

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{PR} APO-VALSARTAN

(valsartan)

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

Antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9**

**DATE DE RÉVISION :
16 septembre 2015**

Numéro de contrôle : 187072

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	14
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
STABILITÉ ET CONSERVATION.....	20
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	21
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	21
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	 23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	23
ESSAIS CLINIQUES.....	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	34
MICROBIOLOGIE	35
TOXICOLOGIE	36
RÉFÉRENCES.....	41
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	 43

Pr APO-VALSARTAN
(valsartan)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 40 mg, 80 mg, 160 mg et 320 mg	Oxyde de fer orange, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune, cellulose en poudre, phosphate de calcium dibasique, croscarmellose sodique (Intrangular and Extrangular), silice colloïdale, stéarate de magnésium (Intrangular and Extrangular), hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyéthylèneglycol 8000, dioxyde de titane et eau purifiée.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-VALSARTAN (valsartan) est indiqué pour :

- **Hypertension**
 - APO-VALSARTAN (valsartan) est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée.
 - APO-VALSARTAN peut être administré seul ou en concomitance avec des diurétiques thiazidiques.
 - L'efficacité et l'innocuité d'un traitement concomitant par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine n'ont pas été établies.

- **Après un infarctus du myocarde**
 - APO-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**

APO-VALSARTAN peut être employé chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique qui ont présenté une intolérance à un IECA. On ne dispose d'aucune donnée indiquant qu'APO-VALSARTAN offre des bienfaits supplémentaires lorsqu'il est employé en association avec des IECA (voir ESSAIS CLINIQUES).

Gériatrie (> 65 ans)

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

Pédiatrie (< 18 ans)

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

CONTRE-INDICATIONS

- APO-VALSARTAN est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au valsartan ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de ce médicament ou de son contenant (voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- APO-VALSARTAN est contre-indiqué chez les femmes enceintes et qui allaitent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Femmes qui allaitent).
- L'emploi concomitant d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) – y compris APO-VALSARTAN – ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez des patients atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) est contre-indiqué (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités – Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA] et Fonction rénale et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament – *Double blocage du système rénineangiotensine [SRA] par les ARA, les IECA ou l'aliskirène*).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

Lorsqu'ils sont utilisés pendant la grossesse, les **antagonistes des récepteurs AT₁ de l'angiotensine** peuvent causer des lésions au fœtus et même entraîner sa mort. En cas de grossesse, le traitement par APO-VALSARTAN (valsartan) doit être interrompu le plus tôt possible (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Femmes enceintes**).

Œdème de Quincke

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

Si un stridor laryngé ou un œdème de Quincke touchant le visage, les membres, les lèvres, la langue ou la glotte survient, on doit interrompre le traitement par APO-VALSARTAN sans tarder; il faut traiter le patient de façon adéquate selon les soins médicaux acceptés, et le surveiller étroitement jusqu'à ce que l'œdème disparaisse. Dans les cas où l'œdème est limité au visage et aux lèvres, le problème se résorbe généralement sans traitement, bien que des antihistaminiques puissent être utiles pour soulager les symptômes. Lorsque la langue, la glotte ou le larynx sont touchés et risquent d'obstruer les voies aériennes, il faut rapidement administrer un traitement adéquat (incluant, mais sans s'y limiter, l'administration sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'épinéphrine à 1:1 000) (voir EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

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

Système cardiovasculaire

Hypotension

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

La prudence s'impose lorsqu'on amorce un traitement chez un patient ayant subi un infarctus aigu du myocarde. En présence d'insuffisance cardiaque ou durant la période qui suit de près un infarctus du myocarde, il est courant d'observer une baisse de la tension artérielle chez les patients qui reçoivent APO-VALSARTAN, mais il n'est habituellement pas nécessaire de mettre fin au traitement s'ils ont été soigneusement évalués avant le début du traitement et si

leur état clinique a été jugé stable. Si une hypotension symptomatique vient à se manifester, on doit envisager une réduction de la dose (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION – Après un infarctus du myocarde). Chez les patients traités à la suite d'un infarctus du myocarde à l'aide du schéma posologique recommandé de valsartan, la fréquence de l'hypotension en tant qu'événement indésirable grave était plus élevée qu'avec le schéma posologique classique de captopril recommandé dans cette indication (voir EFFETS INDÉSIRABLES – Après un infarctus du myocarde).

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

Sténose valvulaire

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

Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)

Des données indiquent que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), y compris APO-VALSARTAN, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) avec l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'emploi d'APO-VALSARTAN en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez ces patients. L'administration concomitante d'ARA, y compris APO-VALSARTAN, avec d'autres agents qui bloquent le SRA, tels que les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est pas recommandée, étant donné que le risque de résultats défavorables ne peut être exclu chez ces patients.

Fonction hépatique / biliaire / pancréatique

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

Fonction rénale

L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone a donné lieu à des altérations de la fonction rénale chez les sujets qui y étaient prédisposés. Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, notamment ceux qui souffrent d'une sténose artérielle rénale bilatérale ou unilatérale (un seul rein) ou qui sont atteints d'insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement à l'aide d'agents connus pour

inhiber ce système a été associé à une oligurie, à une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. L'emploi concomitant de diurétiques peut accroître le risque chez les patients prédisposés.

Suite à un infarctus du myocarde, un dysfonctionnement rénal majeur a été observé plus fréquemment chez les patients recevant le valsartan en monothérapie que le captopril en monothérapie (voir EFFETS INDÉSIRABLES – Après un infarctus du myocarde). On ne connaît pas le rôle que pourrait jouer l'abaissement modestement supérieur de la tension artérielle par le valsartan comparativement au captopril en monothérapie.

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

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

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

L'emploi d'ARA – y compris APO-VALSARTAN – ou d'IECA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave ($DFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament – Double blocage du système rénineangiotensine [SRA] par les ARA, les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène).

Populations particulières

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

L'emploi d'un ARA au cours de la grossesse n'est pas recommandé. Les données épidémiologiques sur le risque de tératogénicité consécutif à l'exposition à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (autre classe de médicaments agissant sur le SRAA)

durant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes. Cependant, la possibilité d'une légère augmentation du risque ne peut être écartée. À la lumière des données dont on dispose, un risque semblable pourrait exister avec les ARA. Chez les patientes qui tentent de concevoir, il faut remplacer l'ARA par un autre antihypertenseur dont l'innocuité durant la grossesse est établie. Dès qu'une grossesse est déclarée, il faut interrompre l'administration de l'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et, s'il y a lieu, instaurer un autre traitement.

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

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

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

Données chez l'animal : Aucun effet tératogène n'a été observé après l'administration orale de valsartan à des doses pouvant atteindre 600 mg/kg/jour chez des rates et des souris en gestation, et 10 mg/kg/jour chez des lapines gestantes. Cela dit, des études chez le rat traité oralement par le valsartan à des doses toxiques pour la femelle gravide (réduction du gain pondéral et de l'apport alimentaire), soit de 600 mg/kg/jour durant l'organogenèse ou à la fin de la gestation ou encore au cours de la période de lactation, ont révélé une diminution significative du poids du fœtus, du poids à la naissance et du taux de survie néonatale, de même qu'un léger retard sur le plan du développement. Chez le lapin, une fœtotoxicité associée à une toxicité maternelle (mortalité) a été observée à des doses de 5 et de 10 mg/kg/jour.

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

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Hypertension

L'innocuité des comprimés de valsartan a été évaluée chez plus de 4 300 patients hypertendus, dont plus de 600 ont été traités pendant plus de 6 mois, et au-delà de 330, pendant plus de 1 an. De ces patients, 3 634 ont reçu du valsartan en monothérapie dans le cadre d'essais cliniques contrôlés.

Au cours d'essais cliniques contrôlés, 3,1 % des patients ayant reçu des comprimés de valsartan en monothérapie et 4,0 % des patients ayant reçu le placebo ont cessé le traitement en raison d'événements indésirables.

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

Les données du tableau qui suit reposent sur des essais contrôlés menés à double insu chez des patients ayant reçu des comprimés de valsartan en monothérapie à des doses variant de 80 à 160 mg/jour. Le tableau fait état de tous les événements indésirables dont l'incidence était de 1 % ou plus au sein du groupe de patients ayant reçu des comprimés de valsartan, indépendamment du lien avec le médicament à l'étude. Comme l'incidence des événements indésirables ne semblait pas liée à la dose, on les a regroupés sans égard à cette dernière.

Tableau 1 – Hypertension : Événements indésirables survenus lors d'études contrôlées menées à double insu chez des patients ayant reçu des comprimés de valsartan en monothérapie à des doses allant de 80 à 160 mg/jour

	Comprimés de valsartan n = 2 827 %	Placebo n = 1 007 %
Système nerveux central		
Céphalées	8,5	13,6
Étourdissements	2,8	3,9
Appareil respiratoire		
Infection des voies respiratoires supérieures	2,9	2,3
Toux	2,7	1,3
Rhinite	1,8	2,0
Sinusite	1,5	1,7
Pharyngite	1,3	0,7
Bronchite	1,1	1,3
Appareil digestif		
Diarrhée	2,5	1,6
Douleurs abdominales	1,3	0,9
Nausées	1,5	2,2
Dyspepsie	1,1	1,8
Appareil locomoteur		
Arthralgie	1,3	0,9
Dorsalgie	2,2	1,5
Organisme entier		
Fatigue	1,9	1,3
Autres		
Infection virale	3,1	2,6

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

d'une augmentation de la posologie, la fréquence des étourdissements a été comparable à celle qu'on a observée à la dose de 160 mg (1 %).

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

Après un infarctus du myocarde

Le tableau ci-après expose la fréquence de certains événements indésirables graves (égale ou supérieure à 0,4 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement) pour les groupes valsartan, valsartan + captopril et captopril d'un vaste essai mené à double insu avec répartition aléatoire. Les événements indésirables graves reliés à la maladie étudiée ne sont pas inclus dans ce tableau.

Tableau 2 – Après un infarctus du myocarde : Événements indésirables graves sélectionnés par groupe de traitement (population étudiée aux fins de l'innocuité)

	Valsartan N = 4 885 (%)	Valsartan + captopril N = 4 862 (%)	Captopril N = 4 879 (%)
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
Perturbations gustatives 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 majeur 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 majeur a été défini comme étant la mort attribuable à une cause rénale, un événement 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 chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque a concorde avec la pharmacologie du médicament et l'état de santé des patients, aux doses utilisées dans le cadre de l'étude Val-HeFT.

Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques

Épreuves de laboratoire

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

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

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

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

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

Acide urique : Lors d'essais cliniques contrôlés par placebo, on a observé une augmentation des concentrations d'acide urique (valeurs de départ comparées aux résultats des dernières épreuves de laboratoire) chez 2,6 % des patients ayant reçu le valsartan en monothérapie, chez 8,2 % des patients ayant reçu du valsartan et de l'hydrochlorothiazide en concomitance, chez 6 % des patients ayant reçu de l'hydrochlorothiazide seulement et 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 0,8 % des patients ayant reçu le placebo.

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

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les données de pharmacovigilance ont fait état des autres effets indésirables suivants : anaphylaxie (très rare), œdème de Quincke (avec enflure du visage, des lèvres et/ou de la langue), dermatite bulleuse (fréquence inconnue), insuffisance rénale (très rare), photosensibilité, augmentation de la tension artérielle et altération du goût.

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

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

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Diurétiques

Les patients qui prennent des diurétiques, et plus particulièrement ceux qui en prennent depuis peu, peuvent ressentir, à l'occasion, une baisse excessive de la tension artérielle après l'instauration du traitement par APO-VALSARTAN. On peut réduire les risques d'hypotension symptomatique associés à APO-VALSARTAN en interrompant la prise du diurétique avant le début du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire – Hypotension). Aucune interaction médicamenteuse significative sur le plan clinique n'a été observée avec les diurétiques thiazidiques.

Agents augmentant le taux de potassium sérique

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

Comme APO-VALSARTAN diminue la production d'aldostérone, l'emploi concomitant de diurétiques d'épargne potassique ou de suppléments de potassium n'est indiqué que dans les cas d'hypokaliémie avérée, et nécessite des dosages fréquents du potassium sérique. Il faut aussi faire preuve de prudence avec les succédanés de sel contenant du potassium.

Lithium

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

Sels de lithium

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

Warfarine

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

Digoxine

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

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

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

Transporteurs OATP1B1 et/ou MRP2

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

Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) par les ARA, les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire – Double blocage du système rénine angiotensine (SRA).

Interactions médicament-aliment

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

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est habituellement nécessaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Gériatrie).

Traitement concomitant par des diurétiques

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

Posologie recommandée et ajustement posologique

Hypertension

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

La dose initiale recommandée d'APO-VALSARTAN est de 80 mg une fois par jour. L'effet antihypertensif du valsartan se manifeste au cours des deux semaines suivant l'instauration du traitement, l'effet maximal étant habituellement atteint en quatre semaines. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée de façon adéquate, on peut augmenter la dose quotidienne jusqu'à concurrence de 320 mg ou on peut ajouter un diurétique thiazidique.

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

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

Après un infarctus du myocarde

Un traitement par APO-VALSARTAN peut être instauré à peine 12 heures après la survenue d'un infarctus du myocarde chez les patients dont l'état clinique est stable. Afin de réduire le risque d'hypotension, on recommande l'administration d'une dose initiale de 20 mg deux fois par jour. Par la suite, la dose peut être augmentée en l'espace de sept jours à 40 mg deux fois par jour, puis portée par paliers à la dose d'entretien cible de 160 mg deux fois par jour, selon la tolérance du patient. En présence d'une hypotension symptomatique ou d'un dysfonctionnement rénal, on doit envisager de réduire la dose. APO-VALSARTAN doit être administré avec d'autres traitements traditionnellement utilisés après un infarctus du myocarde, y compris les thrombolytiques, l'aspirine et les statines, selon ce qui est indiqué.

L'emploi concomitant de bêtabloquants et d'APO-VALSARTAN doit être encouragé dans ce contexte clinique, si cela est indiqué, étant donné que cette association peut réduire davantage et dans une mesure importante le risque relatif, comparativement au valsartan utilisé seul (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Après un infarctus du myocarde).

Insuffisance cardiaque

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

Dose oubliée

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

SURDOSAGE

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

La dialyse n'élimine pas le valsartan du plasma.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

APO-VALSARTAN (valsartan) est un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II actif sous forme orale.

Le valsartan agit de façon sélective sur le récepteur de type AT₁, qui assure la médiation des actions cardiovasculaires connues de l'angiotensine II, principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine. Le récepteur de type AT₂, présent dans les tissus du cerveau, de l'endomètre, du myomètre ainsi que dans les tissus des reins et des glandes surrénales chez le fœtus, ne semble pas intervenir dans l'homéostasie cardiovasculaire, selon les connaissances actuelles. Le valsartan ne démontre aucune activité agoniste partielle sur le récepteur AT₁ et n'exerce pour ainsi dire aucune activité sur le récepteur AT₂. Le valsartan ne se lie pas à d'autres récepteurs hormonaux ni aux canaux ioniques connus pour jouer un rôle important dans la régulation cardiovasculaire, non plus qu'il ne les bloque. Le principal métabolite du valsartan, le valeryl 4-hydroxy valsartan, est essentiellement inactif.

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

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

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

L'administration de valsartan aux patients atteints de diabète de type 2 et présentant une microalbuminurie a entraîné une réduction significative de l'excrétion urinaire d'albumine.

Pharmacodynamie

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

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

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

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

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

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

Pharmacocinétique

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

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

Absorption : Les concentrations plasmatiques maximales de valsartan sont atteintes dans les deux à quatre heures qui suivent l'administration orale du médicament en monothérapie. La biodisponibilité absolue moyenne du valsartan est d'environ 23 %, mais elle varie largement. La prise de comprimés de valsartan avec de la nourriture réduit l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques de valsartan de 48 %. Cependant, après environ huit heures, les concentrations plasmatiques de valsartan sont similaires, que le patient ait été à jeun ou non. Ces données relatives à l'effet des aliments ont été obtenues avec la préparation de valsartan en gélules. On n'a pas établi jusqu'ici l'effet des aliments associé à la préparation de valsartan en comprimés.

Distribution : Le valsartan se lie aux protéines sériques, principalement à l'albumine, dans des proportions variant de 94 à 97 %. Après administration intraveineuse, le volume de

distribution du valsartan à l'état d'équilibre est d'environ 17 L, ce qui veut dire que la répartition du valsartan dans les tissus n'est pas très étendue.

Métabolisme : Le valsartan ne subit pas de biotransformation importante : seulement environ 20 % de la dose est récupérée sous forme de métabolites. Un métabolite hydroxylé a été détecté dans le plasma à de faibles concentrations (moins de 10 % de la valeur de l'ASC du valsartan). Ce métabolite est considéré comme inactif sur le plan pharmacologique. Le système du cytochrome P₄₅₀ ne semble pas intervenir dans la biotransformation du valsartan. L'enzyme ou les enzymes responsables du métabolisme du valsartan n'ont pas été identifiées.

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

Populations et affections particulières

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

Gériatrie : Chez les sujets âgés, l'exposition au valsartan (mesurée d'après l'ASC et la C_{max}) est environ 50 % plus grande et la demi-vie, plus longue, que chez les sujets plus jeunes. Cependant, cette différence ne s'est pas révélée significative sur le plan clinique.

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

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

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

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température comprise entre 15 et 25 °C (59 et 77 °F), à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

Les comprimés ^{Pr}APO-VALSARTAN (valsartan) à 40 mg sont offerts en bouteilles de 30 et de 500 comprimés et en boîtes contenant 3 plaquettes alvéolées de 10 comprimés chacune. Les comprimés à 40 mg étant sécables, on peut s'en servir au début du traitement après un infarctus du myocarde (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION -- Après un infarctus du myocarde).

Les comprimés ^{Pr}APO-VALSARTAN (valsartan) à 80 mg sont offerts en bouteilles de 30, de 100 et de 500 comprimés et en boîtes contenant 3 plaquettes alvéolées de 10 comprimés chacune.

Les comprimés ^{Pr}APO-VALSARTAN (valsartan) à 160 mg sont offerts en bouteilles de 100 et de 500 comprimés et en boîtes contenant 3 plaquettes alvéolées de 10 comprimés chacune.

Les comprimés ^{Pr}APO-VALSARTAN (valsartan) à 320 mg sont offerts en bouteilles de 100 et de 500 comprimés et en boîtes contenant 3 plaquettes alvéolées de 10 comprimés chacune.

Composition

Comprimés APO-VALSARTAN (valsartan) à 40 mg

Les comprimés Apo-Valsartan à 40 mg sont jaunes, pelliculés, en forme de capsule modifiée, gravés « APO » d'un côté et « VA » sur « 40 » de l'autre. Chaque comprimé contient 40 mg de valsartan et les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, silice colloïdale, phosphate de calcium dibasique, stéarate de magnésium et cellulose en poudre. L'enrobage contient : oxyde de fer orange, oxyde de fer jaune, hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyéthylène glycol et dioxyde de titane.

Comprimés APO-VALSARTAN (valsartan) à 80 mg

Les comprimés Apo-Valsartan à 80 mg sont rouge pâle, ronds, biconvexes, pelliculés, gravés « APO » d'un côté et « VA » sur « 80 » de l'autre. Chaque comprimé contient 80 mg de valsartan et les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, silice colloïdale, phosphate de calcium dibasique, stéarate de magnésium et cellulose en poudre. L'enrobage contient : oxyde de fer jaune, oxyde de fer orange, hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyéthylène glycol et dioxyde de titane.

Comprimés APO-VALSARTAN (valsartan) à 160 mg

Les comprimés Apo-Valsartan à 160 mg sont jaunes, pelliculés, en forme de capsule modifiée, gravés « APO » d'un côté et « VA160 » de l'autre. Chaque comprimé contient 160 mg de valsartan et les ingrédients non médicinaux suivants : silice colloïdale, croscarmellose sodique, phosphate de calcium dibasique, stéarate de magnésium et cellulose en poudre. L'enrobage contient : oxyde de fer noir, oxyde de fer orange, oxyde de fer jaune, hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyéthylène glycol et dioxyde de titane.

Comprimés APO-VALSARTAN (valsartan) à 320 mg

Les comprimés Apo-Valsartan à 320 mg sont gris-violet foncé, ovales, pelliculés, gravés « APO » d'un côté et « VA320 » de l'autre. Chaque comprimé contient 320 mg de valsartan et les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, silice colloïdale, phosphate de calcium dibasique, stéarate de magnésium et cellulose en poudre. L'enrobage contient : oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune, oxyde de fer orange, hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyéthylène glycol et dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

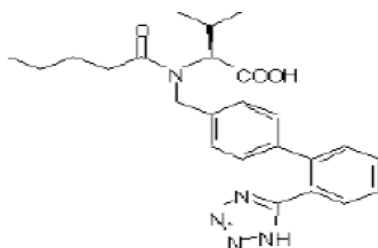
Dénomination commune : Valsartan

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

Formule moléculaire : $C_{24}H_{29}N_5O_3$

Masse moléculaire : 435,5

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Fine poudre blanche ou presque blanche, pratiquement inodore.

Solubilité :

Solvant	Temp. (°C)	pH résultant	Solubilité(g/L)
eau	25	3,8	0,18
eau	37	3,8	0,21
acide chlorhydrique 0,1 N	22	1,12	0,084
acide chlorhydrique 0,01 N	37	1,0	0,10
tampon phosphate 0,067 M,	22	4,41	0,64

pH = 5,2			
tampon phosphate 0,067 M, pH = 8,0	22	5,29	16,8
chloroforme	27	-	56 - 61
éthanol à 96 %	26	-	> 300
méthanol p.a.	26	-	> 500

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

Valeurs de pK_a :

Valeurs de pK_a	Solvant	Temp. (°C)	Affectation
4,73	Eau	22	groupe tétrazole
3,90	Eau	22	groupe carboxylique

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative, ouverte, croisée en deux phases, avec répartition aléatoire et à dose unique prise à jeun, a été menée auprès de volontaires masculins en bonne santé. Les résultats observés chez les 23 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés au tableau suivant. La vitesse et le degré d'absorption du valsartan ont été mesurés et comparés après une dose orale unique en comprimé (1 x 320 mg) d'APO-VALSARTAN (valsartan) ou de Diovan^{MD} (valsartan).

Résumé des données de biodisponibilité comparatives				
Valsartan				
(dose unique : 1 x 320 mg)				
Données d'observation à jeun				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Comprimé Apo-Valsartan (Apotex Inc.)	Diovan ^{MD} † (Novartis Pharma Canada Inc.)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (ng•h/mL)	53 877,6 56 647,9 (36)	49 195,9 51 202,7 (30)	109,5	97,3-123,2
ASC _{Inf} (ng•h/mL)	54 307,7 57 095,6 (36)	51 082,0 51 282,1 (31)	106,3	95,0-119,0
C _{max} (ng/mL)	7 723,5 8 041,7 (31)	6 432,7 6 915,3 (37)	120,1	101,6-141,9
T _{max} § (h)	3,33 (35)	3,87 (36)		
T _{1/2} § (h)	10,34 (63)	10,70 (70)		

§ Moyennes arithmétiques (CV %) seulement.
† Diovan^{MD} (Novartis Pharma Canada Inc.) a été acheté au Canada.

Données démographiques et plan de l'essai

Sans objet

Résultats d'étude

Hypertension

Une étude contrôlée d'une durée de six semaines a porté sur l'incidence de la toux observée chez des patients hypertendus ayant des antécédents de toux durant un traitement par un inhibiteur de l'ECA. On a constaté que l'incidence de la toux chez les patients recevant des

comprimés de valsartan était significativement moindre que chez les patients prenant de nouveau un inhibiteur de l'ECA. Par ailleurs, une analyse globale des résultats d'essais cliniques menés à double insu chez 4 565 patients révèle que l'incidence de toux signalée spontanément était de 2,7 % chez les patients ayant reçu des comprimés de valsartan à 80 mg et à 160 mg ($n = 2\ 827$), comparativement à 1,3 % chez les patients ayant reçu le placebo ($n = 1\ 007$). L'incidence de toux associée aux inhibiteurs de l'ECA ($n = 731$) s'établissait à 12,6 %.

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

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

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

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

Les neuf études sur le valsartan en monothérapie réunissaient plus de 2 800 patients ayant reçu au hasard différentes doses de valsartan et environ 1 100 patients ayant reçu le placebo au terme de la répartition aléatoire. Les doses inférieures à 80 mg ne se sont pas différenciées avec constance du placebo aux concentrations minimales, mais les doses de 80, 160 et 320 mg ont entraîné des baisses proportionnelles à la dose de la tension artérielle systolique et diastolique, la différence par rapport au placebo s'établissant à environ 6 à 9/3 à 5 mm Hg aux doses de 80 à 160 mg et à 8 à 9/4 à 7 mm Hg à la dose de 320 mg. Lors d'une autre étude, les patients ayant reçu, après la répartition aléatoire, le valsartan à 320 mg une fois par jour, ont présenté une diminution de la tension artérielle plus marquée (différence de 2,6/1,2 mm Hg), que les patients ayant reçu le valsartan à 160 mg une fois par jour.

Chez les patients n'ayant pas obtenu une réponse adéquate après l'administration du valsartan à 80 mg une fois par jour, on a augmenté la posologie à 160 mg une fois par jour ou à 80 mg deux fois par jour, ce qui a produit une réponse comparable dans les deux groupes. Durant les essais contrôlés, l'effet antihypertensif du valsartan à 80 mg une fois par jour était semblable à celui de l'énalapril à 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 essais contrôlés est demeurée essentiellement inchangée.

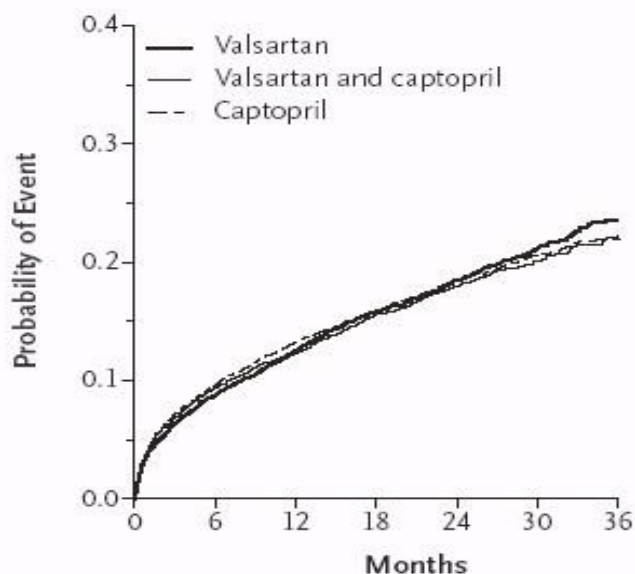
Après un infarctus du myocarde

L'essai VALIANT (*VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion*), une étude contrôlée multinationale menée à double insu avec répartition aléatoire, réunissait 14 703 patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde et présentant des signes ou des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive et/ou l'indication d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche systolique (se manifestant par une fraction d'éjection $\leq 40\%$ à la ventriculographie isotopique ou $\leq 35\%$ à l'échocardiographie ou à l'angiographie ventriculaire de contraste). La répartition aléatoire des patients dans l'un des trois groupes de traitement suivants a eu lieu dans les 12 heures à 10 jours ayant suivi l'apparition des symptômes d'infarctus du myocarde : le valsartan (dose initiale de 20 mg deux fois par jour, augmentée à la dose la plus élevée pouvant être tolérée par le patient jusqu'à concurrence de 160 mg deux fois par jour), le captopril – un inhibiteur de l'ECA – (dose initiale de 6,25 mg trois fois par jour, augmentée à la dose la plus élevée pouvant être tolérée par le patient jusqu'à concurrence de 50 mg trois fois par jour), ou l'association de valsartan et de captopril. Dans le groupe recevant le traitement d'association, la dose de valsartan a été augmentée de 20 mg deux fois par jour, à la dose la plus élevée pouvant être tolérée par le patient jusqu'à concurrence de 80 mg deux fois par jour; le captopril a été administré selon le même schéma que celui qui a été utilisé en monothérapie. La durée moyenne du traitement était de deux ans. Dans les groupes ayant reçu une monothérapie, la dose quotidienne moyenne des comprimés de valsartan était de 217 mg, et la dose quotidienne moyenne de captopril était de 104 mg. La dose quotidienne moyenne de valsartan et de captopril s'établissait, respectivement, à 103 mg et à 93 mg dans le groupe ayant reçu le traitement d'association. Le traitement administré au départ comprenait l'acide acétylsalicylique (91 %), les bêtabloquants (70 %), les inhibiteurs de l'ECA (40 %), les thrombolytiques (35 %) et les 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 paramètre d'évaluation principal était le délai avant la mortalité toutes causes confondues.

Le pourcentage de mortalité 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'association de valsartan et de captopril n'a pas apporté plus de bienfaits que le traitement par le captopril seul. Le rapport des risques de mortalité toutes causes confondues pour le valsartan par rapport au captopril était de 1,00 (IC à 97,5 %, de 0,90 à 1,11; $p = 0,98$) et, pour l'association de valsartan et de captopril par rapport au captopril, de

0,98 (IC à 97,5 %, de 0,89 à 1,09; $p = 0,73$) après l'ajustement en fonction de l'âge et d'un infarctus du myocarde antérieur.

Death from Any Cause



No. at Risk

Valsartan	4909	4464	4272	4007	2648	1437	357
Valsartan and captopril	4885	4414	4265	3994	2648	1435	382
Captopril	4909	4428	4241	4018	2635	1432	364

Traduction des éléments du tableau :

Death from Any Cause = Mortalité toutes causes confondues

Probability of Event = Probabilité de l'événement

Months = Mois

Valsartan and captopril = Valsartan et captopril

Axe vertical : 0,0 0,1 0,2 0,3 0,4

Nombre de patients à risque

Valsartan 4 909 4 464 4 272 4 007 2 648 1 437 357

Valsartan et

captopril 4 885 4 414 4 265 3 994 2 648 1 435 382

Captopril 4 909 4 428 4 241 4 018 2 635 1 432 364

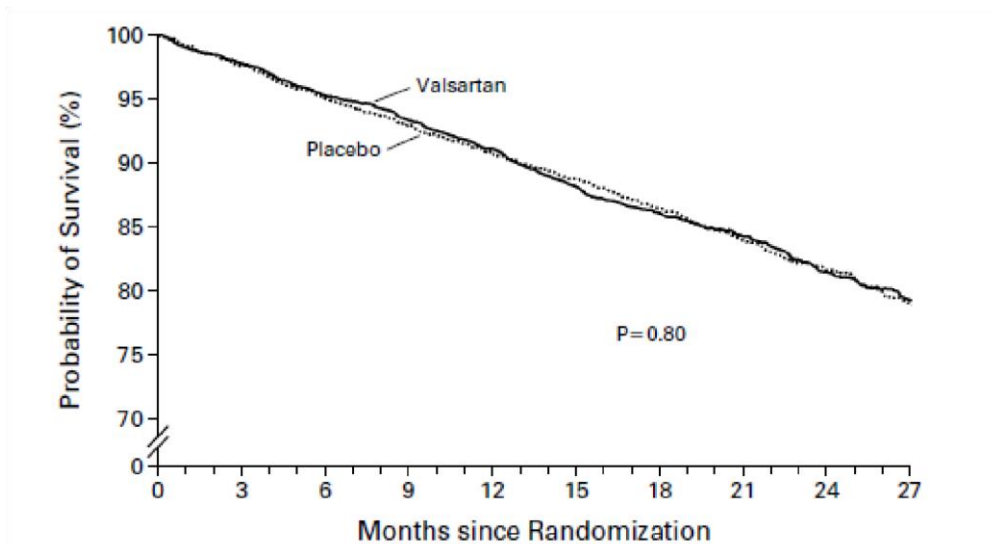
De plus, on n'a noté aucune différence entre les groupes de traitement sur le plan de la mortalité toutes causes confondues ou de la mortalité cardiovasculaire lorsque des bêtabloquants ont été administrés en concomitance avec le valsartan, le captopril ou l'association de valsartan et de captopril.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

La figure 2 et le tableau 3 indiquent qu'aucune différence significative n'a été observée au chapitre de la mortalité (le premier paramètre principal) entre les deux groupes de patients. En ce qui a trait au second paramètre principal, on a constaté une différence statistiquement significative en faveur du valsartan (voir le tableau 3). Le bienfait prédominant relatif au paramètre combiné a été dû principalement à une fréquence moins élevée d'hospitalisation attribuable à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque dans le groupe valsartan comparativement au groupe placebo ($p = 0,001$).

Figure 2 Analyse Kaplan-Meier de la probabilité de survie[#]

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

Traduction des éléments du graphique :

Y = Probabilité de survie (%) p = 0,80

X = Mois écoulés depuis la répartition aléatoire

Tableau 3 Incidence et risque relatif de survenue des événements composant les paramètres d'évaluation principaux[#]

Événement	Groupe valsartan (N = 2 511)	Groupe placebo (N = 2 499)	Risque relatif (IC) ⁺	Valeur de p [†]
N ^{bre} de cas avec événement (%)				
Mortalité toutes causes confondues (pendant toute la durée de l'étude)	495 (19,7)	484 (19,4)	1,02 (0,88 - 1,18)	0,80
Paramètre combiné				0,009
Mortalité toutes causes confondues (dès le premier cas)	723 (28,8)	801 (32,1)	0,87 (0,77 - 0,97)	
Hospitalisation attribuable à une insuffisance cardiaque	356 (14,2)	315 (12,6)		
Arrêt cardiaque avec	346 (13,8)	455 (18,2)		

réanimation	16 (0,6)	26 (1,0)		
Traitement intraveineux	5 (0,2)	5 (0,2)		

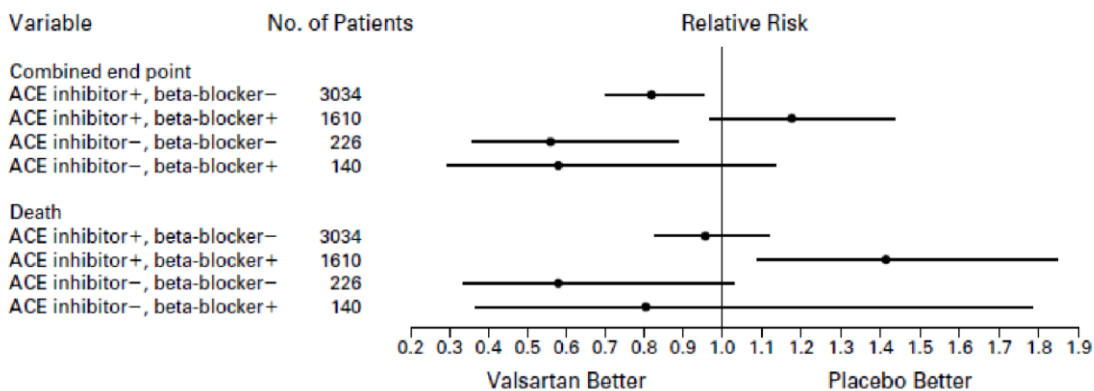
⁺ L'intervalle de confiance (IC) à 98 % a été calculé pour le paramètre de mortalité (toutes causes confondues), et l'intervalle de confiance à 97,5 %, pour le paramètre combiné de mortalité et de morbidité.

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

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

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 pas un IECA ni un bêtabloquant. Cependant, des rapports de risque favorables au placebo ont été observés chez les patients traités par une association triple, soit un bêtabloquant, un IECA et un ARA (antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II), le valsartan. Toutefois, ces données ont été obtenues à l'aide d'analyses a posteriori, donc elles peuvent être attribuables au hasard. D'autres études, telles que l'étude VALIANT, dans laquelle le taux de mortalité n'a pas 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 paramètre combiné (mortalité toutes causes confondues, arrêt cardiaque avec réanimation, hospitalisation attribuable à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou traitement intraveineux par des inotropes ou des vasodilatateurs)[#]



Traduction des éléments de la figure :

Variable	Nombre de patients	Risque relatif
----------	--------------------	----------------

Paramètre combiné

Inhibiteur de l'ECA +, bêtabloquant -
 Inhibiteur de l'ECA +, bêtabloquant +
 Inhibiteur de l'ECA -, bêtabloquant -
 Inhibiteur de l'ECA -, bêtabloquant +

Mortalité

Inhibiteur de l'ECA +, bêtabloquant -
 Inhibiteur de l'ECA +, bêtabloquant +
 Inhibiteur de l'ECA -, bêtabloquant -
 Inhibiteur de l'ECA -, bêtabloquant +

En faveur du valsartan

En faveur du placebo

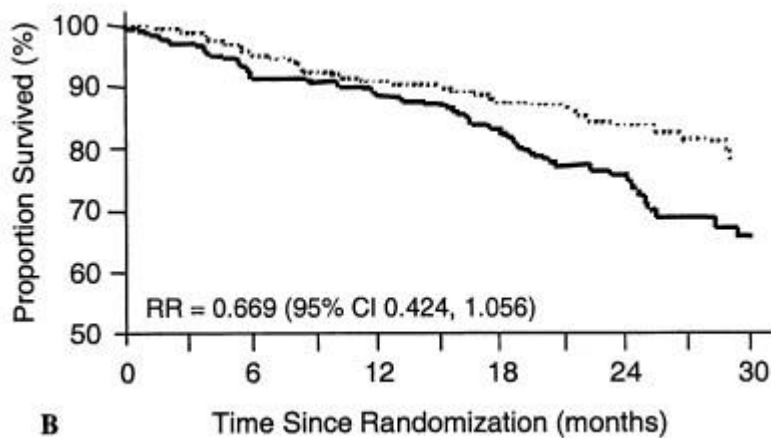
Selon le traitement de fond administré au départ, calculé en fonction des moyennes d'un modèle de régression de Cox.

ECA signifie *enzyme de conversion de l'angiotensine*, et le symbole « + », l'utilisation du médicament, et le symbole « - », sa non-utilisation.

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

Les résultats obtenus dans un autre sous-groupe de patients non traités par un inhibiteur de l'ECA sont présentés à la figure 4 et au tableau 4. Ces résultats indiquent que le valsartan peut être bénéfique aux patients qui ne sont pas traités par un inhibiteur de l'ECA, bien qu'il soit nécessaire d'obtenir des résultats d'essais spécifiquement conçus pour vérifier cette hypothèse.

Figure 4 Courbes de Kaplan-Meier de la mortalité dans les groupes valsartan (ligne pointillée) et placebo (ligne pleine) en l'absence de traitement de fond par un inhibiteur de l'ECA ($p = 0,017$, par test de Mantel-Haenzel)[†]



Traduction des éléments du graphique :

Y = Proportion de patients ayant survécu (%)

RR = 0,669 (IC à 95 %; 0,424, 1,056)

X = Temps écoulé depuis la répartition aléatoire (mois)

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

Tableau 4 Événements cliniques chez les patients non traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine :

A) Paramètres de mortalité et de morbidité et B) Total des hospitalisations évaluées par l'investigateur[†]

A	Groupe valsartan (n = 185)	Groupe placebo (n = 181)	RR⁺	IC à 95 %⁺	Valeur de p[†]
Paramètres principaux					
Mortalité toutes causes confondues	32 (17,3 %)	49 (27,1 %)	0,67	0,42-1,06	0,017 [‡]
Mortalité/morbidité	46 (24,9 %)	77 (42,5 %)	0,56	0,39-0,81	< 0,001 [‡]
Paramètres secondaires de mortalité/ morbidité (survenue du premier cas)					
Mortalité d'origine cardiovasculaire	29 (15,7 %)	40 (22,1 %)	0,76	0,46-1,24	0,074
Morbidité non mortelle	24 (13,0 %)	49 (27,1 %)	0,46	0,28-0,76	< 0,001 [‡]
Mort subite avec réanimation	1 (0,5 %)	2 (1,1 %)	0,46	0,04-5,25	0,529
Traitement de l'IC	0	1 (0,6 %)	---	---	---
Hospitalisation attribuable à l'IC	24 (13,0 %)	48 (26,5 %)	0,47	0,29-0,78	< 0,001 [‡]
B					
	Valsartan	Placebo	Diff.[§]	Diff. (%)	Valeur de p[¶]
Cause d'hospitalisation					
Toutes causes confondues	199	262	- 63	- 24,0	0,260
Attribuable à l'IC	51	117	- 66	- 56,4	0,010 [‡]
Non attribuable à l'IC	148	145	3	2,1	0,567

⁺Rapport de risque (RR) et IC à 95 % obtenus à l'aide d'un modèle de régression de Cox, ajustés en fonction de la classe de la New York Heart Association (NYHA), de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, de l'emploi de bêtabloquants au départ, de l'étiologie et du groupe d'âge.

[†]D'après des tests de Mantel-Haenzel

[‡]Pertinence statistique à p < 0,05

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

[¶] Calculé par un test de Cochran-Mantel-Haenzel 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 al.* *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1414-1421

Tableau 5 Abandons permanents du traitement à l'étude [†]

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

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

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

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

Études de biodisponibilité comparative

Sans objet

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

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

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

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

Pharmacocinétique

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

MICROBIOLOGIE

Sans objet

TOXICOLOGIE

Dans le cadre d'études précliniques visant à évaluer l'innocuité du valsartan, l'administration de fortes doses du médicament (de 200 à 600 mg/kg de poids corporel) à des rats a entraîné une réduction des paramètres concernant les globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) de même qu'une modification des effets hémodynamiques rénaux (légère élévation des concentrations plasmatiques d'urée, et hyperplasie des tubules rénaux et basophilie chez les mâles). Ces doses (200 et 600 mg/kg/jour) sont environ 6 et 18 fois plus élevées, respectivement, que la dose maximale recommandée chez l'humain, calculée en mg/m² (supposant une dose orale de 320 mg/jour pour un patient de 60 kg). L'administration de doses comparables à des marmousets a donné lieu à des altérations similaires, mais plus graves, particulièrement au niveau du rein, où les modifications ont évolué vers une néphropathie notamment caractérisée par une élévation des taux d'urée et de créatinine. Une hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires a également été constatée chez les deux espèces animales. Tous les changements observés ont été considérés comme étant liés à l'action pharmacologique du valsartan, laquelle a entraîné une hypotension prolongée, surtout chez les marmousets. Dans le cadre d'études portant sur le développement embryofœtal (segment II) des souris, des rats et des lapins, une fœtotoxicité a été observée en association avec une toxicité maternelle chez les rates et l'administration de doses > 200 mg/kg/jour de valsartan, de même qu'à des doses > 10 mg/kg/jour chez le lapin. Lors d'une étude de toxicité sur le développement périnatal et postnatal (segment III), la progéniture de rates traitées à raison de 600 mg/kg au cours du dernier trimestre de gestation et durant la lactation affichait un taux de survie légèrement inférieur ainsi qu'un faible retard de développement (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Femmes enceintes). Les principales observations précliniques concernant l'innocuité du valsartan sur les reins et ses effets connexes sont attribuables à l'action pharmacologique du composé. Aucun effet mutagène ni clastogène, ni anomalie de la capacité de reproduction n'a été observé chez le rat; aucune indication de carcinogénicité liée au médicament n'a non plus été relevée chez la souris et le rat.

Toxicité aiguë

Espèce	Voie d'adm.	Durée	Dose (mg/kg)	Principales observations
Rat	Gavage	Aiguë	100	Aucun effet indésirable observé
Rat	Gavage	Aiguë	1 000, 2 000	2 000 mg/kg : diarrhée, présence d'une substance blanche (similaire à la substance utilisée dans le cadre de l'épreuve) dans les fèces DL ₅₀ approx. > 2 000 mg/kg

Marmouset	Gavage	Aiguë	600, 1 000	Aucun effet à 600 mg/kg 1 000 mg/kg : vomissements, présence d'une substance blanche (similaire à la substance utilisée dans le cadre de l'épreuve) dans les vomissures DL ₅₀ approx. > 1 000 mg/kg
-----------	--------	-------	------------	--

Toxicité chronique

Espèce	Voie d'adm.	Durée	Dose (mg/kg)	Principales observations
Rat	Gavage	14 j.	60, 200, 600	↑ de l'urée à 200 et à 600 mg/kg DSEO = 60 mg/kg
Marmouset	Gavage	14 j.	60, 200, 600	Vomissements et ↑ légère ou modérée de l'urée à 600 mg/kg DSEO = 200 mg/kg
Rat	I.V.	14 j.	10, 30, 100	Aucun effet indésirable observé DSEIO = 100 mg/kg
Marmouset	I.V.	14 j.	6, 20, 60	Aucun effet indésirable observé DSEIO = 60 mg/kg
Rat	Gavage	91 j.	60, 200, 600	200 et 600 mg/kg : ↑ de l'urée 600 mg/kg : Hyperplasie tubulaire rénale, hypertrophie de l'artériole glomérulaire, anémie avec réponse régénérative DSEO = 60 mg/kg
Marmouset	Gavage	91 j.	30, 60, 200, 600 → 400	↑ de l'urée et de la créatinine plasmatiques à partir de 200 mg/kg Néphropathie à 200 et à 600 mg/kg ↑ de la phosphatase alcaline à 400 mg/kg Anémie à partir de 200 mg/kg Hypertrophie de l'artériole glomérulaire à 400 mg/kg Hypertrophie du cortex

				surrénalien à partir de 200 mg/kg chez les femelles Cachexie et trois décès à 600 mg/kg Un décès à 200 mg/kg et un autre à 400 mg/kg durant la période de rétablissement DSEO = 60 mg/kg
Rat	Gavage	12 m.	20, 60, 200	↑ de l'urée à 60 mg/kg Anémie et hypertrophie artériolaire rénale à 200 mg/kg DSEIO = 20 mg/kg
Marmouset	Gavage	12 m.	12, 40, 120	↑ de l'urée et de la créatinine à 40 mg/kg et à 120 mg/kg DSEIO = 12 mg/kg

DSEO Dose sans effet observable
DSEIO Dose sans effet indésirable observable

Reproduction et tératologie

Segment I

Espèce	Voie d'adm.	Durée	Dose (mg/kg)	Principales observations
Rat	Gavage	M : 90 j. F : des jours 14 à 19 ou 14 à 20+	10, 50, 200	↑ de l'activité motrice à 200 mg/kg chez les femelles (F) Aucun effet sur la fertilité ni sur la fonction reproductrice des générations F ₀ et F ₁ non plus que sur le développement de la génération F ₁ Aucun effet sur le développement des reins

Segment II

Souris	Gavage	Jours 6 à 15	60, 200, 600	Aucune embryotoxicité, fœtotoxicité ni tératogénicité à 600 mg/kg
--------	--------	--------------	--------------	---

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

Segment III

Rat	Gavage	Jours 15 à 20 ou 20+	60, 200, 600	Légère réduction du taux de survie postnatal et faible retard de développement dans la génération F ₁ , conjointement avec une réduction du gain pondéral maternel à 600 mg/kg Aucun effet sur le développement des reins
-----	--------	----------------------	--------------	---

+ Nombre de jours après le postpartum

Mutagenèse

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

In vitro

Épreuve	Système	µg/mL ou *boîte de Pétri	Commentaires
Pouvoir mutagène	Bactérie**	*5,0 - 5 000,0	Négatif
Pouvoir mutagène	Bactérie***	*5 000,0	Négatif

Mutation génétique	Cellules de hamsters chinois (V79)	81,88 – 5 550,00	Négatif
Aberration chromosomique	Cellules de hamsters chinois (ovaire)	81,88 – 1 310,00	Négatif

In vivo

Épreuve	Système	mg/kg	Commentaires
Micronucléus	Rat	781,3 – 3 125,0	Négatif

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

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

Carcinogénèse

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