

Monographie de Produit

Pr MYLAN-VALSARTAN

Comprimés de Valsartan, USP

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

Antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de révision : le 31 juillet 2015

Numéro de contrôle : 186273

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES..... | 8 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... | 12 |
| POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION | 14 |
| SURDOSAGE..... | 15 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 16 |
| STABILITÉ ET CONSERVATION | 18 |
| INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION..... | 18 |
| PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 18 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 20 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 20 |
| ESSAIS CLINIQUES..... | 21 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 27 |
| MICROBIOLOGIE | 28 |
| TOXICOLOGIE | 28 |
| RÉFÉRENCES..... | 32 |
| | |
| PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 33 |

Pr MYLAN-VALSARTAN
Comprimés de Valsartan, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Présentation et teneur | Tous les ingrédients non médicinaux |
|------------------------------|--|---|
| Orale | Comprimés dosés à 40 mg, 80 mg, 160 mg et 320 mg | Dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose de sodium, crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et povidone. <i>Enrobage :</i> <u>40 mg</u> hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol, et dioxyde de titane. <u>80 mg</u> hypromellose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol, et dioxyde de titane. <u>160 mg</u> hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol, et dioxyde de titane. <u>320 mg</u> hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol, et dioxyde de titane. |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Mylan-Valsartan est indiqué pour :

- **Hypertension**
 - Dans le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée.
 - Mylan-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.

- **Insuffisance cardiaque chronique**

- Mylan-Valsartan peut être employé chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique qui ont présenté une intolérance à un IECA. On ne dispose d'aucune donnée indiquant que le valsartan offre des bienfaits supplémentaires lorsqu'il est employé en association avec des IECA [voir ESSAIS CLINIQUES].

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

- Mylan-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).
- Mylan-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 Mylan-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 mL/min/1,73 m²) 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 Mylan-Valsartan doit être interrompu le plus tôt 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 Mylan-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 Mylan-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).

Mylan-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).

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.

En présence d'insuffisance cardiaque, il est courant d'observer une baisse de la tension artérielle chez les sujets qui reçoivent du valsartan, mais il n'est habituellement pas nécessaire de mettre fin au traitement si les patients ont été soigneusement évalués avant le début du traitement et si leur état clinique a été jugé stable. Si une hypotension symptomatique vient à se manifester, on doit envisager une réduction de la dose.

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, on a signalé une fréquence accrue d'hypotension. On doit envisager d'assurer une surveillance de ces patients et d'adapter la posologie.

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.

Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)

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

Certains patients atteints d'insuffisance cardiaque ont présenté une élévation des taux de BUN (azote uréique du sang), de créatinine sérique et de potassium. Ces effets sont plus susceptibles de

survenir chez les patients atteints d'une insuffisance rénale préexistante. Il peut être nécessaire de réduire la dose et/ou de mettre fin à l'administration de valsartan. Dans le cadre de l'étude Val-HeFT (*Valsartan in Heart Failure Trial*), au cours de laquelle 93 % des patients prenaient des IECA en concomitance, la fréquence d'abandon du traitement en raison d'élévation des taux de créatinine ou de potassium a été de 1,0 % dans le groupe valsartan comparativement à 0,2 % dans le groupe placebo.

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

L'emploi d'ARA – y compris Mylan-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 Mylan-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 : L'innocuité et l'efficacité de 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 4 300 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, 3 634 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 % 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 le 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 le 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 le 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 le 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 du 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.

Insuffisance cardiaque

Le profil d'effets indésirables du valsartan chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque a concouru avec la pharmacologie du médicament et l'état de santé des patients, aux doses utilisées dans le cadre de l'étude Val-HeFT.

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 % des patients traités par le valsartan, comparativement à 3 % des patients ayant reçu le placebo. 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. 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 hématoците : Au cours d'essais cliniques contrôlés, une diminution de plus de 20 % de l'hémoglobine et de l'hématoците 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 du visage, 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 le 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

L'emploi concomitant de diurétiques d'épargne potassique (p. ex., la spironolactone, le triamtérene 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 triméthoprimesulfaméthoxazole), de suppléments de potassium ou de succédanés de sel contenant du potassium peut avoir pour effet d'augmenter le taux de potassium sérique.

Comme le 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. Il faut aussi user de prudence avec les 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 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 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 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 Mylan-Valsartan chez ces patients. Dans la mesure du possible, la prise de diurétiques devrait cesser de 2 à 3 jours avant l'administration de Mylan-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 Mylan-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 Mylan-Valsartan.

La dose initiale recommandée de Mylan-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.

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

Insuffisance cardiaque

La dose de départ recommandée de Mylan-Valsartan est de 40 mg, 2 fois par jour. L'augmentation de la dose à 80 puis à 160 mg, 2 fois par jour, doit être effectuée toutes les 2 semaines, en fonction de la dose maximale tolérée par le patient. On doit également envisager de réduire la dose des diurétiques administrés en concomitance. La dose maximale recommandée est de 160 mg, 2 fois par jour.

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 surdosage par le valsartan 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 parasymphatique (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 traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Mylan-Valsartan (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 de 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 : 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 elle varie largement. 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. Ces données relatives à l'effet des aliments ont été obtenues avec la présentation de valsartan en gélules. On n'a pas établi jusqu'ici l'effet des aliments associé à la présentation de valsartan en comprimés.

Distribution : Le valsartan se lie aux protéines sériques, principalement à l'albumine, dans des proportions variant de 94 à 97 %. Après administration intraveineuse, le volume de distribution du valsartan 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 ^{14}C , 83 % du valsartan absorbé est essentiellement 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 CONSERVATION

Garder à l'abri de la lumière et de l'humidité. Conserver entre 15°C et 30°C.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

Les comprimés ^{Pr} Mylan-Valsartan à 40 mg sont présentés en boîtes contenant 3 plaquettes alvéolées de 10 comprimés chacune et en flacons PEHD de 100 comprimés.

Les comprimés ^{Pr} Mylan-Valsartan à 80 mg sont présentés en boîtes contenant 3 plaquettes alvéolées de 10 comprimés chacune et en flacons PEHD de 100 et de 500 comprimés.

Les comprimés ^{Pr} Mylan-Valsartan à 160 mg sont présentés en boîtes contenant 3 plaquettes alvéolées de 10 comprimés chacune et en flacons PEHD de 100 et de 500 comprimés.

Les comprimés ^{Pr} Mylan-Valsartan à 320 mg sont présentés en boîtes contenant 3 plaquettes alvéolées de 10 comprimés chacune et en flacons PEHD de 100 comprimés.

Composition

Comprimés Mylan-Valsartan à 40 mg

Les comprimés Mylan-Valsartan à 40 mg sont des comprimés pelliculés jaunes, ovales et biconvexes qui portent la gravure « VN » rainure « 1 » sur une face et « M » sur l'autre face.

Chaque comprimé renferme 40 mg de valsartan et les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose de sodium, crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et povidone. L'enrobage renferme : hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol, et dioxyde de titane.

Comprimés Mylan-Valsartan à 80 mg

Les comprimés Mylan-Valsartan à 80 mg sont des comprimés pelliculés rouge pâle, ronds, biconvexes aux rebords biseautés, qui portent la gravure « VN 2 » sur une face et « M » sur l'autre face.

Chaque comprimé renferme 80 mg de valsartan et les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose de sodium, crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et povidone. L'enrobage renferme : hypromellose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol, et dioxyde de titane.

Comprimés Mylan-Valsartan à 160 mg

Les comprimés Mylan-Valsartan à 160 mg sont des comprimés pelliculés gris-orange en forme de capsule biconvexe aux rebords biseautés qui portent la gravure « VN 3 » sur une face et « M » sur l'autre face.

Chaque comprimé renferme 160 mg de valsartan et les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose de sodium, crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et povidone. L'enrobage renferme : hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol, et dioxyde de titane.

Comprimés Mylan-Valsartan à 320 mg

Les comprimés Mylan-Valsartan à 320 mg sont des comprimés pelliculés gris foncé-violet ovales, biconvexes à rebords biseautés, qui portent la gravure « VN 4 » sur une face et « M » sur l'autre face.

Chaque comprimé renferme 320 mg de valsartan et les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose de sodium, crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et povidone. L'enrobage renferme : hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol, et dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

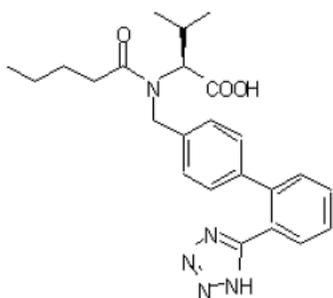
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Valsartan, USP

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{24}H_{29}N_5O_3$ / 435,5 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le valsartan se présente sous forme de fine poudre blanche ou blanchâtre, pratiquement inodore.

Solubilité :

| Solvant | Temp. (°C) | pH résultant | Solubilité (g/L) |
|------------------------------------|------------|--------------|------------------|
| Eau | 25 | 3,8 | 0,18 |
| Eau | 37 | 3,8 | 0,21 |
| Acide chlorhydrique 0,1 N | 22 | 1,12 | 0,084 |
| Acide chlorhydrique 0,01 N | 37 | 1,0 | 0,10 |
| Tampon phosphate 0,067 M, pH = 5,2 | 22 | 4,41 | 0,64 |
| Tampon phosphate 0,067 M, pH = 8,0 | 22 | 5,29 | 16,8 |
| Chloroforme | 27 | - | 56 - 61 |
| Éthanol à 96 % | 26 | - | > 300 |
| Méthanol p.a. | 26 | - | > 500 |

Point de fusion : entre 105 et 110°C avec décomposition.

Valeurs pK_a :

| Valeurs de pK _a | Solvant | Temp. (°C) | Affectation |
|----------------------------|---------|------------|---------------------|
| 4,73 | Eau | 22 | Groupe tétrazole |
| 3,90 | Eau | 22 | Groupe carboxylique |

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude équilibrée, de type croisé, en insu, à répartition aléatoire, à dose unique par voie orale et comptant deux traitements, deux périodes et deux séquences à été menée auprès de 36 hommes en santé et à jeun dans le but de comparer la bioéquivalence des comprimés Mylan-Valsartan (valsartan) à 320 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) avec celle des comprimés Diovan™ (valsartan) à 320 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.).

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

| Valsartan (1 x 320 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV) | | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|--|--------------------------------|
| Paramètre | À l'étude* | Référence† | Rapport des moyennes géométriques en % | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _T (µg.hr/ mL) | 43,00 45,38 (33,3) | 44,08 47,13 (36,1) | 97,55 | 88,30 - 107,77 |
| ASC _I (µg.hr/ mL) | 44,02 46,41 (33,1) | 45,25 48,35 (36,2) | 97,28 | 88,15 - 107,37 |
| C _{max} (µg / mL) | 6,08 6,45 (33,2) | 5,79 6,24 (36,3) | 104,92 | 93,26 - 118,04 |
| T _{max} [§] (hr) | 3,00 (1,50-6,00) | 3,50 (1,50-6,00) | | |
| T _{1/2} [€] (hr) | 6,88 (20,6) | 7,15 (22,2) | | |

* Mylan-Valsartan (valsartan) en comprimés à 320 mg (Mylan Pharmaceutical ULC).

† DIOVAN™ (valsartan) en comprimés à 320 mg (Novartis Pharma Canada Inc.) a été acheté au Canada.

§ Exprimé uniquement en tant que médiane (marge).

€ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (% 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 4 565 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 du 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 unique 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 2 800 patients ayant reçu au hasard différentes doses de valsartan et environ 1 100 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.

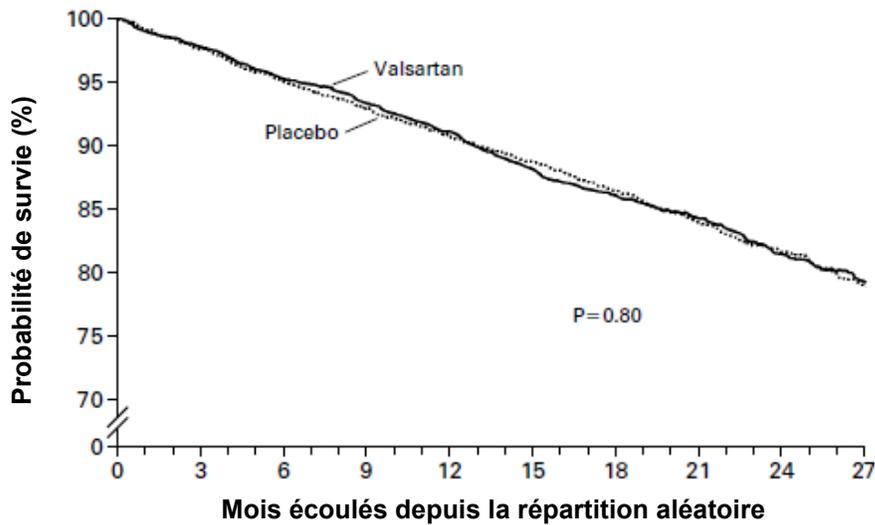
La fréquence cardiaque des patients traités par le valsartan lors des études contrôlées est demeurée essentiellement inchangée.

Insuffisance cardiaque

L'étude Val-HeFT (*Valsartan in Heart Failure Trial*) a été menée chez 5 010 patients principalement atteints d'insuffisance cardiaque de classes II (62 %) et III (36 %) selon la NYHA, majoritairement des hommes (80 %), de race blanche (90 %), dont l'insuffisance cardiaque est principalement attribuable à une coronaropathie (57 %) ou d'origine idiopathique (31 %), et dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche était inférieure à 40 %. Quarante-sept pour cent des patients étaient âgés de 65 ans ou plus. Les patients ont été répartis de façon aléatoire, à double insu, dans les groupes valsartan à 160 mg (dose cible) ou placebo, administrés 2 fois par jour. Ce traitement à double insu a été administré en plus du traitement jugé adéquat par le médecin traitant : diurétique (86 %), digoxine (67 %), bêta-bloquant (35 % : carvedilol, 15% et métoprolol, 12 %) et IECA (93 %). À la fin de l'étude, la tension artérielle était en moyenne de 3/2 mm Hg inférieure dans le groupe valsartan (moyenne de 2 ans). L'essai comportait 2 paramètres d'évaluation principaux : (1) mortalité toutes causes confondues et (2) le paramètre combiné de la mortalité toutes causes confondues et de la morbidité, définie par l'arrêt cardiaque avec réanimation, l'hospitalisation attribuable à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou l'administration intraveineuse d'inotropes ou de vasodilatateurs durant 4 heures ou plus sans hospitalisation.

La figure 1 et le tableau 2 indiquent qu'aucune différence significative n'a été observée au chapitre de la mortalité (le premier paramètre principal) entre les 2 groupes de patients. En ce qui a trait au second paramètre principal, on a constaté une différence statistiquement significative en faveur du valsartan (voir le tableau 2). Le bienfait prédominant relatif au paramètre combiné a été dû principalement à une fréquence moins élevée d'hospitalisation attribuable à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque dans le groupe valsartan comparativement au groupe placebo ($p = 0,001$).

Figure 1 Analyse Kaplan-Meier de la probabilité de survie[#]



[#]Cohn et al, NEJM 2001; 345 : 1667-75

Tableau 2 Incidence et risque relatif de survenue des manifestations composant les paramètres d'évaluation principaux[#]

| Manifestation | Groupe valsartan (N = 2511) | Groupe placebo (N = 2499) | Risque relatif (IC) [†] | Valeur de p [†] |
|--|-----------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| Nombre de cas avec manifestation (%) | | | | |
| Mortalité toutes causes confondues (pendant toute la durée de l'étude) | 495 (19,7) | 484 (19,4) | 1.02 (0,88 - 1,18) | 0,80 |
| Paramètre combiné | 723 (28,8) | 801 (32,1) | 0.87 (0,77 - 0.97) | 0,009 |
| Mortalité toutes causes confondues (dès le premier cas) | 356 (14,2) | 315 (12,6) | | |
| Hospitalisation attribuable à une 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) | | |

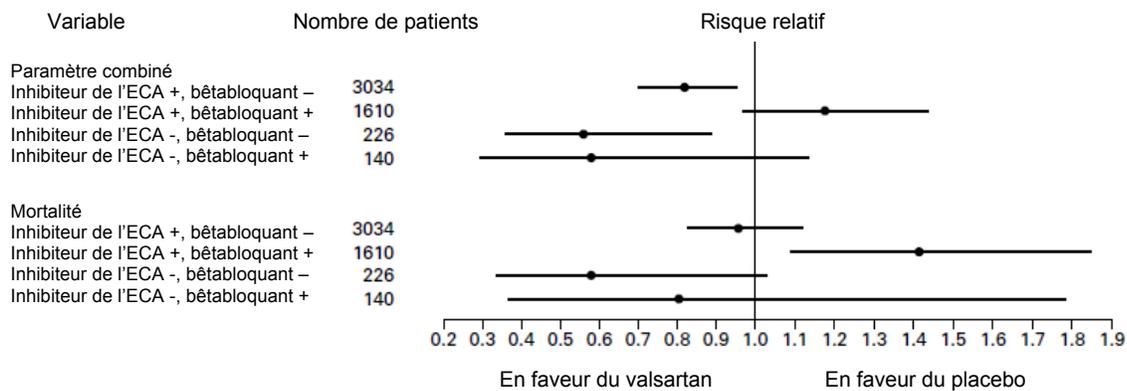
[†] L'intervalle de confiance (IC) à 98 % a été calculé pour le paramètre de mortalité (toutes causes confondues), et l'intervalle de confiance à 97,5 %, pour le paramètre combiné de mortalité et de morbidité.

[†] Les valeurs de p ont été calculées au moyen d'un test de Mantel-Haenzel en fonction du délai de survenue de la première manifestation.

[#] Cohn et al, NEJM 2001; 345: 1667-75

Les résultats obtenus chez les patients recevant différents traitements de fond sont présentés à la figure 2. Les bienfaits du valsartan étaient plus marqués chez les patients ne recevant pas un IECA ni un bêtabloquant. Cependant, des rapports de risque favorables au placebo ont été observés chez les patients traités par une association triple, soit un bêtabloquant, un IECA et un ARA (antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II), le valsartan. Toutefois, ces données ont été obtenues à l'aide d'analyses a posteriori, donc elles peuvent être attribuables au hasard. D'autres études, telles que l'étude VALIANT, dans laquelle le taux de mortalité n'a pas été accru chez ces patients, ont permis d'atténuer les inquiétudes à l'égard de la trithérapie.

Figure 2 Risques relatifs et intervalles de confiance à 95 % pour le paramètre combiné (mortalité toutes causes confondues, arrêt cardiaque avec réanimation, hospitalisation attribuable à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou traitement intraveineux par des inotropes ou des vasodilatateurs)[#]

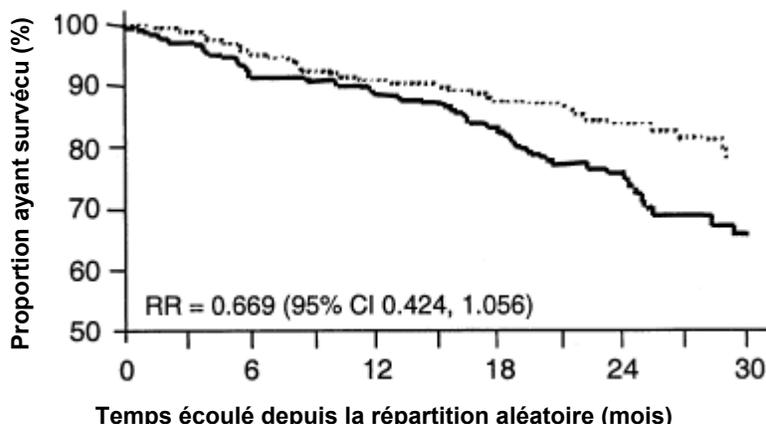


Selon le traitement de fond administré au départ, calculé en fonction des moyennes d'un modèle de régression de Cox
ECA signifie enzyme de conversion de l'angiotensine, et le symbole « + », l'utilisation du médicament, et le symbole « - », sa non-utilisation.

[#]Cohn et al, NEJM 2001; 345 : 1667-75

Les résultats obtenus dans un autre sous-groupe de patients non traités par un IECA sont présentés à la figure 3 et au tableau 3. Ces résultats indiquent que le valsartan peut être bénéfique aux patients qui ne sont pas traités par un IECA, bien qu'il soit nécessaire d'obtenir des résultats d'essais spécifiquement conçus pour vérifier cette hypothèse.

Figure 3 Courbes de Kaplan-Meier de la mortalité dans les groupes valsartan (ligne pointillée) et placebo (ligne pleine) en l'absence de traitement de fond par un IECA ($p = 0,017$, par test de Mantel-Haenzel)[†].



[†]Maggioni AP et al J Am Coll Cardiol 2002; 40 : 1414-1421

Tableau 3 Manifestations cliniques chez les patients non traités par des IECA: A) Paramètres de mortalité et de morbidité et B) Total des hospitalisations évaluées par l'investigateur[†]

| A | Groupe valsartan (n = 185) | Groupe placebo (n = 181) | RR ⁺ | IC à 95 % ⁺ | Valeur de p [†] |
|---|----------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------|
| Paramètres principaux | | | | | |
| Mortalité toutes causes confondues | 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 (survenue du premier cas) | | | | | |
| Mortalité d'origine 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 [‡] |
| Mort subite avec réanimation | 1 (0,5%) | 2 (1,1%) | 0,46 | 0,04-5,25 | 0,529 |
| Traitement de l'IC | 0 | 1 (0,6%) | --- | --- | --- |
| Hospitalisation attribuable à l'IC | 24 (13,0%) | 48(26,5%) | 0,47 | 0,29-0,78 | < 0,001 [‡] |
| B | Valsartan | Placebo | Diff.[§] | % Diff. | p Value[¶] |
| Cause d'hospitalisation | | | | | |
| Toutes causes confondues | 199 | 262 | -63 | -24,0 | 0,260 |
| Attribuable à l'IC | 51 | 117 | -66 | -56,4 | 0,010 [‡] |
| Non attribuable à l'IC | 148 | 145 | 3 | 2,1 | 0,567 |

[†] Rapport de risque (RR) et IC à 95 % obtenus à l'aide d'un modèle de régression de Cox, ajustés en fonction

de la classe de la New York Heart Association (NYHA), de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, de l'emploi de bêta-bloquants au départ, de l'étiologie et du groupe d'âge.

† D'après des tests de Mantel-Haenzel.

* Pertinence statistique à $p < 0,05$.

§ Différence (valsartan - placebo); Diff. (%) = $100 \times \text{Diff./placebo}$

¶ Calculé par un test de Cochran-Mantel-Haenzel du nombre d'hospitalisations stratifié selon l'emploi de bêta-bloquants et la classe de la NYHA, à l'aide de scores RIDIT modifiés

IC = insuffisance cardiaque

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

Tableau 4 Abandons permanents du traitement à l'étude †

| | Valsartan (n = 185) | Placebo (n = 181) | Total (n = 366) | Valeur de p^+ |
|---|--------------------------------|------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Effets indésirables | 18 (9,7%) | 23 (12,7%) | 41 (11,2%) | 0,367 |
| Anomalies des épreuves de laboratoire menaçant le pronostic vital | 1 (0,5%) | 1 (0,06%) | 2 (0,05%) | 0,988 |
| Hypotension H | 1 (0,5%) | 1 (0,06%) | 2 (0,05%) | 0,988 |
| Autre | 12 (6,5%) | 20 (11,1%) | 32 (8,7%) | 0,122 |
| Total | 32 (17,3%) | 45 (24,9%) | 77 (21,0%) | 0,076 |

+ Calculé au moyen d'un test du chi carré. H = Tension artérielle systolique en position debout constamment < 80 mm Hg ou symptômes d'hypotension

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

Les effets indésirables le plus souvent observés, sans égard à la cause, dans les groupes valsartan et placebo ont été, respectivement, les étourdissements (24 % et 19 %) et l'hypotension (15 % et 6 %). L'augmentation moyenne du taux de créatinine sérique a été significativement plus élevée chez les patients traités par le valsartan ($0,18 \pm 0,02$ vs $0,10 \pm 0,02$ mg/dL, $p = 0,009$).

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 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 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. |
| 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 F ₀ et F ₁ non plus que sur le développement de la génération F ₁ . 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 (déterminer la marge) | Gavage | Jours 6 à 18 | 2,5, 15, 30, 45, 50, 150 | Pertes et portées et morts à 15 mg/kg et plus. Une portée perdue (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 F ₁ , 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 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. 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.
11. 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.
12. DIOVAN[®], Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Product Monograph dated le 12 mai 2015 , Numéro de contrôle:181889.

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{Pr} Mylan-Valsartan
Comprimés de Valsartan, USP

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant d'entreprendre votre traitement par Mylan-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 Mylan-Valsartan. Pour toute question 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 Mylan-Valsartan.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Hypertension artérielle (haute pression) :
Mylan-Valsartan réduit la tension artérielle.

Insuffisance cardiaque chronique :

Mylan-Valsartan est employé chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique qui ne peuvent tolérer le traitement standard par des médicaments appelés IECA. Rien n'indique que Mylan-Valsartan offre un bienfait supplémentaire lorsqu'il est employé avec des IECA.

Les effets de ce médicament :

Mylan-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** ».

Mylan-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 vous sentez bien.

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

Vous ne devez pas prendre Mylan-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 Mylan-Valsartan durant la grossesse peut entraîner des lésions au fœtus, voire causer sa mort;
- vous allaitez. Il est possible que Mylan-Valsartan passe dans le lait maternel.

L'ingrédient médicamenteux :

Le valsartan

Les ingrédients non médicamenteux :

Mylan-Valsartan renferme également les ingrédients non médicamenteux suivants :

Comprimés de 40 mg : Chaque comprimé renferme 40 mg de valsartan et les ingrédients non médicamenteux suivants : dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose de sodium, crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et povidone. L'enrobage renferme : hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol et dioxyde de titane.

Comprimés de 80 mg : Chaque comprimé renferme 80 mg de valsartan et les ingrédients non médicamenteux suivants : dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose de sodium, crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et povidone. L'enrobage renferme : hypromellose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol et dioxyde de titane.

Comprimés de 160 mg : Chaque comprimé renferme 160 mg de valsartan et les ingrédients non médicamenteux suivants : dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose de sodium, crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et povidone. L'enrobage renferme : hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol et dioxyde de titane.

Comprimés de 320 mg : Chaque comprimé renferme 320 mg de valsartan et les ingrédients non médicamenteux suivants : dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose de sodium, crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et povidone. L'enrobage renferme : hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol, et dioxyde de titane.

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.

La présentation :

Mylan-Valsartan est offert en 4 teneurs, sous forme de comprimés dosés à 40 mg, 80 mg, 160 mg et 320 mg.

Le comprimé enrobé Mylan-Valsartan à 40 mg peut être divisé en deux de manière à obtenir une dose de 20 mg. Une rainure a été faite à cet effet sur l'une des faces du comprimé.

Les comprimés Mylan-Valsartan à 40 mg sont des comprimés pelliculés jaunes, ovales et biconvexes qui portent la gravure « VN » rainure « 1 » sur une face et « M » sur l'autre face.

Les comprimés Mylan-Valsartan à 80 mg sont des comprimés pelliculés rouge pâle, ronds, biconvexes aux rebords biseautés, qui portent la gravure « VN 2 » sur une face et « M » sur l'autre face.

Les comprimés Mylan-Valsartan à 160 mg sont des comprimés pelliculés gris-orange, en forme de capsule, biconvexe aux rebords biseautés, qui portent la gravure « VN 3 » sur une face et « M » sur l'autre face.

Les comprimés Mylan-Valsartan à 320 mg sont des comprimés pelliculés gris foncé-violet ovales, biconvexes à rebords biseautés, qui portent la gravure « VN 4 » sur une face et « M » sur l'autre face.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

AVANT de prendre MYLAN-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, 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 Mylan-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 Mylan-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 Mylan-Valsartan ou lorsque la dose de ce médicament est augmentée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas avec la plupart des médicaments, Mylan-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 suivants peuvent interagir avec Mylan-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) ou d'autres médicaments pouvant augmenter le taux de potassium;
- 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 naproxène 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 Mylan-Valsartan exactement comme vous l'a prescrit votre médecin. Avalez les comprimés Mylan-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. Mylan-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

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 :

Si vous croyez avoir pris trop de comprimés Mylan-Valsartan, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas 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.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires possibles de Mylan-Valsartan comprennent les suivants :

- étourdissements, sensation de tête légère;
- somnolence;
- éruptions cutanées;
- diarrhée, vomissements, nausées;
- mal de tête;
- douleur au dos ou 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 Mylan-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 : FRÉQUENCES 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 | | ✓ | |
| Peu fréquent | Basse pression (hypotension) : Étourdissements, évanouissement, ou sensation de tête légère pouvant se produire lorsque vous vous levez | ✓ | | |

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCES 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 | |
| après vous être couché ou assis | | | |
| OEdème de Quincke/ /réaction allergique : éruptions cutanées, urticaire, enflure des lèvres, du visage ou du cou, de la langue ou de la gorge, accompagnée d'une difficulté respirer, à avaler ou à parler | | | ✓ |
| Troubles rénaux : changement dans la fréquence des mictions, nausées, vomissements, enflure des membres, fatigue | | ✓ | |
| Troubles du foie : jaunissement des yeux ou de la peau, urines foncées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit | | ✓ | |
| Rhabdomyo | | ✓ | |

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCES 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 | |
| lyse : 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 | | ✓ | |
| Diminution du nombre de globules | | ✓ | |

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCES 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 | |
| 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 | | | ✓ |

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCES 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 | |
| fièvre | | | |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de Mylan-Valsartan, veuillez consulter votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

N'utilisez pas Mylan-Valsartan passé la date de péremption qui figure sur l'emballage.

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

N'oubliez jamais que ce médicament vous a été prescrit afin de traiter l'affection dont vous souffrez actuellement. Ne laissez personne d'autre s'en servir.

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

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES

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 sur le site Web de MedEffet (<http://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

Les étiquettes préaffranchies et le Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur le site Web de MedEffetMC (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)

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



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

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

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca. On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au :

1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Dernière révision : Le 31 juillet 2015