

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES DES
MÉDICAMENTS, LES VOIES D'ADMINISTRATION, LES DEMANDEURS LES TITULAIRES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>(Nom de fantaisie) nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 40 mg Filmdabletten	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Autriche	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 40 mg Filmdabletten	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Autriche	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 80 mg Filmdabletten	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Autriche	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 80 mg Filmdabletten	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Autriche	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 160 mg Filmdabletten	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Autriche	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 160 mg Filmdabletten	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Autriche	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 320 mg Filmdabletten	320 mg	comprimés pelliculés	orale
Autriche	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 320 mg Filmdabletten	320 mg	comprimés pelliculés	orale
Belgique	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Belgique	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>(Nom de fantaisie) nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Belgique	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 80 mg	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Belgique	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 80 mg	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Belgique	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 160 mg	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Belgique	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 160 mg	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Belgique	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 320 mg	320 mg	comprimés pelliculés	orale
Belgique	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 320 mg	320 mg	comprimés pelliculés	orale
Bulgarie	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Bulgarie	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Bulgarie	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Chypre	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Chypre	Diovan 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>(Nom de fantaisie) nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Chypre	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Chypre	Diovan 80 mg	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Chypre	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Chypre	Diovan 160 mg	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Chypre	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Chypre	Diovan 320 mg	320 mg	comprimés pelliculés	orale
République Tchèque	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3	Diovan 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale
République Tchèque	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3	Diovan 160 mg	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Danemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Danemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 80 mg	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Danemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 160 mg	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Danemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 320 mg	320 mg	comprimés pelliculés	orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>(Nom de fantaisie) nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Estonie	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Estonie	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Estonie	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Estonie	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	comprimés pelliculés	orale
Finlande	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Finlande	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Finlande	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Finlande	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	comprimés pelliculés	orale
France	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON France	Tareg 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale
France	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON France	Tareg 80 mg	80 mg	comprimés pelliculés	orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>(Nom de fantaisie) nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
France	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON France	Tareg 160 mg	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 80 mg	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 80 mg	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 160 mg	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 160 mg	160 mg	comprimés pelliculés	orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>(Nom de fantaisie) nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg	320 mg	comprimés pelliculés	orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 320 mg	320 mg	comprimés pelliculés	orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 320 mg	320 mg	comprimés pelliculés	orale
Grèce	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Grèce	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalзад 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Grèce	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 80 mg	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Grèce	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalзад 80 mg	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Grèce	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 160 mg	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Grèce	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis	Dalзад 160 mg	160 mg	comprimés pelliculés	orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>(Nom de fantaisie) nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	GR-144 51 Athens				
Grèce	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 320 mg	320 mg	comprimés pelliculés	orale
Grèce	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 320 mg	320 mg	comprimés pelliculés	orale
Grèce	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 80 mg	80 mg	gélules en gélatine dure	orale
Grèce	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 80 mg	80 mg	gélules en gélatine dure	orale
Grèce	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 160 mg	160 mg	gélules en gélatine dure	orale
Grèce	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 160 mg	160 mg	gélules en gélatine dure	orale
Hongrie	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>(Nom de fantaisie) nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Hongrie	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Hongrie	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 80 mg	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Hongrie	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 80 mg	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Hongrie	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 160 mg	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Hongrie	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 160 mg	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Hongrie	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 320 mg	320 mg	comprimés pelliculés	orale
Islande	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Islande	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 80 mg	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Islande	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 160 mg	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Islande	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 320 mg	320 mg	comprimés pelliculés	orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>(Nom de fantaisie) nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Irlande	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Diovan 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Irlande	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Diovan 80 mg	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Irlande	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Diovan 160 mg	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Irlande	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Diovan 320 mg	320 mg	comprimés pelliculés	orale
Italie	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Italie	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Italie	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Italie	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	80 mg	comprimés pelliculés	orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>(Nom de fantaisie) nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Italie	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Italie	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Italie	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	80 mg	gélules dures	orale
Italie	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	80 mg	gélules dures	orale
Italie	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	160 mg	gélules dures	orale
Italie	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	160 mg	gélules dures	orale
Lettonie	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Lettonie	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Lettonie	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Lettonie	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	comprimés pelliculés	orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>(Nom de fantaisie) nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Lituanie	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Lituanie	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Lituanie	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	comprimés pelliculés	orale
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg	320 mg	comprimés pelliculés	orale
Malte	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Diovan 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Malte	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Diovan 80 mg	80 mg	comprimés pelliculés	orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>(Nom de fantaisie) nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Malte	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Diovan 160 mg	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Malte	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Diovan 320 mg	320 mg	comprimés pelliculés	orale
Pays-Bas	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 40	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Pays-Bas	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6800 LZ Arnhem	Diovan 80	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Pays-Bas	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 160	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Pays-Bas	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 320	320 mg	comprimés pelliculés	orale
Norvège	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Norvège	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 80 mg	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Norvège	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 160 mg	160 mg	comprimés pelliculés	orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>(Nom de fantaisie) nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Norvège	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 320 mg	320 mg	comprimés pelliculés	orale
Pologne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Pologne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Pologne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Pologne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	320 mg	comprimés pelliculés	orale
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan g	160 mg	comprimés pelliculés	orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>(Nom de fantaisie) nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	320 mg	comprimés pelliculés	orale
Roumanie	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Roumanie	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Roumanie	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Slovaquie	Novartis s.r.o. Prague République Tchèque	Diovan 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Slovaquie	Novartis s.r.o. Prague République Tchèque	Diovan 80 mg	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Slovaquie	Novartis s.r.o. Prague République Tchèque	Diovan 160 mg	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Slovaquie	Novartis s.r.o. Prague République Tchèque	Diovan 320 mg	320 mg	comprimés pelliculés	orale
Slovaquie	Novartis s.r.o. Prague République Tchèque	Diovan 80 mg	80 mg	gélules en gélatine dure	orale
Slovaquie	Novartis s.r.o. Prague République Tchèque	Diovan 160 mg	160 mg	gélules en gélatine dure	orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>(Nom de fantaisie) nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Slovénie	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg filmsko obložene tablete	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Slovénie	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg filmsko obložene tablete	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Slovénie	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg filmsko obložene tablete	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Slovénie	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg filmsko obložene tablete	320 mg	comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan Cardio 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress Cardio 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten Cardio 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 80 mg	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 80 mg	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 80 mg	80 mg	comprimés pelliculés	orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>(Nom de fantaisie) nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 160 mg	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 160 mg	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 160 mg	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 320 mg	320 mg	comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 320 mg	320 mg	comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 320 mg	320 mg	comprimés pelliculés	orale
Suède	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Suède	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Suède	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	40 mg	comprimés pelliculés	orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>(Nom de fantaisie) nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Suède	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Suède	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Suède	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	80 mg	comprimés pelliculés	orale
Suède	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Suède	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Suède	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	160 mg	comprimés pelliculés	orale
Suède	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	320 mg	comprimés pelliculés	orale
Suède	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	320 mg	comprimés pelliculés	orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>(Nom de fantaisie) nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Suède	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	320 mg	comprimés pelliculés	orale
Suède	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	80 mg	gélules en gélatine dure	orale
Suède	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	160 mg	gélules en gélatine dure	orale
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Diovan 40 mg	40 mg	comprimés pelliculés	orale
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Diovan 320 mg	320 mg	comprimés pelliculés	orale
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Diovan 40 mg	40 mg	gélules en gélatine dure	orale
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Diovan 80 mg	80 mg	gélules en gélatine dure	orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>(Nom de fantaisie) nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Diovan 160 mg	160 mg	gélules en gélatine dure	orale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE, AINSI QUE DE LA NOTICE PRÉSENTÉS PAR L'EMA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE DIOVAN ET DES DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (VOIR ANNEXE I)

Diovan contient du valsartan, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) administré par voie orale. Diovan a été inclus dans la liste des produits pour l'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit (RCP), établie par le CMD(h), conformément à l'article 30, paragraphe 2 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée. En effet, le produit susmentionné ne possède pas le même RCP dans tous les États membres de l'UE, en Islande et en Norvège.

Évaluation critique

Un certain nombre de points divergents dans les informations du produit Diovan ont été évalués par le CHMP et une notice révisée a été adoptée. Les principaux points ayant fait l'objet de l'harmonisation étaient les suivants.

4.1 - Indications thérapeutiques

Concernant l'indication de traitement de l'hypertension, le CHMP a considéré que le valsartan est un traitement reconnu de l'hypertension et qu'il n'existe aucune différence significative entre les RCP de chaque pays. Le CHMP a également fait valoir que la dose de 320 milligrammes permet une réduction supplémentaire modeste mais significative sur le plan statistique de la tension artérielle systolique et diastolique en position assise par rapport à la dose de 160 mg, de même qu'une augmentation modeste du taux de contrôle de la tension artérielle. Le texte harmonisé proposé pour cette partie est acceptable pour la majorité des membres du CHMP au regard de cette indication. Par conséquent, la formulation suivante a été adoptée :

« Traitement de l'hypertension essentielle »

Concernant l'indication de traitement de l'infarctus du myocarde récent, le CHMP a noté que, dans certains États membres, cette indication est limitée aux patients intolérants aux inhibiteurs de l'ECA. Le CHMP a pris en compte l'étude VALIANT qui a démontré que le valsartan administré en monothérapie est au moins aussi efficace que le captopril administré en monothérapie en matière de réduction de la mortalité totale après un infarctus aigu du myocarde. Les résultats pour les critères d'évaluation secondaires prédéterminés confirment que le valsartan est aussi efficace que le captopril. Compte tenu du fait que le valsartan offre des résultats cliniques de même niveau que ceux du traitement standard actuel, un inhibiteur de l'ECA, le CHMP a adopté la formulation harmonisée suivante pour cette indication :

« Traitement des patients cliniquement stables présentant une insuffisance cardiaque symptomatique ou une insuffisance systolique ventriculaire gauche asymptomatique suite à un infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours) »

L'indication thérapeutique concernant l'insuffisance cardiaque est étayée par une vaste étude de morbidité à long terme (Valsartan Heart Failure Trial, Val-HeFT) où il s'est avéré que le valsartan diminuait le risque lié au premier événement morbide, ainsi que la mortalité et le nombre total d'hospitalisations dues à l'insuffisance cardiaque. Le valsartan a également eu des effets bénéfiques sur les signes et symptômes de l'insuffisance cardiaque. Cette indication a été approuvée dans tous les États membres et le CHMP a adopté la formulation suivante :

« Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique lorsqu'il est impossible d'administrer des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), ou en complément des inhibiteurs de l'ECA lorsqu'il est impossible d'utiliser des bêtabloquants »

4.2 - Posologie

Le premier point divergent porte sur l'emploi de l'association valsartan + inhibiteur de l'ECA + bêtabloquant dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

La posologie du valsartan dans le traitement de l'insuffisance cardiaque est dérivée de l'étude Val-HeFT. En outre, l'étude VALIANT a démontré que la mortalité n'augmentait pas chez les patients recevant cette trithérapie. Par conséquent, dans les cas où cette trithérapie pourrait être administrée, le texte du RCP a été modifié afin de préciser que ce traitement devait s'accompagner de « précautions » (en remplacement de la mention indiquant que ce traitement n'était « pas recommandé »).

Le CHMP a estimé qu'il existait à ce jour peu de raisons justifiant l'administration de cette trithérapie. D'après le CHMP, la formulation « pas recommandé » doit demeurer en vigueur jusqu'à ce que de nouvelles données plus solides concernant le rapport bénéfice/risque justifient l'administration de la trithérapie. Par conséquent, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit se pencher sur le manque de données prouvant qu'il existe un bénéfice clinique (supplémentaire) et sur l'augmentation du nombre d'événements indésirables. En conclusion, le CHMP adopte le texte révisé :

« La dose initiale recommandée de Diovan est de 40 mg deux fois par jour. L'augmentation de la dose à 80 mg et 160 mg deux fois par jour doit avoir lieu à deux semaines d'intervalle au moins, selon la tolérance du patient. Il convient d'envisager de réduire la dose de diurétiques administrés concomitamment. La dose quotidienne maximale administrée lors d'essais cliniques était de 320 mg en plusieurs prises.

Le valsartan peut être administré en association avec d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque. Toutefois, la trithérapie associant un inhibiteur de l'ECA, un bêtabloquant et le valsartan n'est pas recommandée (voir sections 4.4 et 5.1). L'évaluation des patients souffrant d'insuffisance cardiaque doit toujours inclure un bilan de la fonction rénale. ».

Compte tenu des commentaires du CHMP et des rapporteurs, et en l'absence de nouvelles données concernant la trithérapie incluant le valsartan, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a proposé de modifier, comme demandé, la formulation « la trithérapie associant un inhibiteur de l'ECA, un bêtabloquant et le valsartan n'est pas recommandée » pour l'indication d'insuffisance cardiaque chronique, dans les sections correspondantes du RCP (sections 4.2 et 4.4). La formulation proposée par le CHMP a été acceptée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Cette question a été réglée.

Dans la section 4.2 du RCP, il existe également des différences d'un État membre à l'autre concernant la dose recommandée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et hépatique.

Concernant l'insuffisance rénale, l'administration de 80 mg de valsartan (dose initiale), sans ajustement de la dose, chez des patients dont la fonction rénale est altérée (clairance de la créatinine supérieure à 10 ml/min.) est justifiée par les données d'efficacité et d'innocuité provenant de l'étude 27, ainsi que par les données pharmacocinétiques de l'étude 12. Dans l'étude 27, la cinétique du valsartan a également été étudiée chez les patients hypertendus souffrant d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine : 16-116 ml/min.). Le CHMP a estimé que l'élimination du valsartan était similaire chez les patients stables souffrant d'insuffisance rénale et chez les volontaires sains, et a donc adopté la formulation suivante : *« Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients présentant une clairance de la créatinine supérieure à 10 ml/min. ».*

Concernant l'insuffisance hépatique, le CHMP a noté que la majeure partie du valsartan est éliminée, essentiellement sous une forme inchangée, dans la bile, via la clairance hépatique. Le valsartan ne subit pas de biotransformation majeure et 70 % de la dose disponible est excrétée. Le risque de voir la fonction hépatique *per se* affecter la cinétique du valsartan est donc limité, sauf dans les cas d'obstruction biliaire ou de maladie cholestatique (définie comme une concentration en phosphatase alcaline plus de deux fois supérieure à la limite supérieure de la normale). Dans l'étude 46, l'exposition au valsartan a été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. L'exposition au valsartan n'est pas corrélée au degré d'insuffisance hépatique, même si la présence d'une pathologie hépatique tend à

augmenter l'aire sous la courbe du valsartan plasmatique. Compte tenu de la faible augmentation constatée de l'aire sous la courbe et de l'indice thérapeutique élevé du valsartan, aucun ajustement de la dose initiale n'est jugé nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (sans cholestase). D'après une étude pharmacocinétique, la dose de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg chez ces patients et doit être administrée avec précaution. Le valsartan ne doit pas être administré aux patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, de cirrhose ou d'obstruction biliaire. La formulation proposée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans le RCP a été jugée acceptable par le CHMP et la formulation suivante a donc été adoptée : « *Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée, sans cholestase, la dose de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg (voir section 4.4).* ».

4.3 - Contre-indications

Un point de divergence est apparu concernant l'utilisation contre-indiquée de Diovan chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Après évaluation des données disponibles, le CHMP a estimé que l'administration de 80 mg de valsartan (dose initiale), sans ajustement de la dose, chez les patients dont la fonction rénale est altérée (clairance de la créatinine supérieure à 10 ml/min.) est justifiée par les données d'efficacité et d'innocuité provenant de différentes études. L'innocuité et la tolérance du valsartan chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min.) n'ont été évaluées au cours d'aucune étude clinique. Cependant, il est impossible de prévoir les éventuels problèmes d'innocuité car le valsartan ne présente pas de problèmes d'innocuité spécifiques associés à l'insuffisance rénale en général.

Le CHMP a jugé acceptable de supprimer cette contre-indication car la principale voie d'élimination du valsartan est la voie biliaire, la clairance rénale ne représentant que moins de 30 % de la clairance plasmatique. Sur la base de ces données, la tolérance est probablement similaire dans ces deux groupes.

Le CHMP a également considéré que, compte tenu du fait que Diovan est éliminé par la voie biliaire, il doit être contre-indiqué chez les patients présentant des pathologies hépatiques sévères et « ne doit pas être administré aux patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, de cirrhose ou d'obstruction biliaire ». Au sujet de la contre-indication de Diovan pendant la grossesse ou l'allaitement, le CHMP, conformément aux recommandations des experts en pharmacovigilance, estime que la contre-indication doit être supprimée et que la mention suivante doit figurer dans la section relative à la grossesse et à l'allaitement : « *En l'absence d'informations concernant l'utilisation du valsartan pendant l'allaitement, Diovan (valsartan) n'est pas recommandé et il est préférable de recourir à d'autres traitements aux profils d'innocuité bien établis, notamment en cas d'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré.* ».

4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Le CHMP a étudié les précautions liées à l'utilisation concomitante d'autres médicaments contenant du potassium ou élevant le taux de potassium sanguin, et a adopté la formulation suivante : « *S'il s'avère nécessaire d'administrer un médicament susceptible d'influer sur le taux de potassium en association avec le valsartan, il est recommandé de mettre en place une surveillance du taux de potassium plasmatique.* ».

Le CHMP a par ailleurs estimé nécessaire d'ajouter une recommandation spéciale pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique et/ou de cholestase car le valsartan est éliminé en majeure partie dans la bile via la clairance hépatique, essentiellement sous une forme inchangée. Compte tenu de l'indice thérapeutique élevé du valsartan, aucun ajustement de la dose initiale n'est jugé nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (sans cholestase). D'après une étude de pharmacocinétique, la dose de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg chez ces patients et doit être administrée avec précaution.

Le CHMP a accepté la formulation proposée pour les précautions concernant la posologie de Diovan, considérant qu'aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients présentant une clairance de la créatinine supérieure à 10 ml/min. et que, chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée, sans cholestase, la dose de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg (voir section 4.4).

Les sections 4.5, 5.1 et 5.2 ont été mises à jour pour inclure les mentions relatives à l'innocuité du médicament.

La phrase suivante a été ajoutée à la section 5.2 : « *Diovan n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.* » En l'absence de données disponibles chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min. et chez les patients dialysés, le valsartan doit être administré avec précaution chez ces patients.

4.8 - Effets indésirables

La principale discussion concernant cette section portait sur la présentation des effets indésirables dans le RCP. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a créé un tableau répertoriant tous les effets indésirables pertinents pour les trois indications : hypertension, traitement post-infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque chronique. Cependant, le CHMP a demandé de regrouper toutes les indications dans un tableau, conformément aux recommandations régissant les RCP. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a proposé d'ajouter des notes de bas de page spécifiques à chaque indication mais le CHMP a estimé que l'abus de notes de bas de page avait peu d'intérêt pour le prescripteur et les effets indésirables ont donc été déplacés dans les catégories de fréquence correspondantes (voir RCP et notice joints).

MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE

Considérant que :

- la saisine était destinée à l'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice,
- les résumés des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont été évalués en s'appuyant sur la documentation fournie et sur la discussion scientifique au sein du Comité,

le CHMP a recommandé la modification de l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont définis à l'Annexe III pour Diovan et les dénominations associées (voir Annexe I).

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, ETIQUETAGE ET NOTICE

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Diovan et noms associés (voir Annexe I) 40 mg, comprimés pelliculés
Diovan et noms associés (voir Annexe I) 40 mg, gélules en gélatine dure
Diovan et noms associés (voir Annexe I) 80 mg, comprimés pelliculés
Diovan et noms associés (voir Annexe I) 80 mg, gélules en gélatine dure
Diovan et noms associés (voir Annexe I) 160 mg, comprimés pelliculés
Diovan et noms associés (voir Annexe I) 160 mg, gélules en gélatine dure
Diovan et noms associés (voir Annexe I) 320 mg, comprimés pelliculés
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient 40 mg de valsartan
Une gélule contient 40 mg de valsartan
Un comprimé pelliculé contient 80 mg de valsartan
Une gélule contient 80 mg de valsartan
Un comprimé pelliculé contient 160 mg de valsartan
Une gélule contient 160 mg de valsartan
Un comprimé pelliculé contient 320 mg de valsartan

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
[A compléter au niveau national]

3. FORME PHARMACEUTIQUE

[A compléter au niveau national]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Post-infarctus du myocarde récent

Traitement des patients cliniquement stables présentant une insuffisance cardiaque symptomatique ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours) (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Insuffisance cardiaque

Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique lorsque les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ne peuvent pas être utilisés ou en association aux IEC lorsque les bêtabloquants ne peuvent pas être utilisés (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Hypertension

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Post-infarctus du myocarde récent

Traitement des patients cliniquement stables présentant une insuffisance cardiaque symptomatique ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours) (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Insuffisance cardiaque

Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique lorsque les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ne peuvent pas être utilisés ou en association aux IEC lorsque les bêtabloquants ne peuvent pas être utilisés (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Hypertension

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Post-infarctus du myocarde récent

Chez les patients cliniquement stables, le traitement peut être débuté dès la douzième heure après un infarctus du myocarde. La posologie initiale est de 20 mg deux fois par jour. Le traitement par valsartan sera ensuite augmenté à 40 mg, 80 mg puis 160 mg deux fois par jour au cours des semaines suivantes. La dose initiale est fournie par le comprimé sécable à 40 mg.

La dose maximale cible est de 160 mg deux fois par jour. En règle générale, il est recommandé que les patients atteignent une dose de 80 mg deux fois par jour dans les deux semaines qui suivent le début du traitement, et que la dose maximale cible de 160 mg deux fois par jour, soit atteinte dans un délai de trois mois, en fonction de la tolérance du patient. En cas de survenue d'un épisode d'hypotension artérielle symptomatique ou de dysfonctionnement rénal, une diminution de la posologie sera envisagée.

Le valsartan peut être utilisé avec d'autres traitements du post-infarctus du myocarde, par exemple les agents thrombolytiques, l'acide acétylsalicylique, les bêtabloquants, les statines et les diurétiques.

L'association avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) n'est pas recommandée (voir rubriques 4.1 et 5.1).

L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale.

Insuffisance cardiaque

La posologie initiale recommandée de Diovan est de 40 mg deux fois par jour. La dose sera augmentée à 80 mg puis 160 mg deux fois par jour, par paliers d'au moins deux semaines, en fonction de la tolérance du patient. Une réduction de la dose de diurétiques administrés simultanément doit être envisagée. La posologie quotidienne maximale administrée au cours des essais cliniques est de 320 mg en doses fractionnées.

Le valsartan peut être utilisé avec d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque. Toutefois, la triple association d'un IEC, d'un bêtabloquant et de valsartan est déconseillée (voir rubriques 4.4 et 5.1).

L'évaluation des patients ayant une insuffisance cardiaque doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale.

Hypertension

La posologie initiale recommandée de Diovan est de 80 mg une fois par jour. L'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines, mais l'effet maximal est atteint en 4 semaines. Chez certains patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée, il est possible d'augmenter la posologie à 160 mg jusqu'à un maximum de 320 mg.

Diovan peut également être administré avec d'autres antihypertenseurs. L'association d'un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide diminuera encore davantage la pression artérielle chez ces patients.

Post-infarctus du myocarde récent

Chez les patients cliniquement stables, le traitement peut être débuté dès la douzième heure après un infarctus du myocarde. La posologie initiale est de 20 mg deux fois par jour. Le traitement par valsartan sera ensuite augmenté à 40 mg, 80 mg puis 160 mg deux fois par jour au cours des semaines suivantes. La dose initiale est fournie par le comprimé sécable à 40 mg.

La dose maximale cible est de 160 mg deux fois par jour. En règle générale, il est recommandé que les patients atteignent une dose de 80 mg deux fois par jour dans les deux semaines qui suivent le début du traitement, et que la dose maximale cible de 160 mg deux fois par jour, soit atteinte dans un délai de trois

mois, en fonction de la tolérance du patient. En cas de survenue d'un épisode d'hypotension artérielle symptomatique ou de dysfonctionnement rénal, une diminution de la posologie sera envisagée.

Le valsartan peut être utilisé avec d'autres traitements du post-infarctus du myocarde, par exemple les agents thrombolytiques, l'acide acétylsalicylique, les bêtabloquants, les statines et les diurétiques.

L'association avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) n'est pas recommandée (voir rubriques 4.1 et 5.1).

L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale.

Insuffisance cardiaque

La posologie initiale recommandée de Diovan est de 40 mg deux fois par jour. La dose sera augmentée à 80 mg puis 160 mg deux fois par jour, par paliers d'au moins deux semaines, en fonction de la tolérance du patient. Une réduction de la dose de diurétiques administrés simultanément doit être envisagée. La posologie quotidienne maximale administrée au cours des essais cliniques est de 320 mg en doses fractionnées.

Le valsartan peut être utilisé avec d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque. Toutefois, la triple association d'un IEC, d'un bêtabloquant et de valsartan est déconseillée (voir rubriques 4.4 et 5.1).

L'évaluation des patients ayant une insuffisance cardiaque doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale.

Hypertension.

La posologie initiale recommandée de Diovan est de 80 mg une fois par jour. L'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines, mais l'effet maximal est atteint en 4 semaines. Chez certains patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée, il est possible d'augmenter la posologie à 160 mg jusqu'à un maximum de 320 mg.

Diovan peut également être administré avec d'autres antihypertenseurs. L'association d'un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide diminuera encore davantage la pression artérielle chez ces patients.

Mode d'administration

Diovan peut être pris en dehors des repas et doit être administré avec de l'eau.

Informations supplémentaires concernant les populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est > 10 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

La posologie ne doit pas dépasser 80 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase. Diovan est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et les patients atteints de cholestase (voir rubrique 4.3, 4.4 et 5.2).

Patients pédiatriques

Diovan n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase.
- Deuxième et troisième trimestres de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hyperkaliémie

L'administration concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres agents pouvant augmenter les taux de potassium (héparine, etc.) est déconseillée. Un contrôle du potassium doit être mis en œuvre le cas échéant.

Déplétion sodée et/ou volumique

Dans de rares cas, une hypotension artérielle symptomatique peut survenir après l'instauration du traitement par Diovan chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou volumique sévère (par ex. chez les patients recevant des doses élevées de diurétiques). Un déficit sodé et/ou volumique doit être corrigé avant le début d'un traitement par Diovan, en réduisant par exemple la dose de diurétiques.

Sténose de l'artère rénale

L'innocuité de Diovan n'a pas été établie chez les patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère rénale sur rein unique.

L'administration à court terme de Diovan à douze patients présentant une hypertension rénovasculaire secondaire à une sténose unilatérale de l'artère rénale n'a pas entraîné de modification significative de l'hémodynamique rénale, de la créatinine sérique ou de l'urée plasmatique. Cependant, d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine sont susceptibles de provoquer une augmentation de l'urée sanguine et la créatinine sérique chez les patients présentant une sténose unilatérale de l'artère rénale. Un suivi de la fonction rénale est donc recommandé chez les patients traités par valsartan.

Transplantation rénale

Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de Diovan chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne doivent pas être traités par Diovan car leur système rénine-angiotensine n'est pas activé.

Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme avec tous les autres vasodilatateurs, des précautions particulières devront être prises chez les patients présentant une sténose aortique ou mitrale ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHO).

Altération de la fonction rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est > 10 ml/min. Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de Diovan chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 10 ml/min et chez les patients dialysés. Le valsartan doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Diovan doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Grossesse

Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (AIIRA) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII soit considéré comme essentiel, il est recommandé de remplacer le traitement chez les patientes qui envisagent une grossesse par un antihypertenseur ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Post-infarctus du myocarde récent

L'association de captopril et de valsartan n'a pas montré de bénéfice clinique supplémentaire, mais a, au contraire, augmenté le risque d'événement indésirable par rapport au traitement par chacun de ces traitements individuellement (voir rubriques 4.2 et 5.1). Par conséquent, l'association de valsartan et d'un IEC est déconseillée.

La prudence est de rigueur lors de l'instauration du traitement chez les patients en post-infarctus du myocarde. L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale (voir rubrique 4.2).

L'utilisation de Diovan chez des patients après un infarctus du myocarde entraîne fréquemment une certaine diminution de la pression artérielle. Cependant, un arrêt du traitement par Diovan en raison d'une hypotension artérielle symptomatique persistante n'est généralement pas nécessaire lorsque les consignes posologiques sont suivies (voir rubrique 4.2).

Insuffisance cardiaque

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, la triple association d'un IEC, d'un bêtabloquant et de Diovan n'a pas montré de bénéfice clinique (voir rubrique 5.1). Cette association semble augmenter le risque d'événement indésirable. Elle est donc déconseillée.

La prudence est de rigueur lors de l'instauration du traitement chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. L'évaluation des patients ayant une insuffisance cardiaque doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale (voir rubrique 4.2).

L'utilisation de Diovan chez des patients ayant une insuffisance cardiaque entraîne fréquemment une certaine diminution de la pression artérielle. Cependant, un arrêt du traitement en raison d'une hypotension artérielle symptomatique persistante n'est généralement pas nécessaire lorsque les consignes posologiques sont suivies (voir rubrique 4.2).

Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensine (ex. patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère), le traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine a été associé à une oligurie et/ou une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Le valsartan étant un antagoniste de l'angiotensine II, on ne peut pas exclure que l'utilisation de Diovan soit associée à une altération de la fonction rénale.

Post-infarctus du myocarde récent

L'association de captopril et de valsartan n'a pas montré de bénéfice clinique supplémentaire, mais a, au contraire, augmenté le risque d'événement indésirable par rapport au traitement par chacun de ces traitements individuellement (voir rubriques 4.2 et 5.1). Par conséquent, l'association de valsartan et d'un IEC est déconseillée.

La prudence est de rigueur lors de l'instauration du traitement chez les patients en post-infarctus du myocarde. L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale (voir rubrique 4.2).

L'utilisation de Diovan chez des patients après un infarctus du myocarde entraîne fréquemment une certaine diminution de la pression artérielle. Cependant, un arrêt du traitement par Diovan en raison d'une hypotension artérielle symptomatique persistante n'est généralement pas nécessaire lorsque les consignes posologiques sont suivies (voir rubrique 4.2).

Insuffisance cardiaque

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, la triple association d'un IEC, d'un bêtabloquant et de Diovan n'a pas montré de bénéfice clinique (voir rubrique 5.1). Cette association semble augmenter le risque d'événement indésirable. Elle est donc déconseillée.

La prudence est de rigueur lors de l'instauration du traitement chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. L'évaluation des patients ayant une insuffisance cardiaque doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale (voir rubrique 4.2).

L'utilisation de Diovan chez des patients ayant une insuffisance cardiaque entraîne fréquemment une certaine diminution de la pression artérielle. Cependant, un arrêt du traitement en raison d'une hypotension artérielle symptomatique persistante n'est généralement pas nécessaire lorsque les consignes posologiques sont suivies (voir rubrique 4.2).

Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensine (ex. patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère), le traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine a été associé à une oligurie et/ou une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Le valsartan étant un antagoniste de l'angiotensine II, on ne peut pas exclure que l'utilisation de Diovan soit associée à une altération de la fonction rénale.

Autres pathologies avec stimulation du système rénine-angiotensine

Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensine (ex. patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère), le traitement par un IEC a été associé à une oligurie et/ou une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Le valsartan étant un antagoniste de l'angiotensine II, on ne peut pas exclure que l'utilisation de Diovan soit associée à une altération de la fonction rénale.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Association déconseillée

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été rapportées lors de l'administration concomitante d'IEC. En raison de l'absence d'expérience sur l'administration concomitante de valsartan et de lithium, cette association est déconseillée. Si cette association est nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée.

Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts du sel contenant du potassium et autres substances pouvant augmenter les taux de potassium

Une surveillance des concentrations plasmatiques de potassium est recommandée en cas d'association jugée nécessaire de valsartan avec un médicament agissant sur les taux de potassium.

Précaution d'emploi en cas d'utilisation concomitante

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'acide acétylsalicylique à plus de 3 g/jour) et les AINS non sélectifs

Une atténuation de l'effet antihypertenseur peut survenir en cas d'administration concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS, cette association peut conduire à une augmentation du risque d'altération/aggravation de la fonction rénale et d'augmentation du potassium sérique. Par conséquent, il convient de surveiller la fonction rénale en début de traitement et de maintenir un état d'hydratation approprié du patient.

Autres

Dans les études d'interaction médicamenteuse avec valsartan, aucune interaction cliniquement significative n'a été observée avec le valsartan ou l'une des substances suivantes : cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'ARAI est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4).
L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4)

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques

disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1er trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition à partir du 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de Diovan au cours de l'allaitement, Diovan est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, en raison du risque occasionnel de sensation d'étourdissements et de fatigue.

4.8 Effets indésirables

Au cours des études cliniques contrôlées chez des patients hypertendus, la fréquence globale des événements indésirables (EI) a été comparable entre les groupes traités par le valsartan et ceux traités par le placebo et compatible avec la pharmacologie du valsartan. La fréquence des EI n'a pas semblé être liée à la dose ou à la durée du traitement et n'a également montré aucune association avec le sexe, l'âge ou la race.

Le tableau ci-dessous regroupe, par classe de système organe, les EI rapportés au cours des études cliniques, ceux observés depuis la mise sur le marché ainsi que les résultats biologiques.

Les événements indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), y compris des rapports isolés. Dans chaque groupe de fréquence, les événements indésirables ont été classés par ordre décroissant de gravité.

Aucune fréquence ne peut être appliquée aux EI rapportés après la mise sur le marché ni aux résultats biologiques. Ils sont donc rapportés avec la mention « fréquence inconnue ».

▪ Hypertension

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence inconnue	Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, neutropénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence inconnue	Hypersensibilité y compris maladie du sérum
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence inconnue	Augmentation du potassium sérique
Affection de l'oreille et du labyrinthe	

Peu fréquent	Vertige
Affections vasculaires	
Fréquence inconnue	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Douleurs abdominales
Troubles hépato-biliaires	
Fréquence inconnue	Elévation des valeurs de la fonction hépatique, y compris augmentation de la bilirubine sérique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence inconnue	Angioedème, éruption cutanée, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence inconnue	Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence inconnue	Insuffisance et atteinte rénales, Elévation de la créatinine sérique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fatigue

Le profil de la sécurité d'emploi observé lors des études cliniques contrôlées chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde et/ou présentant une insuffisance cardiaque, diffère du profil de tolérance global observé chez les patients hypertendus. Ceci peut être lié à la maladie sous-jacente des patients. Le tableau ci-dessous énumère les EI qui se sont manifestés chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde et/ou présentant une insuffisance cardiaque :

- **Post-infarctus du myocarde et/ou insuffisance cardiaque**

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence inconnue	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence inconnue	Hypersensibilité y compris maladie sérique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hyperkaliémie
Fréquence inconnue	Augmentation du potassium sérique
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensation vertigineuse, Sensation vertigineuse orthostatique
Peu fréquent	Syncope, Céphalée
Affection de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension, Hypotension orthostatique
Fréquence inconnue	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	

Peu fréquent	Nausée, Diarrhée
Troubles hépato-biliaires	
Fréquence inconnue	Elévations des valeurs de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Angioedème
Fréquence inconnue	Eruption cutanée, Prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence inconnue	Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Atteinte et insuffisance rénales
Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë, Elévation de la créatinine sérique
Fréquence inconnue	Augmentation de l'urée plasmatique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie, Fatigue

4.9 Surdosage

Symptômes

Le surdosage avec valsartan peut se manifester par une hypotension importante pouvant aller jusqu'à une diminution du niveau de conscience, un collapsus cardio-vasculaire et/ou un état de choc.

Traitement

Les mesures thérapeutiques dépendent du moment de l'ingestion et du type et de la sévérité des symptômes ; la stabilisation de l'état circulatoire est d'importance primordiale.

En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position couchée et une correction de la volémie doit être entreprise.

Il est peu probable que le valsartan puisse être éliminé par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Antagonistes de l'angiotensine II, non associés, code ATC : C09CA03

Le valsartan, en administration orale, est un antagoniste puissant et spécifique du récepteur de l'angiotensine II. Il inhibe de manière sélective le récepteur AT₁, responsable des effets connus de l'angiotensine II. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'angiotensine II secondaire au blocage du récepteur AT₁ pourrait stimuler le récepteur AT₂ libre, ce qui semble compenser l'effet du récepteur AT₁. Aucune activité agoniste partielle sur le récepteur AT₁ n'a été mise en évidence pour le valsartan dont l'affinité pour le récepteur AT₁ est beaucoup plus forte (environ 20 000 fois) que pour le récepteur AT₂. Le valsartan ne se lie à aucun autre récepteur hormonal et ne bloque aucun canal ionique dont l'importance pour la régulation cardiovasculaire soit connue.

Le valsartan n'a pas d'action inhibitrice sur l'ECA (également appelée kinase II) qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II et qui dégrade la bradykinine. Les antagonistes de l'angiotensine II ne devraient pas provoquer de toux, dans la mesure où ils n'agissent pas sur l'enzyme de conversion et ne potentialisent pas l'action de la bradykinine ou de la substance P. Les études cliniques comparant le valsartan et un IEC ont montré que l'incidence d'une toux sèche était significativement plus faible ($p < 0,05$) sous valsartan que sous IEC (2,6 % contre 7,9 % respectivement). Au cours d'une étude clinique incluant des patients ayant des antécédents de toux sèche sous IEC, cette toux est apparue chez 19,5 % des sujets sous valsartan et chez 19,0 % de ceux sous diurétique thiazidique contre 68,5 % de ceux sous IEC ($p < 0,05$).

Post-infarctus du myocarde récent

L'étude VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) était une étude internationale, contrôlée, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 14 703 patients présentant un infarctus aigu du myocarde, et des signes cliniques ou radiologiques d'insuffisance cardiaque congestive et/ou de signes de dysfonction systolique ventriculaire gauche (se manifestant par une fraction d'éjection ≤ 40 % à la ventriculographie isotopique ou ≤ 35 % à l'échocardiographie ou à l'angiographie ventriculaire de contraste). Les patients étaient randomisés entre 12 heures et 10 jours après l'apparition des symptômes d'infarctus du myocarde pour recevoir du valsartan, du captopril ou une association de valsartan et de captopril. La durée moyenne du traitement a été de deux ans. Le critère principal d'évaluation était le délai avant mortalité, toutes causes confondues.

Le valsartan a été aussi efficace que le captopril sur la réduction de la « mortalité toutes causes confondues » après infarctus du myocarde. Le pourcentage de « mortalité toutes causes confondues » a été semblable dans l'ensemble des groupes de traitement : valsartan (19,9%), captopril (19,5%), et valsartan + captopril (19,3%). L'association de valsartan et de captopril n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire par rapport au captopril administré seul. Il n'y a pas eu de différence entre le valsartan et le captopril sur la « mortalité toutes causes confondues » sur la base de l'âge, du sexe, de l'appartenance ethnique, des traitements initiaux ou de la pathologie sous-jacente. Le valsartan a également été efficace sur l'allongement du délai avant mortalité cardiovasculaire, la réduction de la mortalité cardiovasculaire, le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, la récurrence d'infarctus du myocarde, l'arrêt cardiaque ressuscité et l'accident vasculaire cérébral non fatal (critère d'évaluation composite secondaire).

Le profil de tolérance du valsartan correspondait à l'évolution clinique des patients traités dans un contexte de post-infarctus du myocarde. En ce qui concerne la fonction rénale, un doublement de la créatinine sérique a été observé chez 4,2 % des patients traités par valsartan, chez 4,8 % de ceux traités par l'association valsartan + captopril et chez 3,4 % de ceux traités par captopril. On a rapporté des arrêts de traitements en raison de différents types de dysfonctionnement rénal chez 1,1 % des patients traités par valsartan, 1,3 % de ceux traités par valsartan + captopril et 0,8 % de ceux traités par captopril.

L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit comporter une exploration de leur fonction rénale.

Il n'y a pas eu de différence sur la mortalité toutes causes confondues ou sur la mortalité ou la morbidité cardiovasculaires lorsque des bêtabloquants ont été administrés concomitamment à l'association valsartan-captopril, au valsartan seul ou au captopril seul. Quel que soit le traitement, la mortalité a été inférieure dans le groupe de patients traités par un bêtabloquant, ce qui suggère que le bénéfice connu des bêtabloquants dans cette population s'est maintenu pendant cette étude.

Insuffisance cardiaque

L'étude Val-HeFT était une étude clinique multicentrique, randomisée, contrôlée, comparant l'effet du valsartan par rapport à un placebo sur la morbidité et la mortalité chez 5 010 patients souffrant d'insuffisance cardiaque de classe II (62 %), III (36 %) ou IV (2 %) selon la classification NYHA, recevant les traitements standards et présentant une FEVG < 40 % et un diamètre télédiastolique ventriculaire gauche (DTDVG) $> 2,9$ cm/m². Les traitements à l'inclusion comportaient des IEC (93 %), des diurétiques (86 %), de la digoxine (67 %) et des bêtabloquants (36%). La durée moyenne du suivi a été de près de deux ans. La dose moyenne quotidienne de Diovan dans l'étude Val-HeFT a été de 254 mg. L'étude comportait deux critères principaux d'évaluation : la mortalité toutes causes confondues (délai jusqu'au décès) et le critère composite mortalité et morbidité liée à l'insuffisance cardiaque (délai avant le premier événement morbide). Ce dernier critère a été défini comme suit : décès, mort subite ressuscitée, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou administration d'agents inotropiques ou vasodilatateurs pendant quatre heures ou plus, sans hospitalisation.

Le critère « mortalité toutes causes confondues » a été similaire ($p = \text{NS}$) dans les groupes valsartan (19,7 %) et placebo (19,4 %). Le bénéfice primaire a été une réduction de 27,5 % (IC à 95 % CI : 17 % à 37 %) du risque de première hospitalisation pour insuffisance cardiaque (13,9 % contre 18,5 %). Les résultats semblant favoriser le placebo (critère composite mortalité et morbidité de 21,9 % sous placebo contre 25,4 % sous valsartan) ont été observés chez les patients recevant la triple association IEC, bêtabloquant et valsartan.

Les bénéfices sur la morbidité ont été les plus importants dans un sous-groupe de patients (n = 366) ne recevant pas d'IEC. Dans ce sous-groupe de patients, on a observé une réduction significative de 33 % (IC à 95 % : -6 % à 58 %) de la mortalité toutes causes confondues sous valsartan par rapport au placebo (17,3 % valsartan contre 27,1 % placebo) ainsi qu'une réduction significative de 44 % du critère composite de risque de mortalité et de morbidité (24,9 % valsartan contre 42,5 % placebo).

Chez les patients recevant un IEC sans bêtabloquant, la mortalité toutes causes confondues a été similaire ($p = \text{NS}$) dans les groupes valsartan (21,8 %) et placebo (22,5 %). Le critère composite de risque de mortalité et de morbidité a été significativement réduit de 18,3 % (IC à 95 % : 8 % à 28 %) sous valsartan par rapport au placebo (31,0 % contre 36,3 %).

Dans la population globale de l'étude Val-HeFT, les patients traités par valsartan ont eu une amélioration significative, par rapport au placebo, de la classe fonctionnelle *NYHA*, ainsi que des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, y compris la dyspnée, la fatigue, l'œdème et les râles. Les patients traités par valsartan avaient une meilleure qualité de vie que ceux traités par le placebo ainsi que l'attestait la différence entre les scores obtenus au questionnaire de qualité de vie *Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life* à l'entrée et à la sortie de l'étude. Par rapport aux patients sous placebo, une augmentation significative de la fraction d'éjection et une diminution significative du DTDVG entre l'inclusion et la fin de l'étude, ont été observées chez les patients sous valsartan.

Hypertension

L'administration de Diovan à des patients hypertendus diminue la pression artérielle sans toutefois influencer la fréquence cardiaque.

Chez la plupart des patients, l'effet antihypertenseur se manifeste dans les 2 heures après administration d'une dose orale unique, la réduction maximale de la pression artérielle étant obtenue dans les 4 à 6 heures. L'effet antihypertenseur persiste pendant 24 heures suivant la prise. Lors de l'administration répétée, l'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines, et l'effet maximum est atteint en 4 semaines et se maintient lors du traitement à long terme. L'association de valsartan et d'hydrochlorothiazide permet d'obtenir une réduction supplémentaire significative de la pression artérielle.

L'interruption subite du traitement avec Diovan n'a pas été associée à un rebond de l'hypertension ou à d'autres événements cliniques indésirables.

Il a été montré que le valsartan diminuait l'excrétion urinaire d'albumine chez les patients hypertendus diabétiques de type 2 ayant une microalbuminurie. L'étude MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) évaluait la diminution de l'excrétion urinaire d'albumine (EUA) sous un traitement par valsartan (80 à 160 mg une fois par jour) en comparaison à l'amlodipine (5 à 10 mg une fois par jour), chez 332 patients diabétiques de type 2 (âge moyen : 58 ans ; 265 hommes) présentant une microalbuminurie (valsartan : 58 µg/min; amlodipine : 55,4 µg/min), hypertendus ou non, avec une fonction rénale préservée (créatininémie < 120 µmol/l). A 24 semaines, l'EUA était abaissée ($p < 0,001$) de 42 % (-24,2 µg/min; IC 95 % : -40,4 à -19,1) pour le valsartan et d'environ 3 % (-1,7 µg/min; IC 95 % : -5,6 à 14,9) pour l'amlodipine en dépit d'une baisse de pression artérielle similaire dans les deux groupes.

L'étude DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) a examiné plus en détail l'efficacité du valsartan sur la réduction de l'EUA chez 391 patients hypertendus (PA = 150/88 mmHg) diabétiques de type 2, albuminuriques (moyenne = 102 µg/min; 20-700 µg/min) et dont la fonction rénale était préservée (créatininémie moyenne = 80 µmol/l). Les patients ont été randomisés pour recevoir l'une des 3 doses de valsartan (160, 320 ou 640 mg une fois par jour) et ont été traités pendant 30 semaines. L'objectif de cette étude était de déterminer la dose optimale de valsartan afin de réduire l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2. A 30 semaines, le pourcentage de variation de l'EUA était significativement réduit de 36 % par rapport à l'inclusion sous valsartan 160 mg (IC à 95 % : 22 à 47 %), et de 44 % sous valsartan 320 mg (IC à 95 % : 31 à 54 %). Il a été conclu que 160 à 320 mg de valsartan entraînaient des réductions cliniquement pertinentes de l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2.

Post-infarctus du myocarde récent

L'étude VALsartan In Acute myocardial INfarcTion (VALIANT) était une étude internationale, contrôlée, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 14 703 patients présentant un infarctus aigu du

myocarde, et des signes cliniques ou radiologiques d'insuffisance cardiaque congestive et/ou de signes de dysfonction systolique ventriculaire gauche (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). Les patients étaient randomisés entre 12 heures et 10 jours après l'apparition des symptômes d'infarctus du myocarde pour recevoir du valsartan, du captopril ou une association de valsartan et de captopril. La durée moyenne du traitement a été de deux ans. Le critère principal d'évaluation était le délai avant mortalité, toutes causes confondues.

Le valsartan a été aussi efficace que le captopril sur la réduction de la « mortalité toutes causes confondues » après infarctus du myocarde. Le pourcentage de « mortalité toutes causes confondues » a été semblable dans l'ensemble des groupes de traitement : valsartan (19,9%), captopril (19,5%), et valsartan + captopril (19,3%). L'association de valsartan et de captopril n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire par rapport au captopril administré seul. Il n'y a pas eu de différence entre le valsartan et le captopril sur la « mortalité toutes causes confondues » sur la base de l'âge, du sexe, de l'appartenance ethnique, des traitements initiaux ou de la pathologie sous-jacente. Le valsartan a également été efficace sur l'allongement du délai avant mortalité cardiovasculaire, la réduction de la mortalité cardiovasculaire, le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, la récurrence d'infarctus du myocarde, l'arrêt cardiaque ressuscité et l'accident vasculaire cérébral non fatal (critère d'évaluation composite secondaire).

Le profil de tolérance du valsartan correspondait à l'évolution clinique des patients traités dans un contexte de post-infarctus du myocarde. En ce qui concerne la fonction rénale, un doublement de la créatinine sérique a été observé chez 4,2 % des patients traités par valsartan, chez 4,8 % de ceux traités par l'association valsartan + captopril et chez 3,4 % de ceux traités par captopril. On a rapporté des arrêts de traitements en raison de différents types de dysfonctionnement rénal chez 1,1 % des patients traités par valsartan, 1,3 % de ceux traités par valsartan + captopril et 0,8 % de ceux traités par captopril.

L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit comporter une exploration de leur fonction rénale.

Il n'y a pas eu de différence sur la mortalité toutes causes confondues ou sur la mortalité ou la morbidité cardiovasculaires lorsque des bêtabloquants ont été administrés concomitamment à l'association valsartan-captopril, au valsartan seul ou au captopril seul. Quel que soit le traitement, la mortalité a été inférieure dans le groupe de patients traités par un bêtabloquant, ce qui suggère que le bénéfice connu des bêtabloquants dans cette population s'est maintenu pendant cette étude.

Insuffisance cardiaque

L'étude Val-HeFT était une étude clinique multicentrique, randomisée, contrôlée, comparant l'effet du valsartan par rapport à un placebo sur la morbidité et la mortalité chez 5 010 patients souffrant d'insuffisance cardiaque de classe II (62 %), III (36 %) ou IV (2 %) selon la classification NYHA, recevant les traitements standards et présentant une FEVG $< 40\%$ et un diamètre télédiastolique ventriculaire gauche (DTDVG) $> 2,9$ cm/m². Les traitements à l'inclusion comportaient des IEC (93 %), des diurétiques (86 %), de la digoxine (67 %) et des bêtabloquants (36%). La durée moyenne du suivi a été de près de deux ans. La dose moyenne quotidienne de Diovan dans l'étude Val-HeFT a été de 254 mg. L'étude comportait deux critères principaux d'évaluation : la mortalité toutes causes confondues (délai jusqu'au décès) et le critère composite mortalité et morbidité liée à l'insuffisance cardiaque (délai avant le premier événement morbide). Ce dernier critère a été défini comme suit : décès, mort subite ressuscitée, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou administration d'agents inotropiques ou vasodilatateurs pendant quatre heures ou plus, sans hospitalisation.

Le critère « mortalité toutes causes confondues » a été similaire ($p = \text{NS}$) dans les groupes valsartan (19,7 %) et placebo (19,4 %). Le bénéfice primaire a été une réduction de 27,5 % (IC à 95 % CI : 17 % à 37 %) du risque de première hospitalisation pour insuffisance cardiaque (13,9 % contre 18,5 %). Les résultats semblaient favoriser le placebo (critère composite mortalité et morbidité de 21,9 % sous placebo contre 25,4 % sous valsartan) ont été observés chez les patients recevant la triple association IEC, bêtabloquant et valsartan.

Les bénéfices sur la morbidité ont été les plus importants dans un sous-groupe de patients ($n = 366$) ne recevant pas d'IEC. Dans ce sous-groupe de patients, on a observé une réduction significative de 33 % (IC à 95 % : -6 % à 58 %) de la mortalité toutes causes confondues sous valsartan par rapport au placebo

(17,3 % valsartan contre 27,1 % placebo) ainsi qu'une réduction significative de 44 % du critère composite de risque de mortalité et de morbidité (24,9 % valsartan contre 42,5 % placebo). Chez les patients recevant un IEC sans bêtabloquant, la mortalité toutes causes confondues a été similaire ($p = \text{NS}$) dans les groupes valsartan (21,8 %) et placebo (22,5 %). Le critère composite de risque de mortalité et de morbidité a été significativement réduit de 18,3 % (IC à 95 % : 8 % à 28 %) sous valsartan par rapport au placebo (31,0 % contre 36,3 %). Dans la population globale de l'étude Val-HeFT, les patients traités par valsartan ont eu une amélioration significative, par rapport au placebo, de la classe fonctionnelle NYHA, ainsi que des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, y compris la dyspnée, la fatigue, l'œdème et les râles. Les patients traités par valsartan avaient une meilleure qualité de vie que ceux traités par le placebo ainsi que l'attestait la différence entre les scores obtenus au questionnaire de qualité de vie *Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life* à l'entrée et à la sortie de l'étude. Par rapport aux patients sous placebo, une augmentation significative de la fraction d'éjection et une diminution significative du DTDVG entre l'inclusion et la fin de l'étude, ont été observées chez les patients sous valsartan.

Hypertension

L'administration de Diovan à des patients hypertendus diminue la pression artérielle sans toutefois influencer la fréquence cardiaque.

Chez la plupart des patients, l'effet antihypertenseur se manifeste dans les 2 heures après administration d'une dose orale unique, la réduction maximale de la pression artérielle étant obtenue dans les 4 à 6 heures. L'effet antihypertenseur persiste pendant 24 heures suivant la prise. Lors de l'administration répétée, l'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines, et l'effet maximum est atteint en 4 semaines et se maintient lors du traitement à long terme. L'association de valsartan et d'hydrochlorothiazide permet d'obtenir une réduction supplémentaire significative de la pression artérielle.

L'interruption subite du traitement avec Diovan n'a pas été associée à un rebond de l'hypertension ou à d'autres événements cliniques indésirables.

Il a été montré que le valsartan diminuait l'excrétion urinaire d'albumine chez les patients hypertendus diabétiques de type 2 ayant une microalbuminurie. L'étude MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) évaluait la diminution de l'excrétion urinaire d'albumine (EUA) sous un traitement par valsartan (80 à 160 mg une fois par jour) en comparaison à l'amlodipine (5 à 10 mg une fois par jour), chez 332 patients diabétiques de type 2 (âge moyen : 58 ans ; 265 hommes) présentant une microalbuminurie (valsartan : 58 µg/min; amlodipine : 55,4 µg/min), hypertendus ou non, avec une fonction rénale préservée (créatininémie < 120 µmol/l). A 24 semaines, l'EUA était abaissée ($p < 0,001$) de 42 % (-24,2 µg/min; IC 95 % : -40,4 à -19,1) pour le valsartan et d'environ 3 % (-1,7 µg/min; IC 95 % : - 5,6 à 14,9) pour l'amlodipine en dépit d'une baisse de pression artérielle similaire dans les deux groupes.

L'étude DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) a examiné plus en détail l'efficacité du valsartan sur la réduction de l'EUA chez 391 patients hypertendus (PA = 150/88 mmHg) diabétiques de type 2, albuminuriques (moyenne = 102 µg/min; 20-700 µg/min) et dont la fonction rénale était préservée (créatininémie moyenne = 80 µmol/l). Les patients ont été randomisés pour recevoir l'une des 3 doses de valsartan (160, 320 ou 640 mg une fois par jour) et ont été traités pendant 30 semaines. L'objectif de cette étude était de déterminer la dose optimale de valsartan afin de réduire l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2. A 30 semaines, le pourcentage de variation de l'EUA était significativement réduit de 36 % par rapport à l'inclusion sous valsartan 160 mg (IC à 95 % : 22 à 47 %), et de 44 % sous valsartan 320 mg (IC à 95 % : 31 à 54 %). Il a été conclu que 160 à 320 mg de valsartan entraînaient des réductions cliniquement pertinentes de l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

Après administration orale de valsartan seul, les pics de concentration plasmatique de valsartan sont atteints après 2 à 4 heures. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 %. Les concentrations

sanguines de valsartan (mesurées par l'AUC) et les pics plasmatiques ($C_{\max}$) diminuent respectivement d'environ 40 % et 50 % si le valsartan est administré au cours d'un repas, mais les taux plasmatiques sont similaires 8 heures après la prise, que le patient ait été à jeun ou non. Toutefois, cette réduction de l'AUC n'est pas associée à une diminution cliniquement significative de l'effet thérapeutique, c'est pourquoi le valsartan peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Distribution :

Le volume de distribution à l'état d'équilibre du valsartan après administration intraveineuse est d'environ 17 litres, ce qui indique qu'il n'y a pas de distribution importante du valsartan dans les tissus. La liaison du valsartan aux protéines sériques est forte (94 à 97 %) ; il se lie principalement à l'albumine.

Métabolisme :

Le valsartan n'est pas largement biotransformé puisque seuls 20 % de la dose sont retrouvés sous forme de métabolites. De faibles concentrations plasmatiques d'un métabolite hydroxy ont été retrouvées (moins de 10 % de l'AUC du valsartan). Ce métabolite est inactif sur le plan pharmacologique.

Élimination :

Le valsartan se caractérise par une décroissance cinétique multiexponentielle ($t_{1/2\alpha} < 1$ h et $t_{1/2\beta}$ d'environ 9 heures). L'excrétion du valsartan se fait principalement par voie biliaire dans les fèces (environ 83 % de la dose) mais également par voie rénale dans les urines (environ 13 % de la dose), essentiellement sous forme inchangée. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique du valsartan est d'environ 2 l/h et sa clairance rénale de 0,62 l/h (environ 30 % de la clairance totale). La demi-vie du valsartan est de 6 heures.

Chez les patients insuffisants cardiaques :

Le délai moyen pour atteindre le pic de concentration plasmatique et la demi-vie d'élimination du valsartan chez les patients ayant une insuffisance cardiaque ont été semblables à ceux observés chez les volontaires sains. Les valeurs de l'AUC et de la $C_{\max}$ du valsartan augmentent de manière linéaire et sont presque proportionnelles à la dose sur l'éventail des doses cliniques (40 à 160 mg deux fois par jour). Le rapport d'accumulation moyen est d'environ 1,7. La clairance apparente du valsartan après administration orale est d'environ 4,5 L/h. L'âge n'a pas d'influence sur la clairance apparente chez les patients ayant une insuffisance cardiaque.

Chez les patients insuffisants cardiaques :

Le délai moyen pour atteindre le pic de concentration plasmatique et la demi-vie d'élimination du valsartan chez les patients ayant une insuffisance cardiaque ont été semblables à ceux observés chez les volontaires sains. Les valeurs de l'AUC et de la $C_{\max}$ du valsartan augmentent de manière linéaire et sont presque proportionnelles à la dose sur l'éventail des doses cliniques (40 à 160 mg deux fois par jour). Le rapport d'accumulation moyen est d'environ 1,7. La clairance apparente du valsartan après administration orale est d'environ 4,5 L/h. L'âge n'a pas d'influence sur la clairance apparente chez les patients ayant une insuffisance cardiaque.

Populations particulières

Sujets âgés

Chez certaines personnes âgées, des concentrations sanguines du valsartan légèrement plus élevées que chez des sujets jeunes ont été constatées, sans toutefois que cela ait une signification clinique.

Altération de la fonction rénale

On n'a constaté aucune corrélation entre la fonction rénale et les concentrations sanguines du valsartan, ce qui est attendu pour une substance dont la clairance rénale ne représente que 30 % de la clairance plasmatique totale. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une atteinte rénale (clairance de la créatinine > 10 ml/min). Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de Diovan chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 10 ml/min et chez les patients dialysés. Le valsartan doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients (voir

rubrique 4.2 et 4.4). Du fait de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, une élimination du valsartan par dialyse est peu probable.

Insuffisance hépatique

Environ 70 % de la dose absorbée sont éliminés par voie biliaire, essentiellement sous forme inchangée. Le valsartan ne subit pas de biotransformation importante. Un doublement de l'exposition (AUC) a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée par rapport aux sujets sains. Cependant, aucune corrélation entre les concentrations plasmatiques de valsartan et la gravité du dysfonctionnement hépatique. Diovan n'a pas été étudié chez des patients atteints de dysfonctionnement hépatique sévère (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Chez le rat, des doses toxiques maternelles (600 mg/kg/jour) dans les derniers jours de la gestation et de la lactation, ont entraîné une survie et un gain pondéral inférieurs ainsi qu'un retard de croissance (décollement de l'auricule, ouverture du conduit auditif) chez la progéniture (voir rubrique 4.6). Ces doses chez le rat (600 mg/kg/jour) représentent environ 18 fois la dose recommandée chez l'humain sur la base de mg/m² (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Lors des études non cliniques de sécurité, l'administration chez le rat de fortes doses de valsartan (200 à 600 mg/kg de poids corporel) a entraîné une diminution des paramètres relatifs aux globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) et l'apparition de signes probants d'altération de l'hémodynamique rénale (urémie légèrement augmentée, hyperplasie tubulaire rénale et basophilie chez les mâles). Ces doses chez le rat (200 à 600 mg/kg/jour) représentent environ 6 à 18 fois la dose recommandée chez l'humain sur la base de mg/m² (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Des doses identiques chez le moustiquiti ont entraîné des altérations similaires mais plus sévères, en particulier au niveau rénal, où les altérations ont évolué vers une néphropathie incluant une augmentation de l'urée et de la créatinine.

On a également observé une hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales dans les deux espèces. On a jugé que toutes ces altérations résultaient de l'activité pharmacologique du valsartan, qui produit une hypotension prolongée, particulièrement chez le moustiquiti. L'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales ne semble pas être pertinente aux doses thérapeutiques de valsartan chez l'humain.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[A compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[A compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[A compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[A compléter au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

[A compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d’élimination

Pas d’exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

8. NUMERO D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[A compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter au niveau national]

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**CARTON****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Diovan et noms associés (voir Annexe I) 40 mg, comprimés pelliculés

Valsartan

Diovan et noms associés (voir Annexe I) 40 mg, gélules en gélatine dure

Valsartan

Diovan et noms associés (voir Annexe I) 80 mg, comprimés pelliculés

Valsartan

Diovan et noms associés (voir Annexe I) 80 mg, gélules en gélatine dure

Valsartan

Diovan et noms associés (voir Annexe I) 160 mg, comprimés pelliculés

Valsartan

Diovan et noms associés (voir Annexe I) 160 mg, gélules en gélatine dure

Valsartan

Diovan et noms associés (voir Annexe I) 320 mg, comprimés pelliculés

Valsartan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de valsartan.

Chaque gélule contient 40 mg de valsartan.

Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg de valsartan.

Chaque gélule contient 80 mg de valsartan.

Chaque comprimé pelliculé contient 160 mg de valsartan.

Chaque gélule contient 160 mg de valsartan.

Chaque comprimé pelliculé contient 320 mg de valsartan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[A compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[A compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

[A compléter au niveau national]

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[A compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Diovan et noms associés (voir Annexe I) 40 mg, comprimés pelliculés

Valsartan

Diovan et noms associés (voir Annexe I) 40 mg, gélules en gélatine dure

Valsartan

Diovan et noms associés (voir Annexe I) 80 mg, comprimés pelliculés

Valsartan

Diovan et noms associés (voir Annexe I) 80 mg, gélules en gélatine dure

Valsartan

Diovan et noms associés (voir Annexe I) 160 mg, comprimés pelliculés

Valsartan

Diovan et noms associés (voir Annexe I) 160 mg, gélules en gélatine dure

Valsartan

Diovan et noms associés (voir Annexe I) 320 mg, comprimés pelliculés

Valsartan

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

[A compléter au niveau national]

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Diovan et noms associés (voir Annexe I) 40 mg, comprimés pelliculés
Diovan et noms associés (voir Annexe I) 40 mg, gélules en gélatine dure
Diovan et noms associés (voir Annexe I) 80 mg, comprimés pelliculés
Diovan et noms associés (voir Annexe I) 80 mg, gélules en gélatine dure
Diovan et noms associés (voir Annexe I) 160 mg, comprimés pelliculés
Diovan et noms associés (voir Annexe I) 160 mg, gélules en gélatine dure
Diovan et noms associés (voir Annexe I) 320 mg, comprimés pelliculés

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

Valsartan

Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Diovan et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Diovan
3. Comment prendre Diovan
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Diovan
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE DIOVAN ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Diovan appartient à la famille des antagonistes de l'angiotensine II qui aident à contrôler l'hypertension artérielle. L'angiotensine II est une substance présente dans l'organisme, qui stimule la contraction des vaisseaux sanguins, ce qui conduit à une augmentation de la pression artérielle. Diovan agit en bloquant l'effet de l'angiotensine II. Ceci entraîne un relâchement des vaisseaux sanguins et une diminution de la pression artérielle.

Diovan 40 mg, comprimés pelliculés, **peut être utilisé pour deux affections différentes :**

- **pour le traitement de patients ayant récemment subi une crise cardiaque** (infarctus du myocarde). « Récemment » signifie ici entre 12 heures et 10 jours.
- **pour traiter les patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique.** Diovan est utilisé quand les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (une autre famille de médicaments pour traiter l'insuffisance cardiaque) ne peuvent pas être utilisés. Diovan peut également être utilisé en plus des IEC lorsque les bêtabloquants (un autre médicament pour l'insuffisance cardiaque) ne peuvent pas être utilisés.
L'insuffisance cardiaque comporte les symptômes suivants : souffle court et gonflement des pieds et des jambes par accumulation de liquide. Elle survient lorsque le muscle cardiaque ne parvient pas à pomper suffisamment de sang pour fournir la quantité de sang nécessaire à l'organisme.

Diovan 40 mg, gélules en gélatine dure, **peut être utilisé pour deux affections différentes :**

- **pour le traitement de patients ayant récemment subi une crise cardiaque** (infarctus du myocarde). « Récemment » signifie ici entre 12 heures et 10 jours.

- **pour traiter les patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique.** Diovan est utilisé quand les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (une autre famille de médicaments pour traiter l'insuffisance cardiaque) ne peuvent pas être utilisés. Diovan peut également être utilisé en plus des IEC lorsque les bêtabloquants (un autre médicament pour l'insuffisance cardiaque) ne peuvent pas être utilisés.
L'insuffisance cardiaque comporte les symptômes suivants : souffle court et gonflement des pieds et des jambes par accumulation de liquide. Elle survient lorsque le muscle cardiaque ne parvient pas à pomper suffisamment de sang pour fournir la quantité de sang nécessaire à l'organisme.

Diovan 80 mg, comprimés pelliculés, **peut être utilisé pour trois affections différentes :**

- **pour traiter l'hypertension artérielle.** L'hypertension artérielle augmente l'effort fourni par le cœur et les artères. En l'absence de traitement, l'hypertension peut endommager les vaisseaux sanguins du cerveau, du cœur et des reins et peut entraîner un accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale. L'hypertension artérielle augmente le risque de crise cardiaque. Le fait d'abaisser votre pression artérielle jusqu'à un niveau normal permet de diminuer le risque d'apparition de ces pathologies.
- **pour le traitement de patients ayant récemment subi une crise cardiaque** (infarctus du myocarde). « Récemment » signifie ici entre 12 heures et 10 jours.
- **pour traiter les patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique.** Diovan est utilisé quand les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (une autre famille de médicaments pour traiter l'insuffisance cardiaque) ne peuvent pas être utilisés. Diovan peut également être utilisé en plus des IEC lorsque les bêtabloquants (un autre médicament pour l'insuffisance cardiaque) ne peuvent pas être utilisés.
L'insuffisance cardiaque comporte les symptômes suivants : souffle court et gonflement des pieds et des jambes par accumulation de liquide. Elle survient lorsque le muscle cardiaque ne parvient pas à pomper suffisamment de sang pour fournir la quantité de sang nécessaire à l'organisme.

Diovan 80 mg, gélules en gélatine dure, **peut être utilisé pour trois affections différentes :**

- **pour traiter l'hypertension artérielle.** L'hypertension artérielle augmente l'effort fourni par le cœur et les artères. En l'absence de traitement, l'hypertension peut endommager les vaisseaux sanguins du cerveau, du cœur et des reins et peut entraîner un accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale. L'hypertension artérielle augmente le risque de crise cardiaque. Le fait d'abaisser votre pression artérielle jusqu'à un niveau normal permet de diminuer le risque d'apparition de ces pathologies.
- **pour le traitement de patients ayant récemment subi une crise cardiaque** (infarctus du myocarde). « Récemment » signifie ici entre 12 heures et 10 jours.
- **pour traiter les patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique.** Diovan est utilisé quand les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (une autre famille de médicaments pour traiter l'insuffisance cardiaque) ne peuvent pas être utilisés. Diovan peut également être utilisé en plus des IEC lorsque les bêtabloquants (un autre médicament pour l'insuffisance cardiaque) ne peuvent pas être utilisés.
L'insuffisance cardiaque comporte les symptômes suivants : souffle court et gonflement des pieds et des jambes par accumulation de liquide. Elle survient lorsque le muscle cardiaque ne parvient pas à pomper suffisamment de sang pour fournir la quantité de sang nécessaire à l'organisme.

Diovan 160 mg, comprimés pelliculés, **peut être utilisé pour trois affections différentes :**

- **pour traiter l'hypertension artérielle.** L'hypertension artérielle augmente l'effort fourni par le cœur et les artères. En l'absence de traitement, l'hypertension peut endommager les vaisseaux sanguins du cerveau, du cœur et des reins et peut entraîner un accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale. L'hypertension artérielle augmente le risque de crise cardiaque. Le fait d'abaisser votre pression artérielle jusqu'à un niveau normal permet de diminuer le risque d'apparition de ces pathologies.

- **pour le traitement de patients ayant récemment subi une crise cardiaque** (infarctus du myocarde). « Récemment » signifie ici entre 12 heures et 10 jours.
- **pour traiter les patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique** Diovan est utilisé quand les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (une autre famille de médicaments pour traiter l'insuffisance cardiaque) ne peuvent pas être utilisés. Diovan peut également être utilisé en plus des IEC lorsque les bêtabloquants (un autre médicament pour l'insuffisance cardiaque) ne peuvent pas être utilisés.
L'insuffisance cardiaque comporte les symptômes suivants : souffle court et gonflement des pieds et des jambes par accumulation de liquide. Elle survient lorsque le muscle cardiaque ne parvient pas à pomper suffisamment de sang pour fournir la quantité de sang nécessaire à l'organisme.

Diovan 160 mg, gélules en gélatine dure, **peut être utilisé pour trois affections différentes :**

- **pour traiter l'hypertension artérielle.** L'hypertension artérielle augmente l'effort fourni par le cœur et les artères. En l'absence de traitement, l'hypertension peut endommager les vaisseaux sanguins du cerveau, du cœur et des reins et peut entraîner un accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale. L'hypertension artérielle augmente le risque de crise cardiaque. Le fait d'abaisser votre pression artérielle jusqu'à un niveau normal permet de diminuer le risque d'apparition de ces pathologies.
- **pour le traitement de patients ayant récemment subi une crise cardiaque** (infarctus du myocarde). « Récemment » signifie ici entre 12 heures et 10 jours.
- **pour traiter les patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique.** Diovan est utilisé quand les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (une autre famille de médicaments pour traiter l'insuffisance cardiaque) ne peuvent pas être utilisés. Diovan peut également être utilisé en plus des IEC lorsque les bêtabloquants (un autre médicament pour l'insuffisance cardiaque) ne peuvent pas être utilisés.
L'insuffisance cardiaque comporte les symptômes suivants : souffle court et gonflement des pieds et des jambes par accumulation de liquide. Elle survient lorsque le muscle cardiaque ne parvient pas à pomper suffisamment de sang pour fournir la quantité de sang nécessaire à l'organisme.

Diovan 320 mg, comprimés pelliculés, **peut être utilisé :**

- **pour traiter l'hypertension artérielle.** L'hypertension artérielle augmente l'effort fourni par le cœur et les artères. En l'absence de traitement, l'hypertension peut endommager les vaisseaux sanguins du cerveau, du cœur et des reins et peut entraîner un accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale. L'hypertension artérielle augmente le risque de crise cardiaque. Le fait d'abaisser votre pression artérielle jusqu'à un niveau normal, permet de diminuer le risque d'apparition de ces pathologies.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE DIOVAN

Ne prenez jamais Diovan

- si vous êtes **allergique** (hypersensible) au valsartan ou à l'un des autres composants contenus dans Diovan.
- si vous avez une **maladie grave du foie**
- si vous êtes **enceinte de plus de 3 mois** (il est également préférable d'éviter de prendre Diovan en début de grossesse - voir la rubrique Grossesse).

Ne pas prendre Diovan si l'une de ces situations s'applique à vous.

Faites attention avec Diovan

- si vous avez une maladie du foie.
- si vous avez une grave maladie rénale ou si vous êtes dialysé.

- si vous souffrez d'un rétrécissement des artères du rein.
- si vous avez récemment subi une transplantation rénale (vous avez reçu un nouveau rein).
- si vous êtes traité après avoir subi une crise cardiaque ou pour une insuffisance cardiaque. Votre médecin pourrait, dans ce cas, vérifier votre fonction rénale.
- si vous avez une grave maladie cardiaque en dehors d'une insuffisance cardiaque ou d'une crise cardiaque.
- si vous prenez des médicaments qui augmentent la quantité de potassium dans le sang ; y compris les suppléments potassiques ou des sels de potassium, des médicaments épargneurs du potassium ou encore de l'héparine. Il peut être nécessaire de vérifier régulièrement la quantité de potassium dans votre sang.
- si vous souffrez d'hyperaldostéronisme. Il s'agit d'une maladie dans laquelle les glandes surrénales fabriquent une quantité trop importante d'hormone aldostérone. L'utilisation de Diovan est déconseillée si vous êtes dans ce cas.
- si vous avez perdu une grande quantité de liquide (déshydratation) à la suite d'une diarrhée, de vomissements ou de la prise de fortes doses de diurétiques (qui servent à éliminer l'eau en excès dans votre organisme).
- l'utilisation de Diovan chez l'enfant et l'adolescent (de moins de 18 ans) est déconseillée.
- Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Diovan est déconseillé en début de grossesse, et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant en cas d'utilisation à partir de ce stade de la grossesse (voir rubrique Grossesse).

Si l'une de ces situations s'applique à vous, veuillez en informer votre médecin avant de prendre Diovan.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

L'effet du traitement peut être influencé si Diovan est pris avec certains autres médicaments. Il peut être nécessaire de changer la dose, de prendre d'autres précautions, et dans certains cas d'arrêter un des médicaments. Ceci s'applique aux médicaments obtenus avec ou sans ordonnance, notamment :

- **d'autres médicaments qui diminuent la pression artérielle**, particulièrement les **diurétiques**.
- **les médicaments qui augmentent la quantité de potassium** dans le sang ; y compris les suppléments potassiques ou des sels de potassium, des médicaments épargneurs du potassium ou encore de l'héparine.
- **certains types d'antalgiques** connus sous le nom d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- **le lithium**, un médicament utilisé pour traiter certaines maladies psychiatriques.

De plus,

- si vous êtes **traité suite à une crise cardiaque**, il est déconseillé d'associer Diovan à des **IEC** (un traitement de la crise cardiaque)
- si vous êtes **traité pour une insuffisance cardiaque**, la triple combinaison de Diovan avec des **IEC et des bêtabloquants** (médicament de l'insuffisance cardiaque) est déconseillée.

De plus,

- si vous êtes **traité suite à une crise cardiaque**, il est déconseillé d'associer Diovan à des **IEC** (un traitement de la crise cardiaque)
- si vous êtes **traité pour une insuffisance cardiaque**, la triple combinaison de Diovan avec des **IEC et des bêtabloquants** (médicament de l'insuffisance cardiaque) est déconseillée.

Aliments et boissons

Vous pouvez prendre Diovan avec ou sans aliments.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

- **Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte.** Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Diovan avant d'être enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte. Il vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de Diovan. Diovan est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant.
- Informez votre médecin si vous allaitez ou si vous êtes sur le point de commencer l'allaitement. Diovan est déconseillé chez les femmes qui allaitent. Votre médecin pourrait choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter, surtout si votre enfant est nouveau-né ou prématuré..

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Avant de conduire un véhicule, d'utiliser des outils ou des machines ou d'effectuer toute autre activité nécessitant de la concentration, assurez-vous de savoir de quel est l'effet de Diovan sur vous. Comme avec beaucoup d'autres médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, Diovan peut, dans de rares cas, entraîner des sensations vertigineuses et affecter la capacité à se concentrer.

Informations importantes concernant certains composants de Diovan

[A compléter au niveau national]

3. COMMENT PRENDRE DIOVAN

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin afin d'obtenir les meilleurs résultats et réduire le risque d'effets indésirables. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Les personnes souffrant d'hypertension artérielle ne remarquent souvent aucun signe de la présence de cette maladie. Plusieurs personnes peuvent se sentir plutôt normales. C'est pourquoi il est d'autant plus important que vous respectiez les rendez-vous avec le médecin, même si vous vous sentez bien.

Après une crise cardiaque récente : Après une crise cardiaque, le traitement est généralement débuté dès la 12^{ème} heure, généralement à la dose faible de 20 mg, deux fois par jour. Vous obtenez une dose de 20 mg en divisant le comprimé de 40 mg. Votre médecin augmentera progressivement cette dose au cours des semaines suivantes jusqu'à une dose maximale de 160 mg, deux fois par jour. La dose finale dépend de votre tolérance individuelle.

Diovan peut être donné avec un autre traitement de la crise cardiaque et votre médecin décidera quel traitement est approprié dans votre cas.

Insuffisance cardiaque : Le traitement débute généralement par 40 mg, deux fois par jour. Votre médecin augmentera progressivement cette dose au cours des semaines suivantes jusqu'à une dose maximale de 160 mg, deux fois par jour. La dose finale dépend de votre tolérance individuelle. Diovan peut être donné avec un autre traitement de l'insuffisance cardiaque et votre médecin décidera quel traitement est approprié dans votre cas.

Hypertension artérielle : La dose habituelle est de 80 mg par jour. Dans certains cas, votre médecin peut prescrire des doses plus fortes (ex. 160 mg ou 320 mg). Il pourrait également associer Diovan à un autre médicament (ex. un diurétique).

Après une crise cardiaque récente : Après une crise cardiaque, le traitement est généralement débuté dès la 12^{ème} heure, généralement à la dose faible de 20 mg, deux fois par jour. Vous obtenez une dose de 20 mg en divisant le comprimé de 40 mg. Votre médecin augmentera progressivement cette dose au cours des semaines suivantes jusqu'à une dose maximale de 160 mg, deux fois par jour. La dose finale dépend de votre tolérance individuelle.

Diovan peut être donné avec un autre traitement de la crise cardiaque et votre médecin décidera quel traitement est approprié dans votre cas.

Insuffisance cardiaque : Le traitement débute généralement par 40 mg, deux fois par jour. Votre médecin augmentera progressivement cette dose au cours des semaines suivantes jusqu'à une dose maximale de 160 mg, deux fois par jour. La dose finale dépend de votre tolérance individuelle. Diovan peut être donné avec un autre traitement de l'insuffisance cardiaque et votre médecin décidera quel traitement est approprié dans votre cas.

Hypertension artérielle : La dose habituelle est de 80 mg par jour. Dans certains cas, votre médecin peut prescrire des doses plus fortes (ex. 160 mg ou 320 mg). Il pourrait également associer Diovan à un autre médicament (ex. un diurétique).

Vous pouvez prendre Diovan avec ou sans aliments. Prenez Diovan avec un verre d'eau. Prenez Diovan à peu près au même moment tous les jours.

Si vous avez pris plus de Diovan que vous n'auriez dû

Si vous avez des sensations vertigineuses sévères et/ou des évanouissements, allongez-vous et consultez immédiatement votre médecin. Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés, consultez votre médecin, votre pharmacien ou l'hôpital.

Si vous oubliez de prendre Diovan

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Toutefois, ne prenez pas la dose oubliée si le moment de votre prochaine prise est proche.

Si vous arrêtez de prendre Diovan

L'arrêt de votre traitement par Diovan peut entraîner une aggravation de votre maladie. N'arrêtez pas votre traitement sauf avis contraire de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Diovan peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Ces effets indésirables peuvent survenir à certaines fréquences définies ci-dessous :

- très fréquent : affecte plus de 1 utilisateur sur 10
- fréquent : affecte 1 à 10 utilisateur(s) sur 100
- Peu fréquent : affecte 1 à 10 utilisateur(s) sur 1 000
- Rare : affecte 1 à 10 utilisateur(s) sur 10 000
- Très rare : affecte moins de 1 utilisateur sur 10 000
- Inconnu : la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Certains symptômes nécessitent une prise en charge médicale immédiate :

En cas de symptômes d'angioœdème, tels que

- gonflement du visage, de la langue ou de la gorge
- difficultés à avaler
- urticaire et difficultés à respirer

Si vous présentez l'un de ces symptômes, consultez un médecin immédiatement.

Autres effets indésirables :

Fréquent :

- sensations vertigineuses, sensations vertigineuses orthostatiques
- pression artérielle basse accompagnée de symptômes tels que des sensations vertigineuses
- fonction rénale diminuée (signes d'une atteinte rénale)

Peu fréquent :

- réaction allergique avec symptômes tels que : éruption cutanée, démangeaison, sensations vertigineuses, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer ou à avaler, sensations vertigineuses (signes d'angioœdème).
- perte de connaissance soudaine
- sensation de vertige
- importante diminution de la fonction rénale (signes d'insuffisance rénale aiguë).
- spasmes musculaires, anomalies du rythme cardiaque (signes d'hyperkaliémie).
- essoufflement, difficulté à respirer en position allongée, gonflement des pieds ou des jambes (signes d'insuffisance cardiaque)
- céphalée
- toux
- douleurs abdominales
- nausée
- diarrhée
- fatigue
- faiblesse

Fréquence inconnue

- éruption cutanée, démangeaisons, accompagnées de certains des signes ou symptômes suivants : fièvre, douleur articulaire, douleur musculaire, gonflement des ganglions lymphatiques, et/ou symptômes grippaux (signes de la maladie sérique).
- taches violacées à rougeâtres, démangeaisons fébriles (signes d'inflammation des vaisseaux sanguins également connue sous le nom de vascularite).
- saignements ou ecchymoses inhabituels (signes de thrombocytopénie)
- douleurs musculaires (myalgie)
- fièvre, mal de gorge ou aphtes causés par des infections (symptômes d'un taux faible de globules blancs, également appelé neutropénie).
- diminution du taux d'hémoglobine et du taux de globules rouges dans le sang (ce qui peut, dans des cas sévères, entraîner une anémie)
- augmentation du taux de potassium dans le sang (qui peut, dans des cas sévères, provoquer des spasmes musculaires, ou une anomalie du rythme cardiaque).
- augmentation des valeurs de la fonction hépatique (qui peut indiquer une atteinte hépatique) y compris une augmentation du taux de bilirubine dans le sang (qui peut, dans des cas sévères, provoquer un jaunissement de la peau et des yeux).
- augmentation du taux d'urée sanguine et de créatinine sérique (qui peut indiquer une fonction rénale anormale).

La fréquence de certains effets secondaires peut varier selon votre affection. Ainsi, les effets secondaires tels que des vertiges et une diminution de la fonction rénale ont été moins fréquemment observés chez les patients traités ayant une hypertension artérielle que chez les patients traités pour insuffisance cardiaque ou après une crise cardiaque récente.

Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER DIOVAN

- [Conditions de conservation – A compléter au niveau national]
- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser Diovan après la date de péremption indiquée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- Ne pas utiliser Diovan, si vous remarquez que la boîte est endommagée ou présente des signes d'altération.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Diovan

[A compléter au niveau national]

Qu'est ce que Diovan et contenu de l'emballage extérieur

[A compléter au niveau national]

Toutes les présentations ne sont pas disponibles.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

Pour toute information concernant ce médicament, veuillez contacter le Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

[A compléter au niveau national]