
- Les comprimés ACT VALSARTAN dosés à 160 mg sont orange, de forme ovale, enrobés d'une pellicule, biconvexes et portent l'inscription "VS 160" d'un côté et le logo "S" de l'autre.
- Les comprimés ACT VALSARTAN dosés à 320 mg sont gris-violet foncé, de forme ovale, enrobés d'une pellicule, biconvexes et portent l'inscription "VS 320" d'un côté et le logo "S" de l'autre.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions - Grossesse
ACT VALSARTAN ne doit pas être pris durant la grossesse. Si vous constatez que vous êtes enceinte durant votre traitement par ACT VALSARTAN, cessez de prendre votre médicament et communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien le plus tôt possible.

AVANT de prendre ACT VALSARTAN, vous devez informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien 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 de ACT 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 ACT 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 de ACT VALSARTAN ou lorsque la dose de ce médicament est augmentée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas avec la plupart des médicaments, CO Valsartan peut interagir avec d'autres médicaments. 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 produits suivant pouvant interagir avec ACT VALSARTAN :

- les agents qui augmentent le taux sérique de potassium, tels que les succédanés du sel contenant du potassium, les suppléments de potassium et les diurétiques d'épargne potassique (diurétique d'un type particulier);
- le lithium, un médicament indiqué pour le traitement de certaines maladies mentales, telles que le 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 ACT VALSARTAN exactement comme vous l'a prescrit votre médecin. Avalez les comprimés ACT 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. ACT 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 (haute pression) :

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

Dose maximale : 320 mg par jour

Surdose :

Si vous croyez avoir pris trop de comprimés ACT VALSARTAN, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre infirmière, votre pharmacien, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

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 de CO VALSARTAN comprennent les suivants :

- étourdissements, sensation de tête légère;
- somnolence;
- éruptions cutanées;
- diarrhée, vomissements, nausées;
- Mal de tête;
- Douleur au dos aux aux jambes, crampes musculaires;
- Douleur et faiblesse musculaires;
- Fatigue inhabituelle et faiblesse;
- Toux;
- Impuissance;
- Saignement de nez;
- formation de 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 votre pharmacien.

L'utilisation de ACT 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.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Réaction allergique: Urticaire, éruption cutanée ou démangeaisons ou autres effets de ce type sur la peau et aux yeux		✓
	Hausse du taux de potassium dans le sang : pouls irrégulier, faiblesse musculaire et malaise général		✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	✓		
			✓
		✓	
		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Rhabdomyolyse: douleur musculaire inexplicable, faiblesse ou sensibilité musculaires, urines brun foncé		✓	
	Douleur à l'abdomen		✓	
	Insuffisance cardiaque : essoufflement, difficulté à respirer en position couchée, enflure des pieds ou des jambes		✓	
	Vascularite : inflammation des vaisseaux sanguins, taches rouges violacées sur la peau, fièvre, démangeaisons	✓		
	Diminution du nombre de plaquettes : formation de bleus, saignements, fatigue et faiblesse		✓	
	Anémie : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence	
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas		
Peu fréquent	Diminution du nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudogrippaux, mal de gorge ou ulcères buccaux		✓		
	Insomnie	✓			
	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	✓			
	Palpitations : pouls irrégulier		✓		
	Fréquence inconnue	Modification de la libido	✓		
		Formation de cloques sur la peau avec symptômes comme éruption cutanée, rougeurs, formation de cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, desquamation et fièvre			✓

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Ne prenez pas ACT VALSARTAN passé la date de péremption qui figure sur l'emballage.

Gardez les comprimés ACT VALSARTAN dans un endroit sec à la température ambiante (de 15 à 30 °C), à l'abri de l'humidité et de la chaleur.

Veillez conserver ce produit hors de la portée et de la vue des enfants.

Ce dépliant a été préparé par :
Actavis Pharma Company
6733 Mississauga Road, Suite 400
Mississauga, ON
Canada, L5N 6J5

Dernière révision : 7 mai 2014.

RDÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- 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
- par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous avez des questions ou des préoccupations précises au sujet de votre état, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Actavis Pharma Company au 1-866-254-6111.