

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,  
À L'INTENTION DES PATIENTS

**PrTEVA-VALSARTAN**

comprimés de valsartan

Comprimés de 40 mg, 80 mg, 160 mg et 320 mg, destinés à la voie orale

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

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9  
[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Date d'autorisation initiale :  
Le 16 février 2011

Date de révision :  
Le 11 janvier 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 277991

## MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Conduite d'un véhicule et utilisation de machines</a>	01/2024
<a href="#">9.1 Interactions médicamenteuses graves</a>	01/2024

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants (< 18 ans) .....	4
1.2 Personnes âgées (> 65 ans) .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique .....	6
4.5 Dose oubliée .....	7
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>8</b>
7.1 Cas particuliers .....	11
7.1.1 Grossesse .....	11
7.1.2 Allaitement .....	12
7.1.3 Enfants (< 18 ans) .....	12
7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans) .....	12
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>13</b>
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques .....	13
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	15
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>17</b>
<b>9.1 Interactions médicamenteuses graves</b> .....	<b>17</b>
9.4 Interactions médicament-médicament .....	17
9.5 Interactions médicament-aliments .....	21
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	<b>21</b>
10.1 Mode d'action .....	21
10.2 Pharmacodynamie .....	22
10.3 Pharmacocinétique .....	23
<b>11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT</b> .....	<b>24</b>
<b>12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION</b> .....	<b>24</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>25</b>

<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</b> .....	<b>25</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES</b> .....	<b>27</b>
14.1	Essais cliniques, par indication.....	27
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	34
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE</b> .....	<b>35</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE</b> .....	<b>35</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE</b> .....	<b>41</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS</b> .....	<b>42</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

Teva-Valsartan (comprimés de valsartan) est indiqué dans les cas suivants.

- **Hypertension**
  - Teva-Valsartan est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée.
  - Teva-Valsartan peut être administré seul ou en concomitance avec des diurétiques thiazidiques.
  - L'efficacité et l'innocuité d'un traitement concomitant par Teva-Valsartan et des inhibiteurs de l'ECA n'ont pas été établies.
  
- **Après un infarctus du myocarde**
  - Teva-Valsartan est indiqué pour réduire la mortalité cardiovasculaire chez les patients dont l'état clinique est stable et qui présentent des signes ou des symptômes de dysfonctionnement ventriculaire gauche conjointement à un infarctus aigu du myocarde, dans les cas où l'emploi d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ne convient pas.
  - L'association de valsartan et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) n'ayant pas apporté d'amélioration cliniquement significative de l'issue cardiovasculaire par rapport au valsartan utilisé seul, le recours à cette association n'est pas recommandé.
  
- **Insuffisance cardiaque chronique**
  - Teva-Valsartan peut être utilisé en cas d'insuffisance cardiaque chronique chez les patients qui ne tolèrent pas les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Il n'existe pas de preuve que Teva-Valsartan procure des bienfaits additionnels lorsqu'il est administré en concomitance avec un IECA (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

#### **1.1 Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité du valsartan n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents (de moins de 18 ans).

#### **1.2 Personnes âgées (> 65 ans)**

Dans l'ensemble, aucune différence n'a été notée eu égard aux effets indésirables observés chez les patients âgés et ceux observés chez les patients plus jeunes, mais on ne peut exclure la possibilité que certaines personnes âgées soient plus sensibles.

## 2 CONTRE-INDICATIONS

- Teva-Valsartan est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au valsartan, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des constituants du contenant (voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)).
- Teva-Valsartan est contre-indiqué durant la grossesse ou l'allaitement (voir [7.1.2 Allaitement](#)).
- L'emploi de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (BRA) — Teva-Valsartan compris — ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEAC) est contre-indiqué en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients atteints de diabète (de type 1 ou 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Inhibition double du système rénine-angiotensine \(SRA\)](#) et [Fonction rénale](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament, Inhibition double du système rénine-angiotensine \[SRA\] par les BRA, les inhibiteurs de l'ECA ou les médicaments renfermant de l'aliskirène](#)).

## 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

### Mises en garde et précautions importantes

Grossesse : Le traitement par un **bloqueurs des récepteurs (AT<sub>1</sub>) de l'angiotensine II (BRA)** peut causer des lésions chez le fœtus, voire son décès. En cas de grossesse, l'administration de Teva-Valsartan doit être interrompue le plus tôt possible (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1 Cas particuliers](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

**Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement posologique initial n'est nécessaire chez les patients atteints d'hépatopathie légère ou modérée, mais il faut quand même faire preuve de prudence lorsqu'on emploie cet agent en présence d'hépatopathie (voir [10.3 Pharmacocinétique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

**Insuffisance rénale** : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie initiale chez les insuffisants rénaux ni même chez les hémodialysés, mais il est recommandé de surveiller ces patients adéquatement (voir [10.3 Pharmacocinétique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale](#)).

**Personnes âgées** : Il n'est généralement pas nécessaire de modifier la posologie chez les personnes âgées (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

**Traitement concomitant par des diurétiques :** Étant donné que les patients recevant des diurétiques peuvent présenter une déplétion volumique et être, par le fait même, davantage prédisposés à l'hypotension après l'amorce d'un traitement antihypertenseur additionnel, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on commence le traitement par Teva-Valsartan. Lorsque cela est possible, il faut cesser l'administration de tout diurétique deux ou trois jours avant le début du traitement par Teva-Valsartan, afin de réduire le risque d'hypotension (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hypotension](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Diurétiques](#)). Si l'état du patient ne le permet pas, on doit administrer Teva-Valsartan avec prudence et surveiller la tension artérielle de près. Par la suite, on ajustera la posologie selon la réponse du patient.

#### 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

- **Hypertension**

Avant de commencer le traitement, il faut tenir compte de tout traitement antihypertensif antérieur, du degré d'hypertension, de la restriction sodée ainsi que des autres facteurs cliniques pertinents (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hypotension](#)). Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des autres antihypertenseurs utilisés en concomitance avec Teva-Valsartan.

La dose initiale de Teva-Valsartan recommandée est de 80 mg une fois par jour. L'effet hypotenseur de Teva-Valsartan s'observe en moins de deux semaines et, en général, il faut moins de quatre semaines pour que la réduction de la tension soit maximale. Chez les patients dont l'hypertension n'est pas adéquatement maîtrisée, on peut majorer la dose quotidienne à 320 mg ou administrer un diurétique thiazidique en plus. On déconseille de prescrire la dose maximale de 320 mg d'emblée, sans augmentation graduelle préalable de la posologie. Teva-Valsartan peut être administré avec ou sans aliments, mais de préférence toujours de la même manière à cet égard (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

- **Après un infarctus du myocarde**

Chez les patients cliniquement stables, l'administration de Teva-Valsartan peut débiter dès les 12 premières heures faisant suite à l'infarctus du myocarde. Afin de réduire le risque d'hypotension, on recommande de commencer par une dose de 20 mg deux fois par jour. La dose peut ensuite être portée à 40 mg *bid* sur une période de 7 jours, puis augmentée de nouveau graduellement, jusqu'à la dose d'entretien de 160 mg *bid*, si le patient le tolère. Envisager de réduire la dose en cas d'hypotension symptomatique ou de dysfonctionnement rénal. Teva-Valsartan doit être administré avec les autres agents standard utilisés après un infarctus du myocarde, ce qui inclut les thrombolytiques, l'aspirine et les statines, au besoin.

S'il s'en trouve indiqué, l'emploi concomitant de bêtabloquants et de Teva-Valsartan doit être encouragé dans cette situation clinique, car la réduction du risque relatif, déjà substantielle, peut être plus importante avec cette association qu'avec le valsartan seul.

- **Insuffisance cardiaque**

La dose initiale de Teva-Valsartan recommandée est de 40 mg deux fois par jour. On augmentera ensuite la dose par paliers toutes les deux semaines, jusqu'à 80 mg d'abord, puis jusqu'à 160 mg deux fois par jour, selon 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 deux fois par jour.

#### 4.5 Dose oubliée

Le patient doit s'efforcer de prendre sa dose à la même heure chaque jour — de préférence le matin —, mais s'il a oublié de la prendre, il doit attendre qu'il soit temps de prendre la suivante, le lendemain, et poursuivre ensuite son traitement comme d'habitude. Il ne faut pas prendre deux doses à la fois.

### 5 SURDOSAGE

Il existe peu de données concernant le surdosage du valsartan chez l'être humain. Les manifestations les plus probables d'un surdosage par le valsartan devraient être l'hypotension et la tachycardie, mais une bradycardie pourrait se produire par suite d'une stimulation parasympathique (vagale). Des cas de diminution du niveau de conscience, de collapsus circulatoire et de choc ont été signalés. En cas d'hypotension symptomatique, administrer un traitement de soutien approprié.

Le valsartan n'est pas éliminé du plasma par la dialyse.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

### 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement**

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 40 mg, 80 mg, 160 mg et 320 mg	Alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc.

Teva-Valsartan à 40 mg — Comprimés pelliculés à bords biseautés de couleur jaune et de forme ovale, légèrement convexes, rainurés d'un côté et portant en creux les inscriptions « rph » d'un côté et « V34 » de l'autre. Offerts en flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30

(3 x 10) comprimés. Étant donné que les comprimés de 40 mg ont une rainure d'un côté, ils peuvent être utilisés pour amorcer le traitement après un infarctus du myocarde (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Après un infarctus du myocarde](#)).

Teva-Valsartan à 80 mg — Comprimés pelliculés ronds rouge pâle, à bords biseautés, portant en creux les inscriptions « rph » d'un côté et « V33 » de l'autre. Offerts en flacons de 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 (3 x 10) comprimés.

Teva-Valsartan à 160 mg — Comprimés pelliculés à bords biseautés de couleur gris orangé et de forme ovale, portant en creux les inscriptions « rph » d'un côté et « V32 » de l'autre. Offerts en flacons de 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 (3 x 10) comprimés.

Teva-Valsartan à 320 mg — Comprimés pelliculés à bords biseautés de couleur gris-violet foncé et de forme ovale, légèrement convexes, portant en creux les inscriptions « rph » d'un côté et « V31 » de l'autre. Offerts en flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 (3 x 10) comprimés.

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Veillez vous reporter à la section [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

### **Généralités**

#### ***Œdème de Quincke***

Des cas d'œdème de Quincke — touchant notamment le larynx et la glotte — ayant entraîné une obstruction des voies respiratoires et/ou une enflure du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue ont été signalés chez des patients ayant reçu du valsartan, patients dont certains avaient déjà présenté un œdème de Quincke par suite de la prise d'IEAC ou d'autres médicaments. Les patients qui présentent un œdème de Quincke doivent mettre fin au traitement par Teva-Valsartan et ne jamais le reprendre.

L'administration de Teva-Valsartan doit être interrompue sur-le-champ si un stridor laryngé ou un œdème de Quincke touchant le visage, les membres, les lèvres, la langue ou la glotte survient, et le patient, qui doit être traité adéquatement, doit être surveillé de près étroitement jusqu'à ce que l'œdème disparaisse. Lorsque l'œdème se limite au visage et aux lèvres, le problème se résorbe généralement sans traitement, mais l'administration d'antihistaminiques peut être utile pour soulager les symptômes. Si la langue, la glotte ou le larynx sont touchés et qu'il y a risque d'obstruction des voies respiratoires, il faut administrer sans tarder un traitement approprié (incluant entre autres l'injection sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'épinéphrine à 1:1000) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES – Observation en période de pharmacovigilance](#)).

Teva-Valsartan ne doit pas être administré aux patients présentant une hypersensibilité connue (anaphylaxie) aux bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (BRA) ou ayant des antécédents d'œdème de Quincke liés à l'emploi de ces médicaments (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES – Observation en période de pharmacovigilance](#)).

## **Système cardiovasculaire**

### ***Hypotension***

On a signalé, à l'occasion, une hypotension symptomatique après l'administration de valsartan et, dans certains cas, après la prise de la première dose. Ce trouble est toutefois plus susceptible de se manifester chez les patients qui présentent une hypovolémie due à la prise de diurétiques, à un régime hyposodé, à la dialyse, à une diarrhée ou à des vomissements. Chez ces patients, on devrait amorcer le traitement sous étroite surveillance médicale en raison du risque de chute de la tension artérielle. Il faut aussi tenir compte de ce phénomène chez les patients atteints d'ischémie cardiaque ou de maladie vasculaire cérébrale, chez qui une baisse excessive de la tension artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Il faut être prudent lorsqu'on amorce un traitement chez un patient ayant subi un infarctus aigu du myocarde. En effet, il n'est pas rare qu'on observe une baisse de la tension artérielle chez les sujets qui reçoivent Teva-Valsartan en présence d'insuffisance cardiaque ou durant la période qui suit de près un infarctus du myocarde, mais il n'est habituellement pas nécessaire de mettre fin au traitement si le patient a été soigneusement évalué avant le début du traitement et si son état clinique a été jugé stable. En cas d'hypotension symptomatique, songer à réduire la dose (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Après un infarctus du myocarde](#)). La fréquence des cas d'hypotension, en tant qu'événement indésirable grave, était plus élevée chez les patients ayant reçu du valsartan en doses recommandées après un infarctus du myocarde que chez les patients ayant reçu le traitement classique à base de captopril aux doses recommandées dans cette indication (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES – Après un infarctus du myocarde](#)).

La fréquence des cas d'hypotension ayant été plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, il faut envisager d'ajuster la posologie chez ces sujets et veiller à les surveiller adéquatement.

### ***Sténose valvulaire***

Étant donné que la diminution de la postcharge consécutive à l'administration de vasodilatateurs est moins prononcée chez les patients qui présentent de sténose aortique, on peut craindre, sur le plan théorique, que l'irrigation coronarienne de ces patients soit plus faible.

### ***Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)***

Certaines données montrent que l'administration concomitante de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (BRA), comme entre autres Teva-Valsartan, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de

conversion de l'angiotensine (ECA) et d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale (insuffisance rénale comprise) chez les patients atteints de diabète (type 1 ou 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), aussi l'emploi concomitant de Teva-Valsartan et de médicaments renfermant de l'aliskirène est-il contre-indiqué chez ces patients. L'administration concomitante de BRA, y compris Teva-Valsartan, et d'autres agents qui bloquent le SRA, comme les IECA ou les médicaments renfermant de l'aliskirène, n'est recommandée chez aucun patient, car le risque d'effets indésirables résultant de cette association ne peut être exclu.

### **Conduite d'un véhicule et utilisation de machines**

Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

Comme l'indiquent l'ASC et la C<sub>max</sub>, les patients atteints d'hépatopathie chronique légère ou modérée sont en général deux fois plus exposés au valsartan que les volontaires sains. Teva-Valsartan doit donc être administré avec une prudence toute particulière chez ces patients (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### **Fonction rénale**

L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone peut entraîner des modifications de la fonction rénale chez les personnes vulnérables. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, comme les patients qui présentent une sténose bilatérale de l'artère rénale, une sténose artérielle sur rein unique ou une insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement avec des médicaments qui inhibent ce système a été relié à de l'oligurie, à une hyperazotémie évolutive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. Chez les patients vulnérables, l'administration concomitante de diurétiques peut augmenter ce risque.

Les cas de dysfonctionnement rénal important après un infarctus du myocarde ont été plus nombreux chez les patients sous valsartan en monothérapie que chez les patients sous captopril en monothérapie (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES — Après un infarctus du myocarde](#)). On ignore quelle incidence peut avoir le fait que le valsartan abaisse légèrement plus la tension artérielle que le captopril en monothérapie.

On a également observé que la fréquence de cas d'hyperkaliémie d'importance clinique était plus élevée chez les patients traités par le valsartan (voir [8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)). Les patients prenant des diurétiques d'épargne potassique et/ou des compléments de potassium étaient plus exposés à l'hyperkaliémie, aussi ces agents devraient-ils

être employés avec prudence et sous étroite surveillance (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES — Agents élevant les concentrations sériques de potassium](#)).

Certains patients souffrant d'insuffisance cardiaque ont présenté une élévation des taux d'azote uréique du sang, de créatinine sérique et de potassium. Ces effets, qui sont plus susceptibles de survenir chez les patients atteints d'insuffisance rénale préexistante, peuvent commander une réduction de la dose de Teva-Valsartan, voire l'interruption du traitement. Dans le cadre de l'essai *Valsartan in Heart Failure Trial*, au cours duquel 93 % des patients prenaient des inhibiteurs de l'ECA en concomitance, la fréquence d'abandon du traitement en raison de hausse des taux de créatinine ou de potassium a été de 1,0 % chez les patients sous valsartan, comparativement à 0,2 % dans le groupe placebo.

L'emploi du valsartan commande une évaluation appropriée de la fonction rénale.

L'administration concomitante de BRA – Teva-Valsartan compris – ou d'IECA et de médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave ( $DFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament, Inhibition double du système rénine-angiotensine \[SRA\] par les BRA, les inhibiteurs de l'ECA ou les médicaments renfermant de l'aliskirène](#)).

## 7.1 Cas particuliers

### 7.1.1 Grossesse

Les médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine comportent un risque de morbidité et de mortalité fœtales ou néonatales s'ils sont employés pendant la grossesse. L'administration de Teva-Valsartan doit être interrompue le plus tôt possible après la confirmation de la grossesse.

L'utilisation des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (BRA) n'est pas recommandée durant la grossesse. Bien que les données épidémiologiques concernant le risque d'effets tératogènes consécutif à l'exposition aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (une autre classe d'agents thérapeutiques qui interfèrent avec le système rénine-angiotensine-aldostérone) durant la grossesse ne soient pas concluantes, on ne peut exclure la possibilité d'une légère augmentation du risque. Compte tenu des données dont on dispose actuellement sur le risque associé aux BRA, il se peut qu'il existe un risque semblable avec cette classe de médicament. Par conséquent, les patientes qui envisagent une grossesse devraient prendre un antihypertenseur de rechange dont le profil d'innocuité durant la grossesse a été établi. En cas de grossesse pendant le traitement, on doit interrompre immédiatement la prise d'antagonistes de l'angiotensine II et, au besoin, commencer un traitement de rechange.

D'après nos connaissances, l'utilisation d'un BRA durant le deuxième ou le troisième trimestre de la grossesse entraîne des effets toxiques chez le fœtus humain (diminution de la fonction

rénale, oligohydramnios, retard de l'ossification du crâne), ainsi que chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

Des cas d'avortement spontané, d'oligohydramnios et de dysfonctionnement rénal néonatal ont été signalés chez des femmes enceintes ayant pris du valsartan par inadvertance.

On devrait surveiller de près les signes d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie chez nourrissons ayant été exposés *in utero* à un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine II. En cas d'oligurie, il faut veiller à maintenir une tension artérielle et une irrigation rénale adéquates. Une exsanguino-transfusion peut s'avérer nécessaire pour faire céder l'hypotension ou pour compenser une fonction rénale altérée, cependant, les quelques fois où ces interventions ont été utilisées, les bienfaits cliniques n'ont pas été particulièrement importants. Le valsartan n'est pas éliminé par hémodialyse.

Données provenant des études menées chez l'animal : Aucun effet tératogène n'a été observé par suite de l'administration orale de valsartan à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour chez des rates et des souris gravides, et jusqu'à 10 mg/kg/jour chez des lapines enceintes. Cela dit, une diminution significative du poids des fœtus, du poids à la naissance et du taux de survie néonatale, de même qu'un léger retard du développement ont été observés dans des études au cours desquelles des rates ont reçu des doses de valsartan toxiques (600 mg/kg/jour) pour la mère (réduction du gain pondéral et de la consommation de nourriture) durant l'organogenèse ou à vers la fin de la gestation ou encore au cours de l'allaitement. Chez le lapin, une fœtotoxicité associée à une toxicité maternelle (mortalité) a été observée aux doses de 5 et de 10 mg/kg/jour.

### **7.1.2 Allaitement**

On ignore si le valsartan est excrété dans le lait maternel, mais on a décelé des taux importants dans le lait des rates allaitantes. Étant donné que plusieurs médicaments se retrouvent dans le lait maternel et qu'ils peuvent nuire au nourrisson, le médecin doit décider s'il vaut mieux interrompre l'administration du médicament ou, compte tenu de l'importance du traitement pour la mère, arrêter l'allaitement.

### **7.1.3 Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de Teva-Valsartan n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents (de moins de 18 ans).

### **7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)**

Aucune différence n'a été observée, dans les essais cliniques contrôlés, entre les effets indésirables signalés chez les patients âgés et ceux observés chez les patients plus jeunes, mais on ne peut exclure la possibilité que certaines personnes âgées soient plus sensibles.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

#### Hypertension

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

Au cours des essais cliniques contrôlés, le taux d'abandon du traitement en raison d'effets indésirables a été de 3,1 % chez les patients sous valsartan en monothérapie et de 4 % chez les sujets ayant reçu un placebo.

De rares cas de syncope et d'hypotension — effets indésirables potentiellement graves — ont été signalés chez des patients sous valsartan dans le cadre d'essais cliniques contrôlés.

Le tableau ci-après est basé sur les résultats d'essais contrôlés à double insu menés chez des patients ayant reçu des doses de valsartan allant de 80 à 160 mg/jour. Ce tableau fait état de tous les effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 1 % chez les patients ayant reçu le valsartan en monothérapie, qu'ils aient eu ou non un lien avec le médicament à l'étude. Comme la fréquence des effets indésirables ne semblait pas être liée à la dose, ces effets ont été regroupés sans égard à cette dernière.

**Tableau 2 — Hypertension – Effets indésirables observés lors d'essais contrôlés à double insu menés chez des patients ayant reçu du valsartan en monothérapie à raison de 80 à 160 mg/jour**

	Valsartan N = 2827 %	Placebo N = 1007 %
<b>Système nerveux central</b>		
Céphalées	8,5	13,6
Étourdissements	2,8	3,9
<b>Appareil respiratoire</b>		

Infection des voies respiratoires supérieures	2,9	2,3
Toux	2,7	1,3
Rhinite	1,8	2,0
Sinusite	1,5	1,7
Pharyngite	1,3	0,7
Bronchite	1,1	1,3
<b>Appareil digestif</b>		
Diarrhée	2,5	1,6
Douleur abdominale	1,3	0,9
Nausées	1,5	2,2
Dyspepsie	1,1	1,8
<b>Appareil locomoteur</b>		
Arthralgie	1,3	0,9
Dorsalgie	2,2	1,5
<b>Organisme entier</b>		
Fatigue	1,9	1,3
<b>Autres effets</b>		
Infection virale	3,1	2,6

Une augmentation de la fréquence d'étourdissements a été observée chez les patients ayant reçu une dose de valsartan de 320 mg (9 %) plutôt qu'une dose de 20 à 160 mg (2 % à 4 %) lors d'une étude menée chez des sujets recevant des doses initiales de 20 mg à 320 mg. Dans une autre étude, où la dose que les patients recevaient déjà a été majorée à 320 mg, la fréquence d'étourdissements observés chez ces derniers était comparable à celle observée avec la dose de 160 mg (1 %).

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez moins de 1 % des patients sous valsartan au cours des essais cliniques contrôlés à double insu, qu'ils aient eu ou non un 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.

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

Le tableau ci-après présente la fréquence de certaines manifestations indésirables graves (égale ou supérieure à 0,4 % dans l'un ou l'autre groupes de traitement) observées chez les patients ayant reçu soit du valsartan seul, soit du valsartan avec du captopril, soit du captopril seul au cours d'une vaste étude menée à double insu avec répartition aléatoire. Ce tableau ne comprend pas les effets indésirables graves reliés à la maladie étudiée.

**Tableau 3 — Après un infarctus du myocarde – Manifestations indésirables graves par groupe de traitement (population retenue pour l'étude de l'innocuité)**

	<b>Valsartan</b>	<b>Valsartan + Captopril</b>	<b>Captopril</b>
--	------------------	------------------------------	------------------

	n = 4885 (%)	n = 4862 (%)	n = 4879 (%)
Hypotension [1]	2,8	3,3	2,0
Syncope	0,7	0,6	0,6
Étourdissements	0,4	0,4	0,3
Causes rénales [2]	3,1	3,0	2,0
Hyperkaliémie	0,4	0,6	0,4
Fibrillation auriculaire	1,0	0,7	0,8
Toux	0,3	0,5	0,4
Dysgueusie [3]	0,1	0,4	0,3

[1] Ce terme comprend les effets indésirables graves reliés à l'hypotension ou à l'hypotension orthostatique.

[2] Ce terme comprend les effets indésirables graves reliés à l'insuffisance rénale aiguë, à l'insuffisance rénale chronique ou à l'augmentation de la créatinine sérique.

[3] Ce terme comprend l'agueusie, la dysgueusie et l'hypogueusie.

Un dysfonctionnement rénal grave a été observé chez 3,8 %, 3,7 % et 2,6 % des patients faisant respectivement partie des groupes valsartan, valsartan + captopril et captopril. Le dysfonctionnement rénal grave a été défini comme étant la mort attribuable à une cause rénale, une manifestation indésirable grave évoquant une insuffisance rénale ou l'interruption temporaire ou définitive du traitement par le médicament à l'étude en raison d'une cause rénale.

### Insuffisance cardiaque

Le profil d'effets indésirables du valsartan observé chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque cadrait avec la pharmacologie du médicament et l'état de santé des patients, aux doses utilisées dans le cadre de l'essai *Valsartan Heart Failure Trial*.

## 8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

### Conclusions des essais cliniques

À moins d'indication contraire, les résultats présentés ci-dessous proviennent d'études sur l'hypertension.

**Hyperkaliémie :** Une augmentation de plus de 20 % du potassium sérique a été observée chez 5,0 % des patients hypertendus traités par le valsartan, comparativement à 3,0 % des patients ayant reçu le placebo. Chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde et qui ont été traités par le valsartan, par l'association valsartan + captopril ou par le captopril, la fréquence des cas d'hyperkaliémie, en tant qu'effet indésirable, a été de 2,3 %, 2,4 % et 1,5 % respectivement. Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, ce sont 10,0 % des patients traités par le valsartan qui ont présenté une augmentation de plus de 20 % du potassium sérique, comparativement à 5,1 % des patients sous placebo.

**Créatinine** : Une faible hausse de la créatinine a été observée chez 1,1 % des patients sous valsartan et chez 0,8 % des patients sous placebo dans les essais contrôlés menés chez des patients hypertendus. En ce qui a trait aux patients ayant subi un infarctus du myocarde, une créatininémie deux fois plus élevée a été observée chez 4,2 % des patients traités par le valsartan, chez 4,8 % des patients ayant reçu l'association de valsartan + captopril et chez 3,4 % des patients sous captopril. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, une augmentation de plus de 50 % du taux de créatinine sérique a été observée chez 3,9 % des patients traités par le valsartan, alors que chez les patients ayant reçu le placebo, cette proportion ne s'est élevée qu'à 0,9 %.

**Azote uréique du sang** : Une augmentation de plus de 50 % de l'azote uréique du sang a été observée chez 16,6 % des patients traités par le valsartan dans le cadre d'essais cliniques portant sur l'insuffisance cardiaque, proportion s'étant élevée à 6,3 % chez les patients ayant reçu le placebo.

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

**Acide urique** : Une augmentation des concentrations d'acide urique (résultats des dernières épreuves de laboratoire par rapport aux valeurs initiales) a été observée chez 2,6 % des patients ayant reçu le valsartan en monothérapie lors des essais cliniques contrôlés par placebo, chez 8,2 % des sujets ayant reçu du valsartan en concomitance avec de l'hydrochlorothiazide, chez 6,0 % des sujets ayant reçu seulement de l'hydrochlorothiazide et enfin chez 2,3 % des patients ayant reçu le placebo.

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

Quelque 0,1 % des patients ont présenté une thrombocytopénie durant les essais cliniques contrôlés.

### **Observations en période de pharmacovigilance**

D'autres effets ont été signalés avec l'emploi du valsartan au cours de la période de pharmacovigilance, notamment les suivants : anaphylaxie (très rares cas), œdème de Quincke (enflure du visage, des lèvres et/ou de la langue), dermatite bulleuse (fréquence inconnue) insuffisance rénale (très rares cas) photosensibilité, augmentation de la tension artérielle et dysgueusie.

Les effets indésirables graves suivants, sans égard à la causalité et de fréquence inconnue, ont été signalés lors des essais cliniques ou après la commercialisation du produit : érythrodermie

bulleuse avec épidermolyse, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, toxidermie, nécrose cutanée, éruption cutanée avec desquamation, pemphigus et pemphigoïde.

Des cas de douleur et de faiblesse musculaires, de myosite et de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients ayant reçu des inhibiteurs 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 comprenant la maladie du sérum, angéite, insomnie et diminution de la libido.

Trouble hépatobiliaire : Hausse des enzymes hépatiques et augmentation de la bilirubinémie.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

L'emploi concomitant de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (BRA) – valsartan compris – ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et de médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints de diabète (de type 1 ou 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament – Inhibition double du système rénine-angiotensine \(SRA\) par les BRA, les inhibiteurs de l'ECA ou les médicaments renfermant de l'aliskirène.](#)

### 9.4 Interactions médicament-médicament

*Les médicaments apparaissant dans la liste ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.*

**Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Nom propre / commun	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Agents élevant les concentrations sériques de potassium  • diurétiques d'épargne potassique (p. ex.	T	L'utilisation concomitante peut entraîner une augmentation des taux sériques de potassium.	Étant donné que le valsartan diminue la production d'aldostérone, on ne devrait administrer des suppléments de potassium ou des diurétiques d'épargne

Nom propre / commun	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
<p>spironolactone, triamtèrene ou amiloride)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (p. ex. héparine, anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] et triméthoprime-sulfaméthoxazole)</li> <li>• suppléments de potassium</li> <li>• succédanés de sel contenant du potassium</li> </ul>			<p>potassique que dans le cas d'une hypokaliémie diagnostiquée et en suivant de près les concentrations sériques de potassium. Les succédanés de sel à base de potassium devraient être également utilisés avec précaution.</p>
Diurétiques	T	<p>Les patients prenant un diurétique, particulièrement ceux qui en prennent un depuis peu, pourraient à l'occasion présenter une baisse excessive de la tension artérielle après l'amorce du traitement par le valsartan.</p>	<p>On peut réduire le risque d'hypotension symptomatique induite par Teva-Valsartan en arrêtant la prise du diurétique avant de commencer le traitement ou en diminuant la dose initiale (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire – Hypotension</a>). On n'a signalé aucune interaction d'importance clinique</p>

Nom propre / commun	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			lors de l'administration concomitante de diurétiques thiazidiques.
Digoxine	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de digoxine et d'une dose unique de valsartan n'a pas entraîné d'interaction clinique significative. Aucune donnée n'est disponible quant à ce qui concerne l'état d'équilibre.	
Inhibition double du système rénine-angiotensine [SRA] par les BRA, les inhibiteurs de l'ECA ou les médicaments renfermant de l'aliskirène	EC	Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)</a> .	
Lithium et sels de lithium	EC, C	<p>Une augmentation réversible des concentrations sériques et de la toxicité du lithium a été signalée par suite de l'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'ECA ou de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II, le valsartan compris.</p> <p>Si l'on emploie également un diurétique, les risques de toxicité attribuables au lithium pourraient être plus élevés avec le valsartan.</p>	On recommande donc de surveiller étroitement les concentrations sériques de lithium en cas d'administration concomitante de ces agents.

Nom propre / commun	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		Comme avec les autres médicaments qui éliminent le sodium, la clairance du lithium peut être réduite.	
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2)	EC	<p>L'administration concomitante d'AINS lors d'un traitement par bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II peut entraîner une atténuation de l'effet antihypertenseur.</p> <p>De plus, chez les patients âgés, hypovolémiques (comprenant les patients sous diurétiques) ou dont la fonction rénale est compromise, l'administration concomitante de bloqueurs 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.</p>	Chez les patients qui prennent des AINS et du valsartan en concomitance, on recommande de surveiller la fonction rénale non seulement lors de l'amorce ou d'une modification du traitement, mais également à intervalles périodiques.
Transporteurs OATP1B1 et/ou MRP2	T	<p>Les résultats d'une étude <i>in vitro</i> utilisant des échantillons de tissu hépatique humain montrent que le valsartan est un substrat du transporteur d'influx hépatique OATP1B1 et du transporteur d'efflux hépatique MRP2.</p> <p>L'administration</p>	Surveiller comme d'habitude la tension artérielle.

Nom propre / commun	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		concomitante d'inhibiteurs du transporteur d'influx (rifampine, cyclosporine) ou du transporteur d'efflux (ritonavir) pourrait donc accroître l'exposition générale au valsartan.	
Warfarine	EC	L'administration concomitante de valsartan et de warfarine pendant 3 jours n'a pas eu d'incidence sur la biodisponibilité du valsartan. L'administration d'une telle combinaison n'a eu aucun effet sur le temps de céphaline avec activateur, mais elle a fait augmenter le temps de Quick de 12 %.	

Légende : C = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Interaction théorique

## 9.5 Interactions médicament-aliments

Voir [10.3 Pharmacocinétique – Absorption](#).

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le valsartan est un inhibiteur du récepteur AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II actif par voie orale.

Le valsartan agit sélectivement sur le récepteur AT<sub>1</sub>, le sous-type par l'intermédiaire duquel l'angiotensine II — principale hormone vaso-active du système rénine-angiotensine-aldostérone — exerce son action cardiovasculaire. D'après nos connaissances actuelles, les récepteurs AT<sub>2</sub>, sous-type que l'on retrouve dans les tissus tels que le cerveau, l'endomètre, le myomètre ainsi que le rein et les surrénales du fœtus, ne jouent aucun rôle dans l'homéostasie cardiovasculaire. Le valsartan n'exerce aucune activité agoniste partielle sur le récepteur AT<sub>1</sub> et est essentiellement dépourvu d'activité à l'endroit du récepteur AT<sub>2</sub>. Le valsartan ne bloque pas les autres récepteurs hormonaux ou les canaux ioniques importants pour la régulation cardio-

vasculaire, et ne se lie pas à eux non plus. Le principal métabolite du valsartan, le valéryl-4-hydroxy-valsartan, est essentiellement inactif.

L'angiotensine II exerce une grande variété d'effets physiologiques, dont plusieurs jouent un rôle, direct ou indirect, dans la régulation de la tension artérielle. Vasoconstricteur puissant, l'angiotensine II exerce une action directe sur la réponse pressive et favorise la rétention sodée ainsi que la sécrétion d'aldostérone.

Chez les hypertendus, l'inhibition des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II entraîne une hausse de la rénine plasmatique et des concentrations plasmatiques d'angiotensine II de deux à trois ordres de grandeur. On ignore quels sont les effets à long terme d'une stimulation accrue des récepteurs AT<sub>2</sub> par l'angiotensine II.

Le valsartan n'inhibe pas l'action de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ou kininase II, qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II et qui décompose la bradykinine.

L'administration de valsartan a entraîné une réduction significative de l'excrétion urinaire d'albumine chez les diabétiques de type II présentant une microalbuminurie.

## 10.2 Pharmacodynamie

Le valsartan inhibe l'effet vasopresseur d'une perfusion d'angiotensine II. Ainsi l'administration d'une dose orale de 80 mg entraîne-t-elle une inhibition maximale d'environ 80 % de l'effet vasopresseur, et cet effet inhibiteur persiste pendant 24 heures dans une proportion d'environ 30 %.

Après l'administration d'une dose unique par voie orale, il faut environ deux heures avant que le valsartan ne commence à agir, l'activité hypotensive de cet agent atteignant son maximum en quatre à six heures chez la plupart des patients.

L'effet hypotenseur du valsartan dure 24 heures. Le ratio de l'effet minimal par rapport à l'effet maximal se situe entre 0,54 et 0,76. Le valsartan abaisse la tension artérielle des patients hypertendus sans modifier leur fréquence cardiaque.

Quelle que soit la dose, la réduction maximale de la tension artérielle est généralement atteinte moins de 4 semaines après l'administration de doses répétées, et elle persiste durant un traitement à long terme. L'ajout d'hydrochlorothiazide abaisse davantage la tension artérielle.

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 chez les patients 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 AT<sub>1</sub> 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). Ces données doivent donc être interprétées avec prudence.

### 10.3 Pharmacocinétique

Étant donné que la pharmacocinétique du valsartan est linéaire lorsque les doses se situent entre 80 mg et 320 mg, le produit ne s'accumule pas de façon appréciable dans le plasma par suite de l'administration répétée.

Menée chez 40 volontaires en bonne santé, une étude croisée à répartition aléatoire comprenant deux traitements administrés en trois périodes avec répétition des mesures a montré, en comparant les comprimés à 320 mg avec deux capsules à 160 mg, que ces deux préparations étaient bioéquivalentes. En effet, 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 capsule). L' $ASC_{0 \rightarrow \infty}$  était de 42,68 h•mg/L pour le comprimé et de 39,829 h•mg/L pour la capsule.

#### Absorption

Les concentrations plasmatiques maximales de valsartan sont atteintes dans les 2 à 4 heures suivant l'administration orale du médicament seul. La biodisponibilité absolue du valsartan est d'environ 23 % en moyenne, mais elle est très variable. L'administration du valsartan pendant les repas entraîne une diminution de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ACS) 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 sur l'effet des aliments ont été obtenues avec le valsartan sous forme de capsules. À l'heure actuelle, on ignore ce qu'il en est dans le cas des comprimés.

#### Distribution

Le valsartan se lie aux protéines sériques, principalement à l'albumine, dans une proportion allant de 94 % à 97 %. À l'état d'équilibre, le volume de distribution du valsartan administré par voie intraveineuse est d'environ 17 L, ce qui indique que la pénétration du valsartan dans les tissus n'est pas très étendue.

#### Métabolisme

Le valsartan ne subit pas de biotransformation importante, car seulement 20 % de la dose environ se retrouve sous forme de métabolites. Parmi ceux-ci, un métabolite hydroxylé a été identifié en faibles concentrations (équivalant à moins de 10 % de l'ASC du valsartan) dans le plasma. Ce métabolite est pharmacologiquement inactif. La biotransformation du valsartan ne semble pas procéder du système de cytochromes P<sub>450</sub>. L'enzyme ou les enzymes responsables du métabolisme du valsartan n'ont pas été identifiées.

#### Élimination

L'élimination du valsartan, après administration intraveineuse, présente un profil biexponentiel ( $t_{1/2\alpha} < 1$  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  $^{14}\text{C}$ , 83 % du valsartan absorbé est excrété dans les fèces et 13 % dans l'urine, principalement sous forme de composé parent. La clairance plasmatique du valsartan administré par voie intraveineuse est d'environ 2 L/h et sa demi-vie est de 6 heures.

### Populations et cas particuliers

- **Enfants** : L'innocuité et l'efficacité du valsartan n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.
- **Personnes âgées** : Comme en témoignent l'ASC et la  $C_{\max}$ , l'exposition au valsartan est environ 50 % plus élevée chez les personnes âgées, et la demi-vie du médicament est plus longue que chez les sujets plus jeunes. Cette différence n'a cependant pas d'incidence sur le plan clinique.
- **Sexe** : Les concentrations plasmatiques sont semblables chez les hommes et chez les femmes.
- **Insuffisance hépatique** : D'après l'évaluation de l'ASC et de la  $C_{\max}$ , l'exposition au valsartan est en moyenne deux fois plus élevée chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique chronique légère ou modérée que chez les sujets en bonne santé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- **Insuffisance rénale** : La clairance rénale représente environ 30 % seulement de la clairance plasmatique totale. D'après l'évaluation de l'ASC et de la  $C_{\max}$ , il ne semble pas y avoir de corrélation entre le degré d'insuffisance rénale et l'exposition au valsartan. Selon les quelques données dont on dispose, l'exposition au valsartan est comparable chez les insuffisants rénaux sous dialyse et chez les insuffisants rénaux ayant une  $\text{Clcr} > 10$  mL/min.

### 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les comprimés Teva-Valsartan dans un endroit sec à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité, à une température se situant entre 15 °C et 30 °C.

### 12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

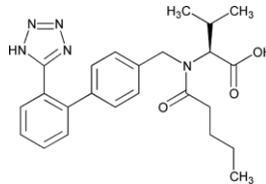
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Valsartan

Dénomination systématique : (S)-N-valéryl-N-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl) biphényl-4-yl] méthyl]-valine

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

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre fine de couleur blanche ou presque, pratiquement inodore.

#### Solubilité

Solvant	Température (°C)	pH final	Solubilité (g/L)
Eau	25	3,8	0,18
Eau	37	3,8	0,21
HCl 0,1 N	22	1,12	0,084
HCl 0,1 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 : Se décompose entre 105 °C et 110 °C.

Valeurs de pKa :

<b>pKa</b>	<b>Solvant</b>	<b>Température (°C)</b>	<b>Groupement</b>
4,73	Eau	22	Tétrazole
3,90	Eau	22	Carboxylique

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques, par indication

#### Hypertension

La fréquence de toux, signalée chez les patients ayant reçu du valsartan au cours d'une étude contrôlée de 6 semaines portant sur la fréquence de la toux chez des hypertendus ayant des antécédents de toux durant un traitement par inhibiteurs de l'ECA, était significativement plus faible que celle observée chez les sujets exposés de nouveau à un inhibiteur de l'ECA. De plus, une analyse globale des résultats d'essais cliniques menés à double insu chez 4565 patients révèle que la fréquence de toux signalée spontanément était de 2,7 % chez les patients ayant reçu des doses de valsartan de 80 ou 160 mg (n = 2827), comparativement à 1,3 % chez les patients sous placebo (n = 1007). La fréquence de toux associée aux inhibiteurs de l'ECA (n = 731) s'établissait à 12,6 %.

Les effets hypotensifs du valsartan ont été démontrés principalement dans le cadre de 9 essais contrôlés par placebo d'une durée de 4 à 12 semaines (dont 1 essai mené chez des patients de plus de 65 ans), au cours desquels on a administré des doses quotidiennes allant de 10 à 320 mg à des patients présentant une tension artérielle diastolique initiale de 95 à 115 mm de Hg. La méthodologie de ces études a permis de comparer les effets de l'administration unique et biquotidienne du 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, ne provoquant habituellement que peu ou pas de variation orthostatique.

Chez la plupart des patients, l'effet hypotensif débute environ 2 heures après la prise d'une dose unique par voie orale, et la baisse maximale de la tension artérielle s'observe dans les 6 heures qui suivent l'administration. L'effet hypotensif se maintient durant 24 heures après la prise, mais lorsque la dose est plus faible (40 mg), l'effet maximal accuse une certaine diminution, probablement en raison d'une perte d'inhibition de l'angiotensine II. Aux doses plus élevées (160 mg) cependant, la différence entre l'effet minimal et l'effet maximal est peu prononcée. Après l'administration de doses répétées, la baisse de tension artérielle atteint un niveau substantiel en 2 semaines quelle que soit la posologie utilisée, 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 au moins 2 ans. L'âge, le sexe ou l'origine ethnique n'ont pas d'incidence sur l'effet hypotensif du valsartan.

L'interruption brusque du traitement par le valsartan n'a pas été associée à une hausse rapide de la tension artérielle.

Après répartition aléatoire des sujets, les neuf études sur le valsartan en monothérapie comprenaient plus de 2800 patients ayant reçu diverses doses de valsartan et environ 1100 patients ayant reçu un placebo. Aux concentrations minimales, les doses inférieures à 80 mg n'ont pas eu systématiquement d'effet différent de celui du placebo, mais les doses de 80, 160 et 320 mg ont entraîné des baisses dose-dépendantes de la tension artérielle systolique et diastolique, baisses dont la différence, par rapport à celles observées avec le placebo, s'établissait à environ 6 – 9/3 – 5 mm de Hg aux doses de 80 à 160 mg et à environ 8 – 9/4 – 7 mm de Hg à la dose de 320 mg. Dans une autre étude à répartition aléatoire, les patients ayant reçu le valsartan à raison de 320 mg une fois par jour ont présenté une diminution de la tension artérielle plus marquée (différence de 2,6/1,2 mm de Hg) que les patients ayant reçu 160 mg une fois par jour.

Les patients n'ayant pas répondu de manière satisfaisante à la dose de 80 mg une fois par jour ont vu leur posologie majorer à 160 mg une fois par jour ou à 80 mg deux fois par jour, ce qui a produit une réponse comparable dans les 2 groupes. Durant les essais contrôlés, l'effet hypotensif du valsartan à raison de 80 mg une fois par jour était comparable à celui de l'énalapril à la dose de 20 mg une fois par jour et à celui du lisinopril à 10 mg une fois par jour.

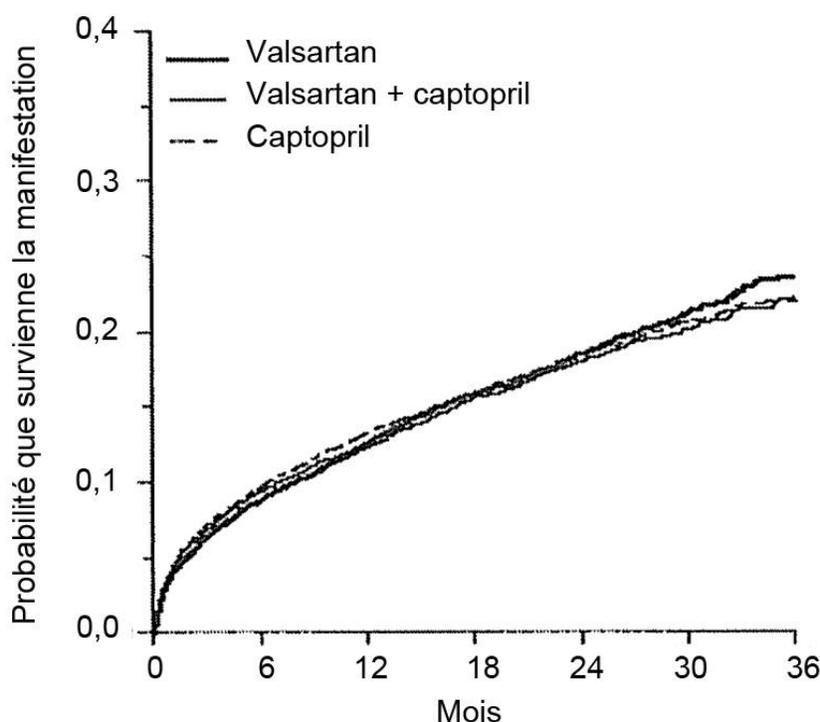
La fréquence cardiaque des patients traités par le valsartan lors des études contrôlées est demeurée essentiellement inchangée.

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

L'essai VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion), une étude multinationale contrôlée menée à double insu après répartition aléatoire, comprenait 14 703 patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde et présentant des signes ou des symptômes d'insuffisance cardiaque et(ou) des signes de dysfonctionnement ventriculaire gauche systolique (se manifestant par une fraction d'éjection  $\leq 40\%$  d'après la ventriculographie isotopique ou  $\leq 35\%$  d'après l'échocardiographie ou l'angiographie ventriculaire de contraste). Les patients ont été répartis aléatoirement dans l'un des trois groupes de traitement ci-après entre 12 heures et 10 jours après l'apparition des symptômes d'infarctus du myocarde : valsartan (dose initiale de 20 mg *bid* portée graduellement à la dose la plus élevée pouvant être tolérée par le patient, jusqu'à concurrence de 160 mg *bid*), captopril – un inhibiteur de l'ECA – (dose initiale de 6,25 mg *tid* portée graduellement à la dose la plus élevée pouvant être tolérée par le patient, jusqu'à concurrence de 50 mg *tid*) ou l'association valsartan + captopril. Dans le groupe recevant le traitement d'association, la dose de valsartan a été portée de 20 mg *bid* à la dose la plus élevée pouvant être tolérée par le patient, jusqu'à concurrence de 80 mg *bid*; le captopril a été administré selon le même schéma que celui qui a été utilisé en monothérapie. La durée moyenne du traitement a été de deux ans. Dans les groupes ne recevant qu'un seul agent, la dose quotidienne moyenne de valsartan était de 217 mg et la dose quotidienne moyenne de captopril, de 104 mg. Dans le groupe recevant le traitement d'association, les doses quotidiennes moyennes de valsartan et de captopril s'établissaient à 103 mg et à 93 mg, respectivement. Le traitement de fond comprenait l'acide acétylsalicylique (91 %), des bêtabloquants (70 %), des inhibiteurs de l'ECA (40 %), des thrombolytiques (35 %) et des

statines (34 %). La population à l'étude était constituée à 69 % d'hommes, à 94 % de sujets de race blanche et à 53 % de personnes de 65 ans ou plus. Le critère d'évaluation principal était le délai avant le décès, toutes causes confondues.

Le pourcentage de décès toutes causes confondues était semblable dans l'ensemble des groupes de traitement : valsartan (19,9 %), captopril (19,5 %) et valsartan + captopril (19,3 %). Il est à noter que l'ajout de valsartan au captopril n'a pas apporté plus de bienfaits que le traitement par le captopril seul. Après ajustement en fonction de l'âge et des antécédents d'IM, le rapport des risques de décès toutes causes confondues pour le valsartan par rapport au captopril était de 1,00 (IC<sub>97,5 %</sub> : 0,90 - 1,11; p = 0,98) et, pour l'association valsartan + captopril par rapport au captopril, de 0,98 (IC<sub>97,5 %</sub> : 0,89 - 1,09; p = 0,73).



Nombre de patients exposés							
Valsartan	4909	4464	4272	4007	2648	1437	357
Valsartan + captopril	4885	4414	4265	3994	2648	1435	382
Captopril	4909	4428	4241	4018	2635	1432	364

**Figure 1. Mortalité toutes causes confondues**

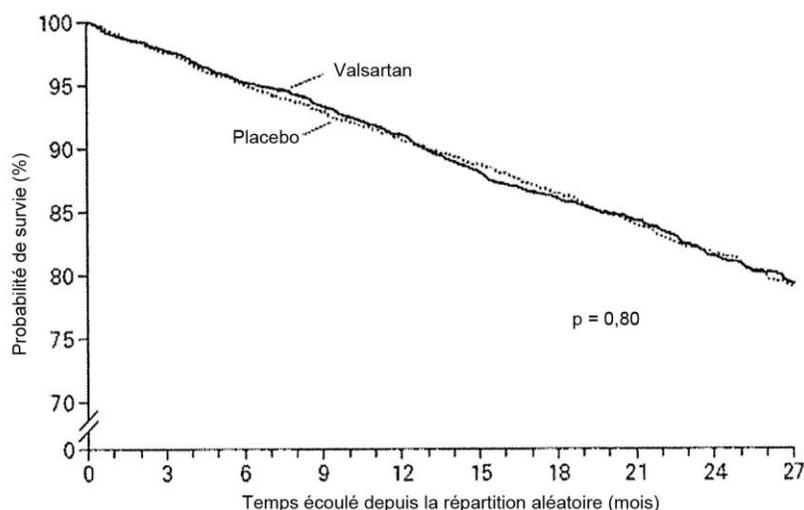
De plus, en ce qui a trait à la mortalité toutes causes confondues ou à la mortalité cardiovasculaire, aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement lorsque des bêtabloquants ont été administrés en concomitance avec le valsartan, le captopril ou l'association valsartan + captopril. Peu importe le traitement à l'étude, la mortalité était environ

70 % plus élevée chez les patients n'ayant pas reçu de bêtabloquant, ce qui suggère que les bienfaits connus des bêtabloquants dans cette population se sont maintenus au cours de cet essai.

### **Insuffisance cardiaque**

L'étude Val-HeFT (Valsartan in Heart Failure Trial) a été menée chez 5010 patients atteints d'insuffisance cardiaque de classes II (62 %) et III (36 %) principalement — selon la NYHA. La majorité étaient des hommes (80 %), de race blanche (90 %), dont l'insuffisance cardiaque était principalement attribuable à une coronaropathie (57 %) ou était d'origine idiopathique (31 %), et chez qui la fraction d'éjection ventriculaire gauche était inférieure à 40 %. Quarante-sept pour cent des patients avaient 65 ans ou plus. Les patients ont été répartis de façon aléatoire dans deux groupes de traitement à double insu, l'un devant recevoir du valsartan à 160 mg (dose cible), l'autre un placebo, chacun administrés deux fois par jour. Ce traitement à double insu a été administré en sus du traitement jugé adéquat par le médecin traitant, à savoir : diurétique (86 %), digoxine (67 %), bêtabloquants (35 % : carvédilol, 15 % et métoprolol, 12 %) et inhibiteurs de l'ECA (93 %). À la fin de l'étude, soit après une période moyenne de 2 ans, la tension artérielle était en moyenne de 3/2 mm de Hg inférieure dans le groupe valsartan. L'essai comportait deux critères d'évaluation principaux : (1) la mortalité toutes causes confondues et (2) un paramètre combiné, à savoir la mortalité toutes causes confondues et la morbidité, définie comme étant un arrêt cardiaque avec réanimation, une hospitalisation en raison d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque ou l'administration intraveineuse d'inotropes ou de vasodilatateurs durant 4 heures ou plus sans hospitalisation.

Comme le montrent la figure 2 et le tableau 4, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes de patients en ce qui a trait à la mortalité (le premier critère d'évaluation principal). En ce qui a trait au second critère principal, on a observé une différence statistiquement significative en faveur du valsartan (tableau III). Le bienfait prédominant relatif au critère combiné a été principalement dû au fait que le nombre de patients hospitalisés en raison d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque a été moins élevé dans le groupe sous valsartan que dans le groupe sous placebo ( $p = 0,001$ ).



**Figure 2. Analyse de la probabilité de survie selon la méthode de Kaplan-Meier\***

\* Cohn et coll., NEJM 2001; 345:1667-1675.

**Tableau 4 — Fréquence et risque relatif de survenue des manifestations composant les critères d'évaluation principaux<sup>#</sup>**

Manifestation	Groupe Valsartan (N = 2511)	Groupe placebo (N = 2499)	Risque relatif (IC) <sup>+</sup>	p <sup>†</sup>
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
Critère d'évaluation combiné	723 (28,8)	801 (32,1)	0,87 (0,77-0,97)	0,009
Mortalité toutes causes confondues (dès la première manifestation)	356 (14,2)	315 (12,6)		
Hospitalisation en raison d'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)		

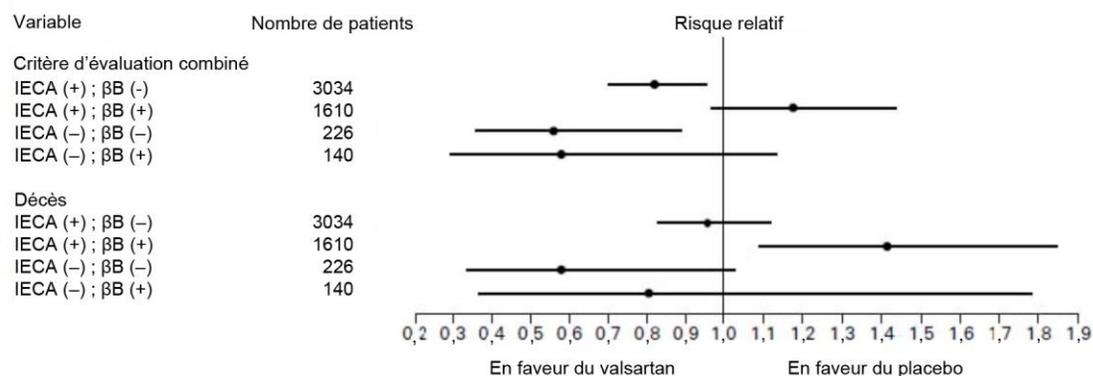
+ L'intervalle de confiance IC<sub>98%</sub> a été calculé pour le critère de mortalité (toutes causes confondues), et l'intervalle de confiance IC<sub>97,5%</sub>, pour le critère combiné mortalité + morbidité.

† Les valeurs de p ont été calculées au moyen du test de Mantel-Haenszel, en fonction du délai de survenue de la première manifestation.

# Cohn et coll., NEJM 2001; 345:1667-1675.

Les résultats obtenus chez les patients recevant différents traitements de fond sont présentés à la figure 3. Les bienfaits du valsartan étaient plus marqués chez les patients ne recevant ni IECA ni bêtabloquant. Cependant, un risque relatif favorable au placebo a été observé chez les

patients traités par une association triple, à savoir bêtabloquant plus IECA plus BRA (bloqueur des récepteurs de l'angiotensine II), le valsartan. Toutefois, ces données ayant été obtenues à l'aide d'analyses *a posteriori*, elles peuvent être attribuables au hasard. D'autres études, telles que l'étude VALIANT — dans laquelle le taux de mortalité n'a pas augmenté chez ces patients — , ont permis d'atténuer les inquiétudes à l'égard de la trithérapie.



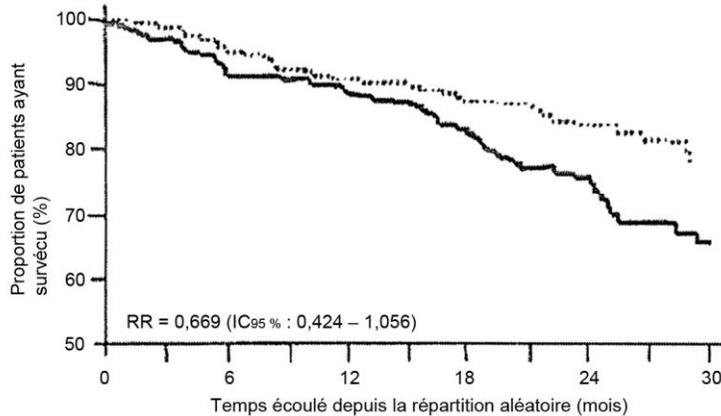
**Figure 3. Risques relatifs et intervalles de confiance à 95 % pour le critère combiné (mortalité toutes causes confondues, arrêt cardiaque avec réanimation, hospitalisation suite à une aggravation de l'insuffisance cardiaque ou traitement intraveineux par inotropes ou vasodilatateurs)**

Selon le traitement de fond administré au départ, calculé en fonction des moyennes d'un modèle de régression de Cox.

IECA = Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine,  $\beta$ B = bêtabloquant, (+) signifie l'utilisation du médicament et (-) que le médicament n'a pas été utilisé.

#Cohn et coll., NEJM 2001; 345:1667-1675.

La figure 4 et le tableau 5 présentent les résultats obtenus dans un autre sous-groupe de patients n'ayant pas reçu d'IECA. Bien qu'il faudra les confirmer par d'autres essais spécifiquement conçus pour vérifier cette hypothèse, ces résultats indiquent pour l'instant que le valsartan peut être bénéfique chez les patients qui ne prennent pas d'IECA.



**Figure 4. Courbes de Kaplan-Meier faisant état de la mortalité dans les groupes valsartan (ligne pointillée) et placebo (ligne pleine) en l'absence de traitement de fond par un IECA ( $p = 0,017$ , test de Mantel-Haenszel)<sup>†</sup>.**

<sup>†</sup> Maggioni AP et coll. J Am Coll Cardiol 2002; 40:1414-1421.

**Tableau 5 — Manifestations cliniques chez les patients n'ayant pas reçu d'IECA –  
A) Critères d'évaluation : Mortalité et morbidité;  
B) Total des hospitalisations, évaluées par le chercheur<sup>†</sup>.**

<b>A</b>	<b>Groupe Valsartan (n = 185)</b>	<b>Groupe placebo (n = 181)</b>	<b>RR<sup>†</sup></b>	<b>IC<sub>95%</sub><sup>†</sup></b>	<b>p<sup>†</sup></b>
Critères d'évaluation principaux					
Mortalité toutes causes confondues	32 (17,3 %)	49 (27,1 %)	0,67	0,42-1,06	0,017 <sup>‡</sup>
Critères secondaires de mortalité/morbidité (survenue du premier cas)	46 (24,9 %)	77 (42,5 %)	0,56	0,39-0,81	< 0,001 <sup>‡</sup>
Décès 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 <sup>‡</sup>
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 en raison d'IC	24 (13,0 %)	48(26,5 %)	0,47	0,29-0,78	< 0,001 <sup>‡</sup>
<b>B</b>	<b>Valsartan</b>	<b>Placebo</b>	<b>Diff.<sup>§</sup></b>	<b>% Diff.</b>	<b>p<sup>¶</sup></b>
Cause de l'hospitalisation					
Toutes causes confondues	199	262	-63	-24,0	0,260
IC	51	117	-66	-56,4	0,010 <sup>‡</sup>
Non IC	148	145	3	2,1	0,567

- + Risque relatif (RR) et IC<sub>95</sub> % obtenus à l'aide d'un modèle de régression de Cox et ajustés en fonction de la classe de la New York Heart Association (NYHA), de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, de l'emploi de bêtabloquants au départ, de l'étiologie et du groupe d'âge.
  - † D'après tests de Mantel-Haenszel.
  - ‡ Seuil de signification statistique  $p < 0,05$ .
  - § Différence (valsartan - placebo); % Diff = 100 x Diff./placebo.
  - ¶ Calculé par un test de Cochran-Mantel-Haenszel du nombre d'hospitalisations, stratifié selon l'emploi de bêtabloquants et la classe de la NYHA, à l'aide de scores RIDIT modifiés.
- IC = Insuffisance cardiaque.
- † Maggioni AP et coll. J Am Coll Cardiol 2002; 40:1414-1421.

**Tableau 6 — Abandons permanent du traitement à l'étude<sup>†</sup>.**

	<b>Valsartan (n = 185)</b>	<b>Placebo (n = 181)</b>	<b>Total (n = 366)</b>	<b>p<sup>†</sup></b>
<b>Effets indésirables</b>	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 <sup>‡</sup>	1 (0,5 %)	1 (0,06 %)	2 (0,05%)	0,988
Autre effet	12 (6,5 %)	20 (11,1 %)	32 (8,7 %)	0,122
Total	32 (17,3 %)	45 (24,9 %)	77 (21,0 %)	0,076

<sup>†</sup> Test du  $\chi^2$ .

<sup>‡</sup> Tension artérielle systolique en position debout constamment < 80 mm de Hg ou symptômes d'hypotension.

<sup>†</sup> Maggioni AP et coll. J Am Coll Cardiol 2002; 40:1414-1421.

Les effets indésirables observés le plus souvent, 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 de la créatinine sérique a été nettement plus élevée chez les patients traités par le valsartan ( $0,18 \pm 0,02$  mg/dL c.  $0,10 \pm 0,02$  mg/dL,  $p = 0,009$ ).

## 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité croisée à double permutation, à répartition aléatoire, à double insu et à dose unique (1 x 5 mg) portant sur deux types de comprimés de valsartan de 160 mg — Teva-Valsartan (Teva-Canada Limitée) et DIOVAN® (Novartis Pharmaceuticals, Canada Inc.) — a été menée auprès de 48 hommes et femmes adultes à jeun en bonne santé. Le tableau ci-après

présente les données de biodisponibilité comparatives des 42 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique.

Valsartan (1 × 160 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%) <sup>1</sup>	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>0-t</sub> (ng•h/mL)	16195,95 17730,97 (39,65)	14852,06 16522,19 (46,79)	109,1	95,9 – 124,1
AUC <sub>0-∞</sub> <sup>5</sup> (ng•h/mL)	17573,99 18678,25 (36,42)	15286,63 16760,47 (43,69)	115,0	102,9 – 128,5
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2731,07 3150,78 (46,23)	2442,74 2900,92 (55,02)	111,8	91,7 – 136,4
t <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	3,52 (98,38)	3,04 (39,73)		
t <sub>½ él</sub> <sup>4,5</sup> (h)	8,08 (24,33)	8,35 (31,21)		

1. Comprimés Teva-Valsartan de 160 mg (Teva Canada Limitée).
2. Comprimés Diovan® de 160 mg (Novartis Pharmaceuticals, Canada Inc.).
3. Exprimé comme médiane (min.-max.) seulement.
4. Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.
5. Pour ces paramètres, N = 40.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Pharmacodynamie

Les données d'essai menés *in vitro* confirment que le valsartan est un antagoniste spécifique du récepteur AT<sub>1</sub>, qu'il n'agit pas sur d'autres récepteurs et que son affinité pour ce récepteur est semblable chez le rat, le marmouset et l'être humain, mais qu'elle est nettement plus faible chez le chien. Ces observations sont d'ailleurs étayées par les données d'essais *in vivo* ainsi que par les comptes rendus de la documentation médicale. Par ailleurs, aucune étude animale ou clinique n'a montré que l'inhibition des récepteurs AT<sub>1</sub> par le valsartan, jumelée à l'augmentation du taux d'angiotensine II qui en résulte, provoque des effets arythmogènes.

Chez le rat, la restriction sodée atténue la réactivité des vaisseaux face à l'administration exogène d'angiotensine II, tandis qu'une charge en sodium l'augmente. Il s'agit là de deux effets contraires par rapport à ceux que l'on observe dans la zone glomérulée de la corticosurrénale, où la sensibilité à l'angiotensine II augmente en cas de restriction sodée. Ce phénomène est une conséquence de la variation des taux d'angiotensine II circulante en réponse à l'altération de l'équilibre des ions sodium. Comme on doit s'y attendre, l'administration de valsartan chez le rat entraîne une hausse des taux d'angiotensine II circulante, aussi devrait-on observer une rétrorégulation du récepteur, laquelle devrait réduire l'efficacité du valsartan; or il se trouve que, dans le foie, la densité des récepteurs vasculaires, et donc la réactivité des vaisseaux, ne diminuent pas par suite d'un traitement chronique. Par conséquent, le valsartan ne devrait pas entraîner d'internalisation du récepteur de l'angiotensine II et, partant, il ne devrait pas produire de tolérance. L'augmentation du taux d'angiotensine II circulante pourrait s'accompagner d'effets résultant de la stimulation des récepteurs AT<sub>2</sub>, dont le rôle est inconnu à l'heure actuelle, cependant, aucun effet défavorable pouvant être attribué à la stimulation des récepteurs AT<sub>2</sub> n'a été observé lors des études précliniques et cliniques.

La corrélation entre les concentrations plasmatiques et la réponse pharmacologique n'est pas très claire. Un effet semblable est également observé en clinique, la relation unissant les concentrations plasmatiques à la réduction de la tension artérielle n'étant pas très claire non plus. La variabilité des concentrations plasmatiques est probablement due à la variabilité de l'absorption, qui dépend du pH, aussi l'intervalle propice à l'absorption dans le tractus gastro-intestinal est-il étroit. Cependant, l'un des facteurs critiques dans la relation entre les concentrations plasmatiques et l'effet tient à ce qu'une fois le récepteur de l'angiotensine II inhibé, l'augmentation des concentrations plasmatiques n'ajoute que très peu à l'effet. Les variations individuelles n'ont donc pas grande importance.

### **Pharmacocinétique**

Les études sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion montrent qu'exception faite de ce que le volume de distribution est plus élevé chez le marmouset et l'homme, la pharmacocinétique du valsartan est sensiblement semblable chez le rat, le marmouset et l'être humain.

Le valsartan se distribue rapidement chez le rat, les plus grandes quantités du produit se retrouvant dans le sang, le plasma, le foie, les poumons et le cortex rénal. Le taux de liaison aux protéines, chez les trois espèces, se situe entre 94 % et 97 % et le métabolisme est plutôt faible (> 10 %). Le produit est excrété principalement dans la bile et la majeure partie de la dose est éliminée en l'espace de 24 heures. L'administration de doses répétées ne semble pas entraîner d'accumulation. Le valsartan ne traverse ni la barrière hémato-encéphalique, ni le placenta.

### **Toxicologie générale**

L'administration de fortes doses de valsartan (200 à 600 mg/kg de poids corporel) à des rats, au cours d'études précliniques sur l'innocuité de ce médicament, a provoqué une réduction des paramètres érythrocytaires (numération, hémoglobine, hématocrite) ainsi que des signes de

modifications de l'hémodynamie rénale (légère augmentation de l'urée plasmatique, hyperplasie des tubes rénaux et basophilie chez les mâles).

Exprimées en mg/kg, ces doses (200 et 600 mg/kg/jour) correspondent chez le rat à environ 6 et 18 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain (en présumant, pour le calcul, une dose orale de 320 mg/jour chez un patient de 60 kg). Chez le marmouset, l'administration de doses similaires a entraîné des modifications comparables mais plus prononcées, notamment dans le cas de la fonction rénale, où elles ont évolué vers une néphropathie caractérisée entre autres par une élévation des taux d'urée et de créatinine. Une hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires a également été observée chez les deux espèces. Toutes les modifications observées ont été considérées comme ayant été causées par l'action pharmacologique du valsartan, lequel produit une hypotension prolongée, en particulier chez le marmouset. Dans le cadre d'études 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  $\geq 200$  mg/kg/jour de valsartan, de même qu'à des doses  $\geq 10$  mg/kg/jour chez le lapin. Lors d'une étude de toxicité sur le développement périnatal et postnatal (segment III), une légère diminution du taux de survie et un léger retard du développement ont été observés chez les petits de rates ayant reçu la dose de 600 mg/kg au cours du troisième trimestre ainsi que durant l'allaitement (voir [7.1.1 Grossesse](#)). Les principales observations précliniques concernant l'innocuité du valsartan à l'endroit des reins et ses effets connexes étaient attribuables à l'action pharmacologique du composé. Aucun signe de mutagénicité, de clastogénicité ou d'anomalie de la performance de reproduction n'a été observé chez le rat, et nul indice de carcinogénicité n'a été observé non plus chez la souris et le rat.

### Toxicité aiguë

Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg)	Observations principales
Rat	Gavage	100	Aucun effet indésirable observé.
Rat	Gavage	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 <sub>50</sub> approximative > 2000 mg/kg
Marmouset	Gavage	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 <sub>50</sub> approximative > 1000 mg/kg

## Toxicité chronique

Espèce	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose (mg/kg)	Observations principales
Rat	Gavage	14 jours	60, 200, 600	200 et 600 mg/kg : ↑ de l'urée. DSEO = 60 mg/kg
Marmouset	Gavage	14 jours	60, 200, 600	600 mg/kg : vomissements et ↑ légère ou modérée de l'urée. DSEO = 200 mg/kg
Rat	Intraveineuse	14 jours	10, 30, 100	Aucun effet indésirable observé. DSEIO = 100 mg/kg
Marmouset	Intraveineuse	14 jours	6, 20, 60	Aucun effet indésirable observé DSEIO = 60 mg/kg
Rat	Gavage	91 jours	60, 200, 600	200 et 600 mg/kg : ↑ de l'urée. 600 mg/kg : hyperplasie des tubes rénaux, hypertrophie de l'artériole glomérulaire; anémie avec réponse régénératrice. DSEO = 60 mg/kg
Marmouset	Gavage	91 jours	30, 60, 200, 600 → 400	↑ de l'urée et de la créatinine plasmatiques à partir de 200 mg/kg. Néphropathie à 200 et 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, dont 3 décès à 600 mg/kg; un décès à 200 mg/kg. Un décès à 400 mg/kg pendant la période de rétablissement. DSEO = 60 mg/kg
Rat	Gavage	12 mois	20, 60, 200	↑ de l'urée à 60 mg/kg 200 mg/kg : anémie et hypertrophie de l'artériole glomérulaire DSEIO = 20 mg/kg
Marmouset	Gavage	12 mois	12, 40, 120	40 et 120 mg/kg : ↑ de l'urée et de la créatinine. DSEIO = 12 mg/kg

DSEO : Dose sans effet observable.

DSEIO : Dose sans effet indésirable observable.

### Carcinogénicité

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

### Génotoxicité

Aucun effet mutagène ou clastogène associé au composé n'a été mis en évidence lors de diverses études de mutagénicité portant sur un éventail de critères.

### In vitro

Test	Système	µg/mL ou *boîte de Pétri	Commentaires
Mutagénicité	Bactéries**	*5,0 – 5000,0	Négatif
Mutagénicité	Bactéries***	*5000,0	Négatif
Mutations géniques	Cellules (V79) du hamster chinois	81,88 – 5550,00	Négatif
Aberrations chromosomiques	Cellules (ovariennes) du hamster chinois	81,88 – 1310,00	Négatif

### In vivo

Test	Système	mg/kg	Commentaires
Micronoyaux	Rat	781,3 – 3125,0	Négatif

\*\* *S. typhimurium* – TA98, TA100, TA 1537 *E. coli* – WP2uvrA

\*\*\* *S. typhimurium* – TA98, TA100, TA1535, TA 1537 *E. coli* – WP2uvrA

## Toxicologie relative à la reproduction et au développement

### Segment I

Espèce	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose (mg/kg)	Observations principales
Rat	Gavage	M : 90 jours F : du 14 <sup>e</sup> au 19 <sup>e</sup> jour ou du 14 <sup>e</sup> au 20 <sup>e</sup> jour ou plus	10, 50, 200	200 mg/kg : ↓ de l'activité motrice chez les femelles; aucun effet sur la fécondité, sur la performance de reproduction de F <sub>0</sub> et de F <sub>1</sub> ni sur le développement de F <sub>1</sub> . Aucun effet sur le développement des reins.

### Segment II

Espèce	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose (mg/kg)	Observations principales
Souris	Gavage	Du 6 <sup>e</sup> au 15 <sup>e</sup> jour	60, 200, 600	600 mg/kg : absence d'embryotoxicité, de fœtotoxicité et de tératogénicité.
Rat	Gavage	Du 6 <sup>e</sup> au 15 <sup>e</sup> jour	60, 200, 600	200 et 600 mg/kg : ↓ du gain pondéral de la mère 600 mg/kg : ↓ du poids des fœtus. 600 mg/kg : absence d'embryotoxicité, de fœtotoxicité et de tératogénicité.
Lapin (établissement de la dose)	Brevage	Du 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour	2,5, 15, 30, 45, 50, 150	Pertes de portée et décès aux doses de 15 mg/kg ou plus. Perte de une portée (1/5) à la dose de 2,5 mg/kg.
Lapin	Gavage	Du 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour Du 7 <sup>e</sup> au 19 <sup>e</sup> jour	2, 5, 10	5 mg/kg : ↑ de la fréquence de cas de faible poids fœtal. 5 et 10 mg/kg : perte de portée et avortement. 10 mg/kg : absence de tératogénicité.

### Segment III

Rat	Gavage	Du 15 <sup>e</sup> au 20 <sup>e</sup>	60, 200, 600	600 mg/kg : légère diminution de la survie et du développement postnatal de F <sub>1</sub> en présence d'une
-----	--------	---------------------------------------	--------------	--

		jour ou 20 jours ou plus		réduction du gain pondéral de la mère. Aucun effet sur le développement des reins.
--	--	--------------------------------	--	---

+/- Nombre de jours après l'accouchement.

## 17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. DIOVAN (Comprimés, 40 mg, 80 mg, 160 mg et 320 mg), numéro de contrôle de la présentation : 267351, Monographie de produit, Novartis Pharmaceuticals Canada inc. (22 mars 2023).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

**VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

**PrTeva-Valsartan**

**Comprimés de valsartan**

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **Teva-Valsartan**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **Teva-Valsartan**.

### **Mises en garde et précautions importantes**

- **Grossesse** : La prise d'un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine (BRA), tel que Teva-Valsartan, peut être néfaste, voire mortelle pour l'enfant à naître. Par conséquent, Teva-Valsartan ne doit pas être pris durant la grossesse. Si vous devenez enceinte durant le traitement, ou si vous pensez l'être, cessez de prendre Teva-Valsartan et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

### **À quoi Teva-Valsartan sert-il?**

Teva-Valsartan est utilisé chez les adultes pour :

- traiter l'hypertension légère ou modérée. Il peut être administré seul ou en association avec des diurétiques (c.-à-d. des médicaments pour éliminer l'eau).
- réduire le risque de décès après une crise cardiaque lorsque les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) — le traitement standard en la matière — ne sont pas appropriés. Teva-Valsartan est administré aux patients stables mais qui présentent des signes ou des symptômes de problèmes cardiaques.
- le traitement des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique qui sont incapables de tolérer les inhibiteurs de l'ECA, traitement standard en la matière.

### **Comment Teva-Valsartan agit-il?**

Teva-Valsartan est un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine (BRA) qui aide les vaisseaux sanguins à se relâcher, ce qui contribue à faire baisser la tension artérielle et facilite le travail de pompage du cœur, aidant ainsi la circulation du sang dans l'organisme.

### **Quels sont les ingrédients de Teva-Valsartan?**

Ingrédient médicinal : Valsartan

Ingrédients non médicinaux : Alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc.

**Teva-Valsartan est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés : 40 mg, 80 mg, 160 mg et 320 mg.

**Vous ne devez pas prendre Teva-Valsartan si :**

- vous êtes allergique au valsartan ou à tout autre ingrédient contenu dans Teva-Valsartan;
- vous êtes enceinte ou prévoyez une grossesse;
- vous allaitez ou prévoyez le faire;
- vous prenez des médicaments contenant de l'aliskirène (comme RAZILEZ), qui aident à abaisser la tension artérielle, **et** que vous êtes diabétique ou souffrez d'une maladie rénale;

**Avant de prendre Teva-Valsartan, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :**

- vous prenez d'autres médicaments, comme entre autres :
  - des médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle, tels les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), les diurétiques et les médicaments contenant de l'aliskirène;
  - des substances qui font augmenter les taux de potassium sanguin, comme les succédanés de sel contenant du potassium, les suppléments de potassium, les diurétiques d'épargne potassique (un type de « médicament qui élimine l'eau »), l'héparine (utilisée pour traiter et prévenir les caillots sanguins), etc.;
- vous avez déjà fait une réaction allergique au cours de laquelle vous avez pu présenter une enflure des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou avez pu avoir soudainement de la difficulté à respirer ou à avaler (œdème de Quincke) après avoir pris d'autres médicaments tels que :
  - des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, comme des inhibiteurs de l'ECA ou des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (BRA).
- vous avez des problèmes cardiaques (p. ex. crise cardiaque, insuffisance cardiaque, rétrécissement d'une artère ou d'une valve du cœur) ou en avez déjà eu dans le passé;
- vous avez des antécédents de problèmes de circulation et de vaisseaux sanguins dans le cerveau (p. ex. AVC);
- vous êtes diabétique;
- vous avez des problèmes rénaux;
- vous êtes sous dialyse (intervention servant à éliminer les déchets et l'excès d'eau du sang lorsque les reins cessent de fonctionner correctement);
- vous êtes déshydraté, vous souffrez de vomissements ou de diarrhée excessifs ou vous transpirez abondamment;
- vous suivez un régime alimentaire pauvre en sel;

- vous avez des problèmes de foie.

### **Autres mises en garde pertinentes**

Teva-Valsartan peut causer les problèmes suivants :

- **Œdème de Quincke** (enflure des tissus sous-cutanés) : Le traitement par Teva-Valsartan peut causer un œdème de Quincke, affection qui peut se révéler mortelle. Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé et l'apparition de signes d'œdème de Quincke, mais si de votre côté vous observez une enflure dans une région de votre corps, ou si vous avez de la difficulté à avaler ou à respirer, cessez de prendre Teva-Valsartan et dites-le-lui immédiatement.
- **Hypotension** (tension artérielle basse) : Le traitement par Teva-Valsartan peut causer de l'hypotension, parfois même après la toute première dose. Les patients qui souffrent d'insuffisance cardiaque ou qui prennent Teva-Valsartan après avoir eu une crise cardiaque sont plus exposés au risque d'hypotension. Votre professionnel de la santé surveillera votre état et pourrait ajuster votre dose au besoin. Si vous remarquez que vous transpirez davantage que d'habitude, ou si vous vous sentez déshydraté, que vous vomissez ou avez de la diarrhée, informez-en votre professionnel de la santé.
- **Problèmes rénaux** : Le traitement par Teva-Valsartan peut causer des problèmes rénaux se traduisant par une diminution de la production d'urine, une hyperazotémie progressive (augmentation du taux d'azote dans le sang), une insuffisance rénale et même par la mort. Votre professionnel de la santé surveillera étroitement votre fonction rénale avant le début du traitement et pendant ce dernier. Le cas échéant, il pourrait décider de réduire votre dose ou de mettre fin à votre traitement.

Pour plus amples renseignements sur ces manifestations et sur les autres effets secondaires graves, reportez-vous au tableau [Effets secondaires graves et mesures à prendre](#) ci-dessous.

**Conduite d'un véhicule et utilisation de machines** : Teva-Valsartan peut faire baisser votre tension artérielle et provoquer ainsi une sensation de tête légère, des étourdissements ou un évanouissement. Ces effets peuvent être plus fréquents après la première dose ou lorsque la dose est augmentée. Par conséquent, avant de prendre le volant ou d'effectuer des tâches qui requièrent une attention particulière, attendez de voir comment vous réagissez à Teva-Valsartan.

**Examens et analyses** : Des consultations périodiques chez votre professionnel de la santé pourraient être nécessaires avant votre traitement, ainsi que pendant et après ce dernier. Les examens effectués lors de ces visites pourraient servir à surveiller votre état de santé, par exemple votre fonction rénale et votre tension artérielle.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.**

### **Interactions médicamenteuses graves**

#### **N'UTILISEZ PAS Teva-Valsartan si vous prenez :**

- des médicaments contenant de l'aliskirène — agents utilisés pour abaisser la tension artérielle — et que vous êtes diabétique ou souffrez d'une maladie rénale.

#### **Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Teva-Valsartan :**

- Autres médicaments employés pour abaisser la tension artérielle, comme les inhibiteurs de l'ECA et les BRA.
- Diurétiques, tels que les diurétiques d'épargne potassique (p. ex. spironolactone, triamtèrene ou amiloride).
- Substances faisant augmenter les taux de potassium sanguin, comme les succédanés de sel contenant du potassium, les suppléments de potassium et les diurétiques d'épargne potassique (type de « médicament qui élimine l'eau »).
- Médicaments utilisés pour traiter et prévenir les caillots sanguins, tels que l'héparine.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), p. ex. ibuprofène, naproxène, célécoxib, indométhacine ou acide acétylsalicylique (aspirine), utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure.
- Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, p. ex. la rifampine et l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole.
- Médicaments utilisés pour le traitement du trouble bipolaire, comme le lithium.
- Médicaments utilisés pour le traitement des affections cardiaques, comme la digoxine.
- Médicaments employés pour affaiblir le système immunitaire, comme la cyclosporine.
- Médicaments servant à traiter l'infection par le VIH ou le sida, tel le ritonavir.

#### **Utilisation de Teva-Valsartan**

- La dose de Teva-Valsartan et la durée de traitement qui vous conviennent seront déterminées par votre professionnel de la santé, qui pourrait vous prescrire une dose faible au début, puis l'ajuster graduellement ensuite selon vos besoins. Prenez Teva-Valsartan exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit.
- Teva-Valsartan peut être pris avec ou sans nourriture, mais de préférence toujours de la même façon.
- On recommande de prendre la dose à peu près à la même heure chaque jour. Si vous prenez Teva-Valsartan une fois par jour, il est préférable que vous preniez votre dose le matin.
- Votre professionnel de la santé fera un suivi de votre état de santé tout au long du traitement et pourrait décider de réduire votre dose ou encore de suspendre ou d'interrompre votre traitement.

- Si vous prenez des diurétiques, il est possible que votre professionnel de la santé vous demande de cesser de les prendre temporairement 2 ou 3 jours avant le début de votre traitement par Teva-Valsartan. Il se pourrait aussi qu'il en réduise la dose pendant le traitement. Il est également possible qu'il vous prescrive d'autres médicaments, dépendamment de votre état de santé. Suivez ses instructions attentivement.

## **Dose habituelle**

### Traitement de l'hypertension artérielle

- La dose initiale recommandée est de 80 mg une fois par jour.
- La dose peut être ajustée au besoin.
- La dose quotidienne maximale est de 320 mg.

### Réduction du risque de décès après une crise cardiaque

- La dose de départ recommandée est de 20 mg deux fois par jour.
- La dose peut être majorée graduellement jusqu'à la dose d'entretien cible de 160 mg deux fois par jour, selon votre tolérance.

### Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique

- La dose de départ recommandé est de 40 mg deux fois par jour.
- La dose peut être augmentée toutes les deux semaines, jusqu'à la plus forte que vous puissiez tolérer.
- La dose maximale recommandée est de 160 mg deux fois par jour.

## **Surdosage**

Les signes possibles d'un surdosage de Teva-Valsartan comprennent :

- une tension artérielle basse, susceptible d'entraîner un état de choc (respiration rapide, teint pâle, peau froide et moite);
- une diminution du niveau de conscience;
- une fréquence cardiaque rapide ou lente.

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de Teva-Valsartan, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

## **Dose oubliée**

Si vous avez oublié de prendre votre dose quotidienne, laissez tomber la dose omise et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux doses à la fois.

### Effets secondaires possibles de Teva-Valsartan

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de Teva-Valsartan. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets indésirables possibles :

- Étourdissements, difficulté à rester en équilibre debout, évanouissement
- Diarrhée, nausées, vomissements, indigestion
- Douleur thoracique, infection des voies respiratoires, congestion nasale ou écoulement nasal, toux, mal de gorge, fièvre, frissons, courbatures
- Mains, bras, jambes ou pieds endoloris ou enflés
- Démangeaisons cutanées
- Fatigue, manque d'énergie
- Impuissance, diminution de la libido
- Somnolence, problèmes de sommeil
- Maux de tête
- Douleur dorsale
- Douleurs, faiblesse ou inflammation musculaires
- Douleur articulaire
- Saignement de nez
- Altération du sens du goût

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Réaction allergique</b> : Rash, éruption cutanée ou autres effets affectant la peau et les yeux.			✓
<b>Augmentation du potassium sanguin</b> : Battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
généralisée.			
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Hypotension</b> (tension artérielle basse) : Possibilité d'étourdissements, d'évanouissement ou de sensation de tête légère lors du passage de la position assise ou couchée à la position debout, vue brouillée nausées, vomissements ou fatigue.	✓		
<b>Œdème de Quincke / Réactions allergiques :</b> Enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, fièvre, respiration sifflante, chute de la tension artérielle ou malaises à l'estomac et vomissements.			✓
<b>Problèmes rénaux :</b> des Augmentation ou diminution des mictions (le fait d'uriner), nausées, vomissements, enflure des membres, fatigue, fièvre, soif, sécheresse de la peau, irritabilité, urine foncée, présence de sang dans l'urine, éruption cutanée, gain de poids (dû à la rétention d'eau), perte d'appétit, résultats anormaux des analyses sanguines ou changement de l'état mental (sommolence,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
confusion, coma).			
<b>Problèmes hépatiques (foie)</b> : Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (ictère), urines foncées, douleur ou enflure abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit ou fatigue inhabituelle.		✓	
<b>Rhabdomyolyse</b> (dégradation de muscle endommagé) : Sensibilité musculaire, faiblesse, urine couleur thé (rouge-brun).		✓	
Douleur abdominale		✓	
<b>Angéite</b> (inflammation des vaisseaux sanguins) : Taches pourpres sur la peau, fièvre, démangeaisons.	✓		
<b>Diminution du nombre de plaquettes</b> : Ecchymoses, saignements inhabituels, fatigue et faiblesse.		✓	
<b>Anémie</b> (diminution du nombre de globules rouges) : Fatigue, manque d'énergie, faiblesse, essoufflement, battements cardiaques irréguliers ou teint pâle.		✓	
<b>Diminution du nombre de globules blancs</b> : Infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudogrippaux.		✓	
<b>Palpitations</b> : Battements		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
cardiaques irréguliers.			
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Réactions cutanées graves :</b> Plaques surélevées rouges ou pourpres sur la peau, accompagnées possiblement de cloques ou de croûtes au centre et d'enflure des lèvres, légères démangeaisons ou sensations de brûlure; cloques (ampoules) de différentes tailles; rougeur de la peau, vésication et/ou desquamation de la peau et/ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, pouvant s'accompagner de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou d'enflure des glandes.			✓

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

## **Signalement des effets indésirables**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

## **Conservation**

Ne prenez pas les comprimés Teva-Valsartan une fois passée la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Conservez vos comprimés Teva-Valsartan dans un endroit sec, à la température ambiante (15 °C à 30 °C) et à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité.

Conservez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

## **Pour de plus amples renseignements au sujet de Teva-Valsartan :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant ([www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto, Ontario M1B 2K9.

Dernière révision : 11 janvier 2024