

## **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 de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>INN</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	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Autriche	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan forte 160 mg/12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Autriche	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Autriche	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan fortissimum 160 mg/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Autriche	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Autriche	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Autriche	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan forte 160 mg / 12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Autriche	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Autriche	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan fortissimum 160/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Autriche	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale



<b><u>État membre de l'UE/EEE</u></b>	<b><u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>(Nom de fantaisie) nom</u></b>	<b><u>Dosage</u></b>	<b><u>Forme pharmaceutique</u></b>	<b><u>Voie d'administration</u></b>
Belgique	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovane 80/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Belgique	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovane 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Belgique	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovane 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Belgique	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovane 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Belgique	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovane 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Belgique	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorothiazide	Co- Novacard 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Belgique	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorothiazide	Co- Novacard 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Belgique	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorothiazide	Co- Novacard 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale



<b><u>État membre de l'UE/EEE</u></b>	<b><u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>(Nom de fantaisie) nom</u></b>	<b><u>Dosage</u></b>	<b><u>Forme pharmaceutique</u></b>	<b><u>Voie d'administration</u></b>
Bulgarie	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Bulgarie	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Bulgarie	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Bulgarie	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Bulgarie	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Chypre	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Chypre	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Chypre	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
République tchèque	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 République tchèque	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale



<b><u>État membre de l'UE/EEE</u></b>	<b><u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>(Nom de fantaisie) nom</u></b>	<b><u>Dosage</u></b>	<b><u>Forme pharmaceutique</u></b>	<b><u>Voie d'administration</u></b>
République tchèque	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 République tchèque	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
République tchèque	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 République tchèque	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Danemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 80 mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Danemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 160 mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Danemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 320 mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Danemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 160 mg/25 mg	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Danemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 320 mg/25 mg	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Estonie	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	CO-DIOVAN	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Estonie	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	CO-DIOVAN	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale



<b><u>État membre de l'UE/EEE</u></b>	<b><u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>(Nom de fantaisie) nom</u></b>	<b><u>Dosage</u></b>	<b><u>Forme pharmaceutique</u></b>	<b><u>Voie d'administration</u></b>
Estonie	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	CO-DIOVAN 320 MG/12,5 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Estonie	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	CO-DIOVAN	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Estonie	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	CO-DIOVAN 320 MG/25 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Finlande	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Finlande	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Finlande	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Finlande	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 160mg/25	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Finlande	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
France	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, France	valsartan + hydrochlorothiazide	Cotareg 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
France	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, France	valsartan + hydrochlorothiazide	Cotareg 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
France	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, France	valsartan + hydrochlorothiazide	Cotareg 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale



<b><u>État membre de l'UE/EEE</u></b>	<b><u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>(Nom de fantaisie) nom</u></b>	<b><u>Dosage</u></b>	<b><u>Forme pharmaceutique</u></b>	<b><u>Voie d'administration</u></b>
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Cordinate plus 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Cordinate plus 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Cordinate plus 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Cordinate plus forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Cordinate plus forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale



<b><u>État membre de l'UE/EEE</u></b>	<b><u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>(Nom de fantaisie) nom</u></b>	<b><u>Dosage</u></b>	<b><u>Forme pharmaceutique</u></b>	<b><u>Voie d'administration</u></b>
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	provas 80 comp 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	provas 160 comp 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	provas 320 comp 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	provas 160 maxx 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	provas 320 maxx 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Grèce	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (80+12,5) mg	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Grèce	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (160+12,5) mg	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Grèce	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (320+12,5) mg	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Grèce	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (160+25) mg	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale



<u>État membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>INN</u>	<u>(Nom de fantaisie) nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Grèce	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (320+25) mg	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Grèce	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Dalzac (80+12.5) mg	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Grèce	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Dalzac (160+12.5) mg	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Grèce	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Dalzac (320+12.5) mg	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Grèce	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Dalzac (160+25) mg	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Grèce	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Dalzac (320+25) mg	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Hongrie	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan HCT 80/12.5 mg filmtabletta	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Hongrie	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan HCT 160/12.5 mg filmtabletta	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Hongrie	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan HCT 160/25 mg filmtabletta	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale



<b><u>État membre de l'UE/EEE</u></b>	<b><u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>(Nom de fantaisie) nom</u></b>	<b><u>Dosage</u></b>	<b><u>Forme pharmaceutique</u></b>	<b><u>Voie d'administration</u></b>
Islande	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Islande	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Islande	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Islande	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Islande	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Irlande	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Irlande	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Irlande	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Irlande	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale



<b><u>État membre de l'UE/EEE</u></b>	<b><u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>(Nom de fantaisie) nom</u></b>	<b><u>Dosage</u></b>	<b><u>Forme pharmaceutique</u></b>	<b><u>Voie d'administration</u></b>
Irlande	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320 mg/25 mg film-coated tablets mg	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Irlande	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Tareg 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Irlande	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Tareg 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Irlande	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Tareg 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Irlande	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Tareg 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Irlande	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Tareg 320 mg/25 mg film-coated tablets	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Italie	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorothiazide	CORIXIL 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Italie	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorothiazide	CORIXIL 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale



<b><u>État membre de l'UE/EEE</u></b>	<b><u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>(Nom de fantaisie) nom</u></b>	<b><u>Dosage</u></b>	<b><u>Forme pharmaceutique</u></b>	<b><u>Voie d'administration</u></b>
Italie	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorothiazide	Cotareg 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Italie	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorothiazide	Cotareg 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Italie	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorothiazide	CORIXIL 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Italie	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorothiazide	Cotareg 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Lettonie	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Lettonie	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Lettonie	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Lettonie	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Lettonie	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale



<b><u>État membre de l'UE/EEE</u></b>	<b><u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>(Nom de fantaisie) nom</u></b>	<b><u>Dosage</u></b>	<b><u>Forme pharmaceutique</u></b>	<b><u>Voie d'administration</u></b>
Lithuanie	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Lithuanie	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Lithuanie	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale



<b><u>État membre de l'UE/EEE</u></b>	<b><u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>(Nom de fantaisie) nom</u></b>	<b><u>Dosage</u></b>	<b><u>Forme pharmaceutique</u></b>	<b><u>Voie d'administration</u></b>
Malte	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Malte	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Malte	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Malte	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Malte	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Pays-Bas	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan filmomhulde tabletten 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Pays-Bas	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale



<b><u>État membre de l'UE/EEE</u></b>	<b><u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>(Nom de fantaisie) nom</u></b>	<b><u>Dosage</u></b>	<b><u>Forme pharmaceutique</u></b>	<b><u>Voie d'administration</u></b>
Pays-Bas	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/12.5	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Pays-Bas	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/25	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Pays-Bas	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/25	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Norvège	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Norvège	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Norvège	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Norvège	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Norvège	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Pologne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (80 + 12.5 mg)	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Pologne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (160 + 12.5 mg)	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale



<b><u>État membre de l'UE/EEE</u></b>	<b><u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>(Nom de fantaisie) nom</u></b>	<b><u>Dosage</u></b>	<b><u>Forme pharmaceutique</u></b>	<b><u>Voie d'administration</u></b>
Pologne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (320 + 12.5 mg)	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Pologne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (160 + 25 mg)	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Pologne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (320 + 25 mg)	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan	80/12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale



<b><u>État membre de l'UE/EEE</u></b>	<b><u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>(Nom de fantaisie) nom</u></b>	<b><u>Dosage</u></b>	<b><u>Forme pharmaceutique</u></b>	<b><u>Voie d'administration</u></b>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasan	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale



<b><u>État membre de l'UE/EEE</u></b>	<b><u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>(Nom de fantaisie) nom</u></b>	<b><u>Dosage</u></b>	<b><u>Forme pharmaceutique</u></b>	<b><u>Voie d'administration</u></b>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasan	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasan	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan Forte	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale



<b><u>État membre de l'UE/EEE</u></b>	<b><u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>(Nom de fantaisie) nom</u></b>	<b><u>Dosage</u></b>	<b><u>Forme pharmaceutique</u></b>	<b><u>Voie d'administration</u></b>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan Forte	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan Forte	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan Forte	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasan Forte	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasan Forte	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Roumanie	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg, comprimé filmaté	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Roumanie	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg, comprimé filmaté	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale



<b><u>État membre de l'UE/EEE</u></b>	<b><u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>(Nom de fantaisie) nom</u></b>	<b><u>Dosage</u></b>	<b><u>Forme pharmaceutique</u></b>	<b><u>Voie d'administration</u></b>
Roumanie	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160 mg/25 mg, comprimé filmaté	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Slovaquie	Novartis s.r.o. Prague République tchèque	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Slovaquie	Novartis s.r.o. Prague République tchèque	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Slovaquie	Novartis s.r.o. Prague République tchèque	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Slovénie	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Slovénie	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Slovénie	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Slovénie	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Slovénie	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160mg/12.5 comprimidos recubiertos con película mg	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale



<b><u>État membre de l'UE/EEE</u></b>	<b><u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>(Nom de fantaisie) nom</u></b>	<b><u>Dosage</u></b>	<b><u>Forme pharmaceutique</u></b>	<b><u>Voie d'administration</u></b>
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diován 320/12.5 mg comprimidos recubiertos con película mg	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Kalpress Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Kalpress Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Kalpress Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Miten Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Miten Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Miten Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale



<b><u>État membre de l'UE/EEE</u></b>	<b><u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>(Nom de fantaisie) nom</u></b>	<b><u>Dosage</u></b>	<b><u>Forme pharmaceutique</u></b>	<b><u>Voie d'administration</u></b>
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diován Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diován Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Kalpress Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Kalpress Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Miten Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Miten Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale



<b><u>État membre de l'UE/EEE</u></b>	<b><u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>(Nom de fantaisie) nom</u></b>	<b><u>Dosage</u></b>	<b><u>Forme pharmaceutique</u></b>	<b><u>Voie d'administration</u></b>
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Suède	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Suède	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Suède	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Suède	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Angiosan Comp	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Suède	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Sverige AB	valsartan + hydrochlorothiazide	Angiosan Comp	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Suède	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Angiosan Comp	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Suède	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Suède	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale
Suède	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	orale



<b><u>État membre de l'UE/EEE</u></b>	<b><u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>(Nom de fantaisie) nom</u></b>	<b><u>Dosage</u></b>	<b><u>Forme pharmaceutique</u></b>	<b><u>Voie d'administration</u></b>
Suède	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Suède	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	orale
Suède	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Angiosan Comp	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	oral
Suède	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Angiosan Comp	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	oral
Suède	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	oral
Suède	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	oral
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	oral
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Comprimés pelliculés	oral



<b><u>État membre de l'UE/EEE</u></b>	<b><u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>(Nom de fantaisie) nom</u></b>	<b><u>Dosage</u></b>	<b><u>Forme pharmaceutique</u></b>	<b><u>Voie d'administration</u></b>
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Comprimés pelliculés	oral



## **ANNEXE II**

### **CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ETIQUETAGE ET DE LA NOTICE PRESENTES PAR L'EMEA**



## CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

### RESUME GENERAL DE L'EVALUATION SCIENTIFIQUE DE DIOVAN COMP ET DENOMINATIONS ASSOCIEES (VOIR ANNEXE I)

Diovan Comp contient du valsartan et de l'hydrochlorothiazide. Le valsartan est un bloqueur du récepteur de l'angiotensine II, actif par voie orale, et l'hydrochlorothiazide (HCTZ) est un diurétique. Cette association est utile chez les patients dont la pression artérielle (PA) n'est pas suffisamment contrôlée par une monothérapie par le valsartan.

Plusieurs sujets de disharmonie dans les informations sur le produit pour Diovan ont été examinés par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP).

#### **Rubrique 4.1 - Indication thérapeutique (voir l'annexe III pour les indications thérapeutiques acceptées)**

##### *«Traitement de l'hypertension essentielle chez les adultes»*

Les données des essais cliniques de phase III, dont 2 factoriels et 6 menés chez des non répondeurs, démontrent que le valsartan administré en association avec l'HCTZ est efficace pour diminuer la PA chez les patients présentant une hypertension essentielle, sans engendrer aucune préoccupation additionnelle pour la sécurité et la tolérabilité. L'efficacité de l'association valsartan/HCTZ s'est maintenue dans le temps (1 à 3 ans), aucun événement indésirable significatif n'ayant été observé par comparaison avec le traitement de courte durée. L'association valsartan/HCTZ a été bien tolérée en général et les profils d'événements indésirables et de réactions indésirables au médicament correspondaient à ceux de sa classe pharmaceutique. Par ailleurs, le profil de sécurité des composants a pu être considéré comme étant bien connu. En conclusion, le CHMP a recommandé, en concordance avec la procédure de saisine récemment finalisée pour Cozaar Comp, que les termes «antagoniste de l'angiotensine II» soient remplacés par «valsartan» dans cette indication.

Le CHMP a adopté la formulation suivante:

*«L'association à doses fixes Diovan Comp est indiquée chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par une monothérapie par le valsartan ou l'hydrochlorothiazide».*

#### **Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration**

Sous cette rubrique, le CHMP a identifié plusieurs sujets de désaccord.

Le premier point de désaccord concerne la proposition d'adapter la posologie pour les dosages les plus élevés, en insistant sur le fait qu'en cas de passage direct, cela ne doit avoir lieu que chez les patients qui sont sous monothérapie par le valsartan. Les données des deux essais factoriels et les «Lignes directrices pour l'étude clinique de médicaments pour le traitement de l'hypertension» sont en faveur d'un passage direct de la monothérapie à l'association à doses fixes de 160/25 mg ou 320/12,5-25 mg chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par une monothérapie soit par le valsartan, soit par l'hydrochlorothiazide.

Le CHMP, trouvant peu logique cette proposition de passer de la monothérapie par l'HCTZ à un traitement par une association contenant 160 ou 320 mg de valsartan, a jugé qu'un ajustement posologique par étapes était préférable.

Le second problème soulevé dans la liste des questions en suspens concernait l'ajustement posologique par étapes. Comme une partie des patients pourraient arriver à contrôler leur pression artérielle en augmentant seulement l'un des composants et, compte tenu d'un problème de sécurité relatif aux réactions indésirables aux médicaments permettant un ajustement avec les deux composants, le CHMP a recommandé un ajustement de la dose pour seulement un composant à la fois. Le CHMP a adopté la formulation suivante:

*«La dose recommandée de Diovan Comp X mg/Y mg est d'un comprimé pelliculé une fois par jour. Il est recommandé d'effectuer un ajustement posologique avec les deux composants individuellement. Dans chaque cas, l'ajustement des composants individuels à la dose suivante doit faire l'objet d'un suivi, pour diminuer le risque d'hypotension et d'autres événements indésirables.»*



*Si cela est cliniquement justifié, un passage direct d'une monothérapie à l'association à doses fixes peut être envisagé chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par la monothérapie par le valsartan ou l'hydrochlorothiazide, à condition de suivre la séquence recommandée d'ajustement posologique pour les composants individuels.*

*La réponse clinique à Diovan Comp doit être évaluée après la mise en place du traitement et si la pression artérielle reste non contrôlée, la posologie peut être ajustée en augmentant l'un ou l'autre des composants jusqu'à une dose maximale de Diovan Comp 320 mg/25 mg».*

La troisième question qui a été discutée concernait le fait que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la procédure de reconnaissance mutuelle en cours limite l'utilisation des dosages de l'association valsartan/HCTZ 160/25 et 320/25 mg aux patients dont la pression artérielle diastolique moyenne en position assise (PADMPA) est  $\geq 100$  mm Hg. Pourtant, conformément aux lignes directrices européennes pour le traitement de l'hypertension (Mancia et al., Eur Heart J 2007;28(12):1462-536), cela n'est plus justifié. Il convient également de prendre en compte le profil bénéfice/risque globalement favorable de l'association valsartan/HCTZ 160/25 et 320/25 mg. Afin de juger d'une éventuelle suppression de l'actuelle restriction, le CHMP a évalué les données d'efficacité et de sécurité issues d'analyses d'un sous-groupe de patients présentant une PADMPA de départ soit  $< 100$  mm Hg, soit  $\geq 100$  mm Hg. Le CHMP, constatant que les effets du traitement étaient plus intenses chez les patients ayant une pression artérielle de départ plus élevée, a conclu qu'une limitation de l'utilisation de l'association valsartan/HCTZ 160/25 et 320/25 mg aux patients présentant une hypertension sévère n'est plus justifiée.

La quatrième question concernait le moment auquel les effets atteignent leur maximum. Le CHMP était d'accord avec le fait que les études menées chez les non répondeurs montraient pour tous les dosages, de la semaine 4 à la semaine 8, une diminution plus importante de la PA tant systolique que diastolique par rapport aux études factorielles.

Les données cliniques démontrent cependant que l'effet antihypertenseur de toutes les doses de l'association valsartan/HCTZ se manifeste substantiellement à partir de deux semaines et que l'intensité maximale des effets est atteinte au bout de quatre semaines. Deux études ont été présentées à l'appui de ces éléments de preuve: les études contrôlées contre placebo et des essais de non répondeurs à la monothérapie par le valsartan.

En conclusion, le CHMP a adopté la formulation suivante: *«L'effet antihypertenseur apparaît essentiellement sous deux semaines. Chez la majorité des patients, l'intensité maximale des effets s'observe après 4 semaines. Toutefois, chez certains patients, 4 à 8 semaines de traitement peuvent être nécessaires. Il convient d'en tenir compte pendant l'ajustement posologique.»*

Concernant uniquement la dose la plus forte, le CHMP a adopté la formulation suivante:

*«Si aucun effet additionnel important n'est observé avec Diovan Comp 320 mg/25 mg au bout de 8 semaines, il convient d'envisager un traitement par un médicament antihypertenseur complémentaire ou différent (voir rubrique 5.1).»*

En ce qui concerne l'insuffisance hépatique, la majeure partie du valsartan est éliminée essentiellement sous forme de médicament inchangé par voie biliaire, par clairance hépatique. Considérant que le valsartan ne doit pas être administré aux patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, de cirrhose biliaire et de cholestase, le CHMP a recommandé d'insérer des renvois aux rubriques 4.3, 4.4 et 5.2.

#### **Rubrique 4.3 - Contre-indications**

Il y avait des divergences importantes dans les contre-indications.

Les contre-indications suivantes n'ont pas été incluses dans tous les États membres:

- Encéphalopathie hépatique
- Obstruction biliaire
- Goutte
- Maladie d'Addison

Ces contre-indications ont été supprimées dans la version révisée des informations sur le produit, car le CHMP a trouvé des justifications suffisantes et a accepté les quatre exclusions.



Concernant l'utilisation de Diovan Comp pendant la grossesse et l'allaitement, le CHMP a décidé de supprimer l'allaitement comme contre-indication dans la version révisée du RCP.

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ne doivent pas être contre-indiqués pendant l'allaitement. Bien que l'hydrochlorothiazide soit excrété dans le lait maternel humain, cela ne justifie pas une contre-indication.

#### **Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi**

En ce qui concerne les patients présentant une déplétion sodique et/ou volumique, le CHMP a accepté de supprimer la dernière phrase de ce paragraphe, considérant qu'il s'agissait de connaissances didactiques: *«Les signes indiquant un déséquilibre hydrique ou électrolytique sont les suivants: sécheresse de la bouche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleurs ou crampes musculaires, faiblesse musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux tels que nausées ou vomissements.»*

Le CHMP a recommandé d'insérer *«photosensibilité à l'hydrochlorothiazide»* sous cette rubrique, avec un renvoi à la rubrique 4.8 et une mise en garde spéciale pour l'examen de la fonction parathyroïdienne. Une mise en garde spéciale pour les athlètes devait être supprimée, car le CHMP a considéré que les médicaments ne doivent pas être pris à des fins d'activité sportive.

#### **Rubrique 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Conformément aux recommandations du CHMP, l'interaction avec le valsartan et l'interaction avec l'hydrochlorothiazide ont été ajoutées. Par ailleurs, un paragraphe concernant l'interaction avec la tétracycline a été supprimé.

En ce qui concerne l'utilisation concomitante d'alcool pendant l'administration de Diovan Comp, la formulation *«une potentialisation de l'hypotension orthostatique est possible»* a été discutée.

Le CHMP a examiné la mention dans cette rubrique d'un texte sur les protéines de transport intervenant dans l'absorption et l'élimination du valsartan et de l'hydrochlorothiazide. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) a justifié son choix de ne pas inclure des informations sur l'intervention de protéines de transport dans la rubrique 4.5 du RCP de Diovan Comp, conformément au résultat de la saisine relative à Diovan.

Le CHMP a accepté d'inclure dans les informations harmonisées sur le produit l'interaction de Diovan Comp avec: les agents de contraste metformine et iode.

#### **Rubrique 4.6 - Grossesse et allaitement**

Une formulation harmonisée relative à la grossesse pour l'ensemble de la classe des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) a été introduite en octobre 2007 (Recommandations du groupe de travail Pharmacovigilance de l'EMA concernant l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [ECA] et d'ARAII pendant la grossesse). Sur la base des commentaires du groupe de travail sur l'examen de la qualité des documents concernant Diovan et le texte d'étiquetage de la classe de médicaments quant à l'utilisation des ARAII pendant la grossesse, la rubrique 4.6 a été appliquée.

Pour une meilleure lisibilité, le CHMP a modifié cette rubrique et a accepté d'inclure les informations relatives au thiazide.

#### **Rubrique 4.8 - Effets indésirables**

Le CHMP a accepté d'inclure la réaction indésirable au médicament *Insuffisance rénale*, comme mentionnée dans le RCP de Diovan. L'inclusion de *syncope* dans la rubrique 4.8 est également justifiée. Conformément aux «Lignes directrices relatives aux RCP», le CHMP a placé la réaction indésirable au médicament *syncope* dans la catégorie «fréquence indéterminée».



## **MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ETIQUETAGE ET DE LA NOTICE**

Considérant que

- la saisine portait sur l'harmonisation des résumés des caractéristiques des produits, de l'étiquetage et de la notice;

- les résumés des caractéristiques des produits, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont été évalués sur la base de la documentation présentée et de la discussion scientifique menée au sein du comité,

le CHMP a recommandé la modification de l'autorisation de mise sur le marché pour laquelle le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent dans l'annexe III pour Diovan Comp 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 Comp et noms associés (voir Annexe I) 80 mg/12,5 mg, comprimés pelliculés  
Diovan Comp et noms associés (voir Annexe I) 160 mg/12,5 mg, comprimés pelliculés  
Diovan Comp et noms associés (voir Annexe I) 160 mg/25 mg, comprimés pelliculés  
Diovan Comp et noms associés (voir Annexe I) 320 mg/12,5 mg, comprimés pelliculés  
Diovan Comp et noms associés (voir Annexe I) 320 mg/25 mg, comprimés pelliculés

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 80 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.  
Chaque comprimé contient 160 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.  
Chaque comprimé contient 160 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.  
Chaque comprimé contient 320 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.  
Chaque comprimé contient 320 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

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

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.

Diovan Comp, association à dose fixe, est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le valsartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La posologie recommandée de Diovan Comp X mg/Y mg est un comprimé pelliculé une fois par jour. Une titration de la dose de chaque composant est recommandée. Dans chaque cas, l'augmentation de la dose d'un composant à la dose immédiatement supérieure doit être surveillée afin de réduire le risque d'hypotension et d'autres effets indésirables.

Lorsque cela est cliniquement approprié, un passage direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le valsartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie, à condition que la séquence de titration recommandée de la dose de chaque composant soit suivie.

La réponse clinique à Diovan Comp doit être évaluée après le début du traitement et si la pression artérielle n'est toujours pas contrôlée, la dose peut être augmentée en augmentant l'un des composants jusqu'à une posologie maximale de Diovan Comp de 320 mg/25 mg.

L'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines.



Chez la plupart des patients, l'effet maximal est observé en l'espace de 4 semaines. Cependant, chez certains patients un traitement de 4 à 8 semaines peut être nécessaire. Ceci doit être pris en compte lors de la titration de la dose.

En l'absence d'un effet supplémentaire pertinent observé avec Diovan Comp 320 mg/25 mg après 8 semaines, l'administration d'un autre antihypertenseur ou d'un antihypertenseur supplémentaire doit être envisagée (voir rubrique 5.1).

#### Mode d'administration

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

#### Populations particulières

##### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine  $\geq 30$  ml/min). Du fait du composant hydrochlorothiazide, Diovan Comp est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

##### *Insuffisance hépatique*

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

##### *Sujets âgés*

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

##### *Patients pédiatriques*

Diovan Comp 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 au valsartan, à l'hydrochlorothiazide, aux autres produits dérivés des sulfamides ou à l'un des excipients.
- Deuxième et troisième trimestres de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $< 30$  ml/min), anurie.
- Hypokaliémie réfractaire, hyponatrémie, hypercalcémie et hyperuricémie symptomatique.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Modifications des électrolytes sériques

##### *Valsartan*

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.

##### *Hydrochlorothiazide*

Des cas d'hypokaliémie ont été rapportés pendant le traitement par des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide. Une surveillance fréquente de la kaliémie est recommandée.

L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, a été associée à une hyponatrémie et à une alcalose hypochlorémique. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, augmentent l'excrétion urinaire du magnésium, ce qui peut entraîner une



hypomagnésémie. Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion du calcium, ce qui peut provoquer une hypercalcémie. Comme chez tout patient recevant un traitement diurétique, les taux d'électrolytes sériques doivent être contrôlés régulièrement à des intervalles appropriés.

#### Déplétion sodée et/ou volumique

Les signes cliniques de déséquilibre hydro-électrolytique doivent être surveillés chez les patients recevant des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide.

Dans de rares cas, une hypotension artérielle symptomatique peut survenir après l'instauration du traitement par Diovan Comp 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 Comp.

#### Patients présentant une insuffisance cardiaque chronique sévère ou d'autres pathologies accompagnées d'une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone

Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (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. L'utilisation de Diovan Comp chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique sévère n'a pas été établie.

Cependant, du fait de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, il ne peut pas être exclu que l'utilisation de Diovan Comp puisse également être associée à une altération de la fonction rénale. Diovan Comp ne doit pas être administré chez ces patients.

#### Sténose de l'artère rénale

Diovan Comp ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension chez les patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère rénale sur rein unique, compte tenu de l'augmentation possible de l'urée sanguine et de la créatinine sérique chez ces patients.

#### Hyperaldostéronisme primaire

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

#### Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie obstructive hypertrophique

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

#### Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale dont la clairance de la créatinine est  $\geq 30$  ml/min (voir rubrique 4.2). Il est recommandé de surveiller régulièrement la kaliémie, la créatininémie et le taux d'acide urique en cas d'administration de Diovan Comp chez des patients présentant une insuffisance rénale.

#### Transplantation rénale

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

#### Insuffisance hépatique

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

#### Lupus érythémateux



Des cas d'exacerbation ou d'activation d'un lupus érythémateux disséminé ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide.

#### Autres troubles métaboliques

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter les taux sériques de cholestérol, de triglycérides et d'acide urique. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux chez les patients diabétiques.

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion de calcium urinaire et entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Une hypercalcémie sévère peut être le signe d'une hyperparathyroïdie sous-jacente. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant les explorations de la fonction parathyroïdienne.

#### Photosensibilité

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). Il est recommandé d'arrêter le traitement en cas de survenue d'une réaction de photosensibilité. Si la réintroduction du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

#### Grossesse

Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARAII) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par 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 (voir rubriques 4.3 et 4.6).

#### Générales

La prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à d'autres antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II. Les patients allergiques et asthmatiques sont plus susceptibles de présenter des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide.

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

#### Interactions liées à la fois au valsartan et à l'hydrochlorothiazide

##### 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 et de thiazide, notamment d'hydrochlorothiazide. 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.

##### Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

##### *Autres antihypertenseurs*

Diovan Comp peut majorer les effets des autres agents ayant des effets antihypertenseurs (par exemple IEC, bêta-bloquants, inhibiteurs calciques).

##### *Amines pressives (par exemple noradrénaline, adrénaline)*

Diminution possible de la réponse aux amines pressives, mais insuffisante pour exclure leur utilisation.

*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*



En cas d'administration concomitante, les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des antagonistes de l'angiotensine II et de l'hydrochlorothiazide. De plus, la co-administration de Diovan Comp et d'AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et une augmentation de la kaliémie. Par conséquent, il convient de surveiller la fonction rénale en début de traitement et de maintenir un état d'hydratation approprié du patient.

#### Interactions liées au valsartan

##### Associations déconseillées

*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.

##### *Absence d'interaction*

Dans les études d'interaction médicamenteuse avec valsartan, aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre le valsartan et l'une des substances suivantes : cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide. La digoxine et l'indométhacine pourraient interagir avec la composante hydrochlorothiazide de Diovan Comp (voir interactions liées à l'hydrochlorothiazide).

#### Interactions liées à l'hydrochlorothiazide

##### Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

*Médicaments associés à une perte de potassium et une hypokaliémie* (par exemple diurétiques kaliurétiques, corticoïdes, laxatifs, ACTH, amphotéricine, carbénoxolone, pénicilline G, acide salicylique et dérivés)

Une surveillance de la kaliémie est recommandée si ces médicaments doivent être prescrits avec l'association valsartan-hydrochlorothiazide. Ces médicaments peuvent potentialiser l'effet de l'hydrochlorothiazide sur le potassium sérique (voir rubrique 4.4).

##### *Médicaments qui pourraient induire des torsades de pointe*

- Antiarythmiques de classe Ia (par exemple quinidine, hydroquinidine, disopyramide)
- Antiarythmiques de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide)
- Certains neuroleptiques (par exemple thioridazine, chlorpromazine, lévomepromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol)
- Autres (par exemple bepridil, cisapride, diphémanil, érythromycine i.v., halofantrine, kétansérine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfénadine, vincamine i.v.)

Du fait du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide devrait être administré avec précaution en association avec des médicaments qui pourraient entraîner des torsades de pointe.

##### *Digitaliques*

Des effets indésirables d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie induites par les thiazidiques peuvent survenir et favoriser l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques.

##### *Sels de calcium et vitamine D*

L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, avec la vitamine D ou avec des sels de calcium peut majorer l'élévation de la calcémie.

##### *Antidiabétiques (agents oraux et insuline)*

Les diurétiques thiazidiques peuvent affecter la tolérance au glucose. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie du médicament antidiabétique.



La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par l'éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

#### *Bêta-bloquants et diazoxide*

Le risque d'hyperglycémie peut être majoré en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, avec des bêta-bloquants. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent potentialiser l'effet hyperglycémiant du diazoxide.

#### *Médicaments anti-goutteux (probénécide, sulfinpyrazone et allopurinol)*

Il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments uricosuriques car l'hydrochlorothiazide peut augmenter le taux sérique d'acide urique. Une augmentation de la dose de probénécide ou de sulfinpyrazole peut être nécessaire. L'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol peut être majorée en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide.

#### *Anticholinergiques (par exemple atropine, bipéridène)*

Les agents anticholinergiques peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques, du fait apparemment de la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique.

#### *Amantadine*

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent majorer le risque d'effets indésirables de l'amantadine.

#### *Résines de cholestyramine et colestipol*

L'absorption des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, est diminuée en présence de résines échangeuses d'anions.

#### *Agents cytotoxiques (par exemple cyclophosphamide, méthotrexate)*

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.

#### *Myorelaxants non dépolarisants (par exemple tubocurarine)*

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, potentialisent l'action des dérivés du curare.

#### *Ciclosporine*

Le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutte peut être majoré en cas d'administration concomitante avec la ciclosporine.

#### *Alcool, anesthésiques et sédatifs*

Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir.

#### *Méthyldopa*

Des cas isolés d'anémie hémolytique ont été rapportés chez des patients recevant de façon concomitante de la méthyldopa et de l'hydrochlorothiazide.

#### *Carbamazépine*

Les patients recevant de façon concomitante de l'hydrochlorothiazide et de la carbamazépine peuvent développer une hyponatrémie. Ces patients doivent donc être avertis de la possibilité de réactions d'hyponatrémie et être surveillés en conséquence.

#### *Produits de contraste iodés*

En cas de déshydratation induite par les diurétiques, il existe un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, en particulier en cas d'administration de doses élevées d'un produit de contraste iodé. Les patients doivent être réhydratés avant l'administration.



## 4.6 Grossesse et allaitement

### Grossesse

#### Valsartan

L'utilisation d'ARAI est déconseillée pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4).  
L'utilisation des ARAI est contre-indiquée aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> 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 1<sup>er</sup> 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 inhibiteurs des récepteurs à l'angiotensine II (ARAI) au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement ARAI 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 ARAI doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAI au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> 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 2<sup>ème</sup> 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 ARAI doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### Hydrochlorothiazide

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, notamment pendant le premier trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le deuxième et le troisième trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion foeto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, déséquilibres électrolytiques et thrombopénie.

### Allaitement

Aucune information n'est disponible sur l'utilisation de valsartan au cours de l'allaitement.

L'hydrochlorothiazide passe dans le lait maternel. Par conséquent, l'utilisation de Diovan Comp pendant l'allaitement est déconseillée. 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 de Diovan Comp 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 vertigineuse et de fatigue.

## 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques et les anomalies biologiques survenant plus fréquemment avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide qu'avec le placebo et les cas individuels rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation sont présentés ci-dessous par classe de système d'organe. Des effets indésirables connus pour survenir



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 ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

## Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent	Déshydratation
<b>Affections du système nerveux</b>	
Très rare	Sensations vertigineuses
Peu fréquent	Paresthésies
Fréquence indéterminée	Syncope
<b>Affections oculaires</b>	
Peu fréquent	Vision trouble
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Peu fréquent	Acouphènes
<b>Affections vasculaires</b>	
Peu fréquent	Hypotension
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Peu fréquent	Toux
Fréquence indéterminée	Œdème pulmonaire non cardiogénique
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très rare	Diarrhées
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Peu fréquent	Myalgies
Très rare	Arthralgies
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Fréquence indéterminée	Fonction rénale altérée
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Peu fréquent	Fatigue
<b>Investigations</b>	
Fréquence indéterminée	Elévation du taux sérique d'acide urique, élévation de la bilirubinémie et de la créatininémie, hypokaliémie, hyponatrémie, élévation de l'urée sanguine, neutropénie

Les effets indésirables rapportés antérieurement avec un des composants peuvent être des effets indésirables potentiels de Diovan Comp également, même s'ils n'ont pas été observés dans les études cliniques ou dans la période suivant la mise sur le marché.

## Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence indéterminée	Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, thrombopénie
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Fréquence indéterminée	Autres réactions d'hypersensibilité/allergies y compris maladie sérique
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Fréquence indéterminée	Augmentation du potassium sérique



**Affections de l'oreille et du labyrinthe**

Peu fréquent

Vertige

**Affections vasculaires**

Fréquence indéterminée

Vascularite

**Affections gastro-intestinales**

Peu fréquent

Douleurs abdominales

**Affections hépatobiliaires**

Fréquence indéterminée

Elévation des valeurs de la fonction hépatique

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Fréquence indéterminée

Angioedème, éruption cutanée, prurit

**Troubles rénaux et urinaires**

Fréquence indéterminée

Insuffisance rénale

Tableau 3. Fréquence des effets secondaires avec hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est largement prescrit depuis de nombreuses années, souvent à des doses supérieures à celles administrées avec Diovan Comp. Les effets indésirables ci-dessous ont été rapportés chez des patients traités par des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, en monothérapie :

**Affections hématologiques et du système lymphatique**

Rare

Thrombopénie, parfois accompagnée de purpura

Très rare

Agranulocytose, leucopénie, anémie hémolytique, aplasie médullaire

**Affections du système immunitaire**

Très rare

Réactions d'hypersensibilité

**Affections psychiatriques**

Rare

Dépression, troubles du sommeil

**Affections du système nerveux**

Rare

Céphalée

**Affections cardiaques**

Rare

Arythmies cardiaques

**Affections vasculaires**

Fréquent

Hypotension orthostatique

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Très rare

Déresse respiratoire, incluant pneumopathie et œdème pulmonaire

**Affections gastro-intestinales**

Fréquent

Perte d'appétit, nausées et vomissements bénins

Rare

Constipation, gêne gastro-intestinale

Très rare

Pancréatite

**Affections hépatobiliaires**

Rare

Cholestase intrahépatique ou ictère

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Fréquent

Urticair et autres formes d'éruptions

Rare

Photosensibilisation

Très rare

Vascularite nécrosante et syndrome de Lyell, réactions de type lupus érythémateux cutané, réactivation d'un lupus érythémateux cutané

**Affections des organes de reproduction et du sein**

Fréquent

Impuissance

**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. De plus, les signes et symptômes suivants peuvent survenir du fait du surdosage du composant hydrochlorothiazide : nausées, somnolence, hypovolémie et déséquilibres électrolytiques accompagnés d'arythmies cardiaques et de spasmes musculaires.

#### 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 supplémentation hydrosodée doit être administrée rapidement.

Le valsartan ne peut pas être éliminé par hémodialyse en raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, tandis que l'hydrochlorothiazide est dialysable.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques, valsartan et diurétiques ; code ATC : C09D A03.

#### Valsartan/hydrochlorothiazide

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par l'hydrochlorothiazide 12,5 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) par rapport à l'hydrochlorothiazide 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) et à l'hydrochlorothiazide 25 mg (6,8/5,7 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction  $\geq 10$  mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (60 %) qu'avec l'hydrochlorothiazide 12,5 mg (25 %) et l'hydrochlorothiazide 25 mg (27 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par le valsartan 80 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) par rapport au valsartan 80 mg (3,9/5,1 mmHg) et au valsartan 160 mg (6,5/6,2 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction  $\geq 10$  mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (51 %) qu'avec le valsartan 80 mg (36 %) et le valsartan 160 mg (37 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre placebo à plan factoriel menée pour comparer différents dosages de l'association valsartan/hydrochlorothiazide par rapport à chacun des composants individuels, des réductions moyennes significativement plus importantes de la PA systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) par rapport au placebo (1,9/4,1 mmHg) et à l'hydrochlorothiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) et au valsartan 80 mg (8,8/8,6 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction  $\geq 10$  mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (64 %) qu'avec le placebo (29 %) et l'hydrochlorothiazide (41 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par l'hydrochlorothiazide 12,5 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) par rapport



à l'hydrochlorothiazide 25 mg (5,6/2,1 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA < 140/90 mmHg ou réduction de la PAS  $\geq$  20 mmHg ou réduction de la PAD  $\geq$  10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (50 %) qu'avec l'hydrochlorothiazide 25 mg (25 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par le valsartan 160 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) et valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) par rapport au valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). La différence dans les réductions de la PA entre les doses 160/25 mg et 160/12,5 mg a également atteint la significativité statistique. De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction  $\geq$  10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (68 %) et 160/12,5 mg (62 %) qu'avec le valsartan 160 mg (49 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre placebo à plan factoriel menée pour comparer différents dosages de l'association valsartan/hydrochlorothiazide par rapport à chacun des composants individuels, des réductions moyennes significativement plus importantes de la PA systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) et 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) par rapport au placebo (1,9/4,1 mmHg) et aux monothérapies respectives, c'est-à-dire hydrochlorothiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorothiazide 25 mg (12,7/9,3 mmHg) et valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction  $\geq$  10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (81 %) et valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (76 %) qu'avec le placebo (29 %) et les monothérapies respectives, c'est-à-dire hydrochlorothiazide 12,5 mg (41 %), hydrochlorothiazide 25 mg (54 %) et valsartan 160 mg (59 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par l'hydrochlorothiazide 12,5 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) par rapport à l'hydrochlorothiazide 25 mg (5,6/2,1 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA < 140/90 mmHg ou réduction de la PAS  $\geq$  20 mmHg ou réduction de la PAD  $\geq$  10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (50 %) qu'avec l'hydrochlorothiazide 25 mg (25 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par le valsartan 160 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) et valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) par rapport au valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). La différence dans les réductions de la PA entre les doses 160/25 mg et 160/12,5 mg a également atteint la significativité statistique. De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction  $\geq$  10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (68 %) et 160/12,5 mg (62 %) qu'avec le valsartan 160 mg (49 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre placebo à plan factoriel menée pour comparer différents dosages de l'association valsartan/hydrochlorothiazide par rapport à chacun des composants individuels, des réductions moyennes significativement plus importantes de la PA systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) et 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) par rapport au placebo (1,9/4,1 mmHg) et aux monothérapies respectives, c'est-à-dire hydrochlorothiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorothiazide 25 mg (12,7/9,3 mmHg) et valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg).



De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction  $\geq 10$  mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (81 %) et valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (76 %) qu'avec le placebo (29 %) et les monothérapies respectives, c'est-à-dire hydrochlorothiazide 12,5 mg (41 %), hydrochlorothiazide 25 mg (54 %) et valsartan 160 mg (59 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par le valsartan 320 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) et valsartan/hydrochlorothiazide 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) par rapport au valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

La différence dans les réductions de la PA systolique entre les doses 320/25 mg et 320/12,5 mg a également atteint la significativité statistique. De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction  $\geq 10$  mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 320/25 mg (75 %) et 320/12,5 mg (69 %) qu'avec le valsartan 320 mg (53 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre placebo à plan factoriel menée pour comparer différents dosages de l'association valsartan/hydrochlorothiazide par rapport à chacun des composants individuels, des réductions moyennes significativement plus importantes de la PA systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) et 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) par rapport au placebo (7,0/5,9 mmHg) et aux monothérapies respectives, à savoir hydrochlorothiazide 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydrochlorothiazide 25 mg (14,5/10,8 mmHg) et valsartan 320 mg (13,7/11,3 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction  $\geq 10$  mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 320/25 mg (85 %) et 320/12,5 mg (83 %) par rapport au placebo (45 %) et aux monothérapies respectives, à savoir hydrochlorothiazide 12,5 mg (60 %), hydrochlorothiazide 25 mg (66 %) et valsartan 320 mg (69 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par le valsartan 320 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) et valsartan/hydrochlorothiazide 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) par rapport au valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

La différence dans les réductions de la PA systolique entre les doses 320/25 mg et 320/12,5 mg a également atteint la significativité statistique. De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction  $\geq 10$  mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 320/25 mg (75 %) et 320/12,5 mg (69 %) qu'avec le valsartan 320 mg (53 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre placebo à plan factoriel menée pour comparer différents dosages de l'association valsartan/hydrochlorothiazide par rapport à chacun des composants individuels, des réductions moyennes significativement plus importantes de la PA systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) et 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) par rapport au placebo (7,0/5,9 mmHg) et aux monothérapies respectives, à savoir hydrochlorothiazide 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydrochlorothiazide 25 mg (14,5/10,8 mmHg) et valsartan 320 mg (13,7/11,3 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction  $\geq 10$  mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 320/25 mg (85 %) et 320/12,5 mg (83 %) par rapport au placebo (45 %) et aux monothérapies respectives, à savoir hydrochlorothiazide 12,5 mg (60 %), hydrochlorothiazide 25 mg (66 %) et valsartan 320 mg (69 %).



Des diminutions dose-dépendantes de la kaliémie ont été observées dans les études cliniques contrôlées menées avec le valsartan plus hydrochlorothiazide. Les réductions de la kaliémie ont été plus fréquentes chez les patients recevant 25 mg d'hydrochlorothiazide que chez ceux qui recevaient la dose de 12,5 mg. Dans les études cliniques contrôlées menées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide, l'effet hypokaliémant de l'hydrochlorothiazide a été atténué par l'effet d'épargne potassique du valsartan.

Les effets bénéfiques supplémentaires du valsartan en association avec l'hydrochlorothiazide sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires sont actuellement inconnus.

Des études épidémiologiques ont montré qu'un traitement au long cours par l'hydrochlorothiazide réduit le risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaires.

### Valsartan

Le valsartan, en administration orale, est un antagoniste puissant et spécifique du récepteur de l'angiotensine II. Il inhibe de manière sélective le récepteur AT<sub>1</sub>, responsable des effets connus de l'angiotensine II. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'angiotensine II secondaire au blocage du récepteur AT<sub>1</sub> pourrait stimuler le récepteur AT<sub>2</sub> non bloqué, ce qui semble compenser l'effet du récepteur AT<sub>1</sub>. Aucune activité agoniste partielle sur le récepteur AT<sub>1</sub> n'a été mise en évidence pour le valsartan dont l'affinité pour le récepteur AT<sub>1</sub> est beaucoup plus forte (environ 20 000 fois) que pour le récepteur AT<sub>2</sub>. 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 ( $p < 0,05$ ).

L'administration de valsartan 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, la réduction maximale de la pression artérielle avec toute dose est généralement obtenue en 2 à 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 valsartan 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.

### Hydrochlorothiazide

Le tube contourné distal du rein est le site d'action principal des diurétiques thiazidiques. Il a été démontré qu'un récepteur à haute affinité présent dans le cortex rénal est le site de liaison principal pour l'action diurétique des thiazidiques et l'inhibition du transport du NaCl dans les tubes contournés distaux. On pense que le mode d'action des thiazidiques est l'inhibition du cotransporteur du Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, peut-être par compétition pour le site Cl<sup>-</sup>, ce qui affecte ainsi les mécanismes de réabsorption des électrolytes : directement en augmentant l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités sensiblement égales et indirectement en réduisant le volume plasmatique par cette action diurétique, avec par conséquent une augmentation de l'activité rénine plasmatique (ARP), de la sécrétion d'aldostérone et de la perte de potassium urinaire et une diminution du potassium sérique. L'angiotensine II étant responsable du lien rénine-aldostérone, la diminution de la kaliémie est moins prononcée en cas de co-administration de valsartan que celle qui est observée avec l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Valsartan/hydrochlorothiazide

La disponibilité systémique de l'hydrochlorothiazide est diminuée d'environ 30 % en cas de co-administration avec le valsartan. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide ne modifie pas significativement la cinétique du valsartan. Cette interaction observée n'a pas d'effet sur l'administration du valsartan et de l'hydrochlorothiazide en association, puisque les études cliniques contrôlées ont montré un effet antihypertenseur net, supérieur à celui obtenu avec une des deux substances actives administrées en monothérapie ou avec le placebo.

### Valsartan

#### *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<sub>max</sub>) 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.

#### *Biotransformation*

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.

#### *Elimination*



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.

### Hydrochlorothiazide

#### *Absorption*

Après administration d'une dose orale, l'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement ( $T_{\max}$  d'environ 2 heures), les caractéristiques d'absorption étant comparables pour les formulations en suspension et en comprimé. Après administration orale, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 60 % à 80 %. Il a été rapporté que l'administration avec un repas peut augmenter ou diminuer la disponibilité systémique de l'hydrochlorothiazide par rapport à l'administration à jeun. L'amplitude de ces effets est faible et a peu de signification clinique. L'augmentation de l'ASC moyenne est linéaire et dose-proportionnelle dans l'intervalle thérapeutique. La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas modifiée après des administrations répétées et l'accumulation est minime lorsque le médicament est pris une fois par jour.

#### *Distribution*

La cinétique de distribution et d'élimination est généralement décrite par une fonction de décroissance bi-exponentielle. Le volume apparent de distribution est de 4 à 8 l/kg. L'hydrochlorothiazide circulant est lié aux protéines sériques (40 % à 70 %), essentiellement à l'albumine sérique. L'hydrochlorothiazide s'accumule également dans les érythrocytes à une concentration représentant environ 1,8 fois la concentration plasmatique.

#### *Elimination*

Pour l'hydrochlorothiazide, plus de 95 % de la dose absorbée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale implique une filtration passive et une sécrétion active dans les tubules rénaux. La demi-vie terminale est de 6 à 15 heures.

### Populations particulières

#### *Sujets âgés*

Chez certaines personnes âgées, une exposition sanguine au valsartan légèrement plus élevée que chez des sujets jeunes a été constatée, sans toutefois que cela ait une signification clinique. Des données limitées semblent indiquer que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est diminuée chez les sujets âgés sains ou hypertendus par rapport à des volontaires sains jeunes.

#### *Insuffisance rénale*

A la posologie recommandée de Diovan Comp, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 70 ml/min.

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de Diovan Comp chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $< 30$  ml/ml) et chez les patients sous dialyse. Le valsartan est fortement lié aux protéines plasmatiques et il ne peut pas être éliminé par dialyse, tandis que l'hydrochlorothiazide est dialysable.

La clairance rénale de l'hydrochlorothiazide implique une filtration passive et une sécrétion active dans les tubules rénaux. Comme il peut être attendu pour un composé éliminé presque exclusivement par voie rénale, la fonction rénale a un effet notable sur la cinétique de l'hydrochlorothiazide (voir rubrique 4.3).

#### *Insuffisance hépatique*



Dans une étude pharmacocinétique menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (n = 6) à modérée (n = 5), l'exposition au valsartan a été multipliée par 2 environ par rapport à des volontaires sains.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du valsartan chez les patients atteints de dysfonctionnement hépatique sévère (voir rubrique 4.3). La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas significativement modifiée en cas d'hépatopathie.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

La toxicité potentielle de l'association valsartan/hydrochlorothiazide après administration orale a été étudiée chez le rat et le mouton dans des études durant jusqu'à six mois. Il n'a pas été observé de données excluant l'utilisation de doses thérapeutiques chez l'homme.

Il est très probable que les modifications produites par l'association dans les études de toxicité chronique ont été causées par le composant valsartan. L'organe cible des toxicités a été le rein, la réaction étant plus prononcée chez le mouton que chez le rat. L'association a provoqué des lésions rénales (néphropathie avec basophilie tubulaire, augmentation de l'urémie, de la créatininémie et de la kaliémie, augmentation du volume mictionnel et des électrolytes urinaires à partir de 30 mg/kg/jour de valsartan + 9 mg/kg/jour d'hydrochlorothiazide chez le rat et de 10 mg/kg/jour + 3 mg/kg/jour chez le mouton, probablement du fait d'une altération de l'hémodynamique rénale. Chez le rat, ces doses représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) sur une base mg/m<sup>2</sup>. Chez le mouton, elles représentent respectivement 0,3 et 1,2 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m<sup>2</sup>. (Les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour de valsartan en association avec 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide chez un patient de 60 kg).

L'administration de doses élevées de l'association valsartan/hydrochlorothiazide a entraîné une diminution des indices érythrocytaires (numération érythrocytaire, hémoglobine, hématocrite, à partir des doses de 100 + 31 mg/kg/jour chez le rat et 30 + 9 mg/kg/jour chez le mouton). Chez le rat, ces doses représentent respectivement 3,0 et 12 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m<sup>2</sup>. Chez le mouton, elles représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m<sup>2</sup>. (Les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour de valsartan en association avec 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide chez un patient de 60 kg).

Des lésions de la muqueuse gastrique ont été observées chez le mouton (à partir de 30 + 9 mg/kg/jour). Dans le rein, l'association a également provoqué une hyperplasie des artéioles afférentes (à la dose de 600 + 188 mg/kg/jour chez le rat et à partir de 30 + 9 mg/kg/jour chez le mouton). Chez le mouton, ces doses représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m<sup>2</sup>. Chez le rat, elles représentent respectivement 18 et 73 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m<sup>2</sup>. (Les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour de valsartan en association avec 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide chez un patient de 60 kg).

Les effets mentionnés ci-dessus semblent être dus aux effets pharmacologiques du valsartan à doses élevées (blocage de l'inhibition par l'angiotensine II de la libération de rénine, avec stimulation des cellules productrices de rénine) et ils surviennent également avec les IEC. Ces données ne semblent pas pertinentes en cas d'administration de doses thérapeutiques de valsartan chez l'homme.

Il n'a pas été mené d'études de mutagénicité, cassures chromosomiques ou cancérogenèse avec l'association valsartan-hydrochlorothiazide car il n'a pas été mis en évidence d'interactions entre les deux substances. Cependant, ces études ont été conduites séparément avec le valsartan et l'hydrochlorothiazide et elles n'ont pas révélé de signes de mutagénicité, cassures chromosomiques ou cancérogenèse.



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 développement (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'homme sur la base de mg/m<sup>2</sup> (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg). Des résultats comparables ont été observés avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide chez le rat et le lapin. Les études de développement embryo-fœtal (segment II) menées avec le valsartan/hydrochlorothiazide chez le rat et le lapin n'ont pas révélé de tératogénicité, mais une foetotoxicité associée à la toxicité maternelle a été observée.

## **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(S) 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 Comp et noms associés (voir Annexe I) 80 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
Diovan Comp et noms associés (voir Annexe I) 160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
Diovan Comp et noms associés (voir Annexe I) 160 mg/25 mg comprimés pelliculés  
Diovan Comp et noms associés (voir Annexe I) 320 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
Diovan Comp et noms associés (voir Annexe I) 320 mg/25 mg comprimés pelliculés  
Valsartan/hydrochlorothiazide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide  
Chaque comprimé pelliculé contient 160 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide  
Chaque comprimé pelliculé contient 160 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide  
Chaque comprimé pelliculé contient 320 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide  
Chaque comprimé pelliculé contient 320 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide

**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



<b>9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION</b>
---

[A compléter au niveau national]

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

<b>11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE</b>
--

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

<b>12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE</b>
---

[A compléter au niveau national]

<b>13. NUMERO DU LOT</b>
--------------------------

Lot

<b>14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE</b>
--

[A compléter au niveau national]

<b>15. INDICATIONS D'UTILISATION</b>
--------------------------------------

[A compléter au niveau national]

<b>16. INFORMATIONS EN BRAILLE</b>
------------------------------------

[A compléter au niveau national]



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

**PLAQUETTES THERMOFORMEES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Diovan Comp et noms associés (voir Annexe I) 80 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
Diovan Comp et noms associés (voir Annexe I) 160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
Diovan Comp et noms associés (voir Annexe I) 160 mg/25 mg comprimés pelliculés  
Diovan Comp et noms associés (voir Annexe I) 320 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
Diovan Comp et noms associés (voir Annexe I) 320 mg/25 mg comprimés pelliculés  
Valsartan/hydrochlorothiazide

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

[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

<b>Diovan Comp</b> et noms associés (voir Annexe I) <b>80 mg/12,5 mg comprimés pelliculés</b>
<b>Diovan Comp</b> et noms associés (voir Annexe I) <b>160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés</b>
<b>Diovan Comp</b> et noms associés (voir Annexe I) <b>160 mg/25 mg comprimés pelliculés</b>
<b>Diovan Comp</b> et noms associés (voir Annexe I) <b>320 mg/12,5 mg comprimés pelliculés</b>
<b>Diovan Comp</b> et noms associés (voir Annexe I) <b>320 mg/25 mg comprimés pelliculés</b>

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

Valsartan/hydrochlorothiazide

**Veillez lire 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, 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 Comp et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Diovan Comp
3. Comment prendre Diovan Comp
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Diovan Comp
6. Informations supplémentaires

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

Diovan Comp, comprimé pelliculé, contient deux substances actives appelées valsartan et hydrochlorothiazide. Ces deux substances aident à contrôler la pression artérielle élevée (hypertension).

- **Valsartan** 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. Valsartan agit en bloquant l'effet de l'angiotensine II. Ceci entraîne un relâchement des vaisseaux sanguins et une diminution de la pression artérielle.
- **L'hydrochlorothiazide** appartient à une classe de médicaments appelés diurétiques thiazidiques. L'hydrochlorothiazide augmente le débit urinaire, ce qui fait également baisser la pression artérielle.

Diovan Comp est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle qui n'est pas suffisamment contrôlée par une des substances administrée seule.

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 COMP**

### **Ne prenez jamais Diovan Comp :**

- si vous êtes allergique (hypersensible) au valsartan, à l'hydrochlorothiazide, aux dérivés des sulfamides (des substances apparentées chimiquement à l'hydrochlorothiazide) ou à l'un des autres composants contenus dans Diovan Comp
- si vous êtes **enceinte depuis plus de 3 mois** (il est également préférable d'éviter de prendre Diovan Comp en début de grossesse - voir rubrique Grossesse et allaitement).
- si vous avez une maladie du foie **sévère**.
- si vous avez une maladie rénale **sévère**.
- si vous avez des difficultés pour uriner.
- si vous êtes sous dialyse (rein artificiel).
- si votre taux sanguin de potassium ou de sodium est inférieur à la normale ou si votre taux sanguin de calcium est supérieur à la normale malgré un traitement.
- si vous souffrez de crises de goutte.

**Si l'une de ces situations s'applique à vous, ne prenez pas ce médicament et parlez-en à votre médecin.**

### **Faites attention avec Diovan Comp**

- si vous prenez des médicaments épargneurs de potassium, des suppléments potassiques, des substituts de sel contenant du potassium ou d'autres médicaments qui augmentent la quantité de potassium dans le sang tels que l'héparine. Votre médecin pourra avoir besoin de vérifier régulièrement la quantité de potassium dans votre sang.
- si votre taux sanguin de potassium est faible.
- si vous présentez des diarrhées ou vomissements sévères.
- si vous prenez de fortes doses de diurétiques.
- si vous avez une maladie cardiaque sévère.
- si vous présentez une sténose (rétrécissement) des artères du rein.
- si vous avez reçu récemment une transplantation rénale.
- 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 Comp est déconseillée si vous êtes dans ce cas.
- si vous avez une maladie du foie ou des reins.
- si vous présentez une fièvre, une éruption cutanée et des douleurs articulaires, qui peuvent être des signes de lupus érythémateux disséminé (LED, une maladie auto-immune).
- si vous êtes diabétique, si vous souffrez de la goutte ou si vous avez des taux sanguins élevés de cholestérol ou de graisses.
- si vous avez développé des réactions allergiques en prenant d'autres médicaments antihypertenseurs de cette classe (antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II) ou si vous êtes allergique ou asthmatique.
- ce médicament peut augmenter la sensibilité de la peau au soleil.

L'utilisation de Diovan Comp 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 Comp 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 et allaitement).

### **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 Comp 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 concerne particulièrement les médicaments suivants :

- le lithium, un médicament utilisé pour traiter certains types de maladies psychiatriques
- les médicaments qui affectent ou peuvent être affectés par le taux sanguin de potassium, tels que la digoxine, un médicament utilisé pour réguler le rythme cardiaque, certains médicaments neuroleptiques
- les médicaments qui peuvent augmenter la quantité de potassium dans votre sang, tels que les suppléments potassiques, les substituts de sel contenant du potassium, les médicaments épargneurs de potassium, l'héparine
- les médicaments qui peuvent diminuer la quantité de potassium dans votre sang, tels que les corticoïdes, certains laxatifs
- les diurétiques, les médicaments utilisés pour traiter la goutte tels que l'allopurinol, la vitamine D thérapeutique et les suppléments de calcium, les médicaments utilisés pour traiter le diabète (antidiabétiques oraux ou insulines)
- les autres médicaments qui font baisser la pression artérielle, tels que les bêta-bloquants ou la méthyldopa, ou les médicaments qui resserrent les vaisseaux sanguins ou stimulent le cœur, tels que la noradrénaline ou l'adrénaline
- les médicaments qui augmentent le taux de sucre dans le sang, tels que le diazoxide
- les médicaments anticancéreux tels que le méthotrexate ou le cyclophosphamide
- les médicaments utilisés pour soulager la douleur (antalgiques)
- les médicaments utilisés pour traiter l'arthrite
- les médicaments destinés à détendre les muscles (myorelaxants) tels que la tubocurarine
- les médicaments anti-cholinergiques tels que l'atropine ou le biperidène
- l'amantadine (un médicament utilisé en prévention de la grippe)
- la cholestyramine et le colestipol (des médicaments utilisés pour traiter l'hyperlipidémie [taux de graisses élevé dans le sang])
- la ciclosporine, un médicament utilisé pour empêcher le rejet de l'organe après une transplantation
- certains antibiotiques (tétracyclines), anesthésiques et sédatifs
- la carbamazépine, un médicament utilisé pour traiter les états épileptiques.

### **Aliments et boissons**

Vous pouvez prendre Diovan Comp avec ou sans aliments.

Évitez de consommer de l'alcool avant d'avoir parlé à votre médecin. L'alcool peut provoquer une diminution plus importante de votre pression artérielle et/ou augmenter le risque de vertiges ou d'évanouissement.

### **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 Comp 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 Comp. Diovan Comp 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.**

DiovanComp est déconseillé chez les femmes qui allaitent. Votre médecin pourrait choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter, surtout si votre enfant est un nouveau-né ou un 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 comment vous réagissez à Diovan Comp. Comme avec beaucoup d'autres médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, Diovan Comp peut, dans de rares cas, entraîner des sensations vertigineuses et affecter la capacité à se concentrer.

### **Informations importantes concernant certains composants de Diovan Comp**

[A compléter au niveau national]

## **3. COMMENT PRENDRE DIOVAN COMP**

Prenez toujours Diovan Comp comme votre médecin vous l'a indiqué 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. De nombreuses 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.

Votre médecin vous dira combien de comprimés de Diovan Comp vous devez prendre. En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin pourra vous prescrire une dose plus élevée ou plus faible.

- La dose habituelle de Diovan Comp est un comprimé par jour.
- Vous ne devez pas modifier la dose ou arrêter de prendre les comprimés sans l'avis de votre médecin.
- Ce médicament doit être pris à la même heure chaque jour, en général le matin.
- Vous pouvez prendre Diovan Comp avec ou sans aliments.
- Avalez le comprimé avec un verre d'eau.

### **Si vous avez pris plus de Diovan Comp 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 Comp**

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.

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

### **Si vous arrêtez de prendre Diovan Comp**

L'arrêt de votre traitement par Diovan Comp peut entraîner une aggravation de votre hypertension. 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 Comp 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
- indéterminée : la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

**Certains effets indésirables peuvent être graves et nécessitent une prise en charge médicale immédiate :**

Vous devez immédiatement consulter votre médecin en cas de symptômes d'angioedème, tels que :

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

**Les autres effets indésirables incluent :**

*Peu fréquent :*

- toux
- pression artérielle basse
- étourdissements
- déshydratation (avec les symptômes suivants : soif, bouche et langue sèches, uriner peu fréquemment, urines sombres, peau sèche)
- douleurs musculaires
- fatigue
- sensations de picotements ou d'engourdissement
- vision trouble
- bruits (par exemple sifflements, bourdonnements) dans les oreilles

*Très rare*

- sensations vertigineuses
- diarrhées
- douleurs articulaires

*Fréquence indéterminée*

- difficultés respiratoires
- diminution importante du débit urinaire
- taux faible de sodium dans le sang (accompagné parfois de nausées, de fatigue, de confusion, de malaise et de convulsions)
- taux faible de potassium dans le sang (accompagné parfois de faiblesse musculaire, de spasmes musculaires et d'anomalies du rythme cardiaque)
- taux faible de globules blancs dans le sang (avec des symptômes tels que fièvre, infections cutanées, mal de gorge ou aphtes dans la bouche dus à des infections, faiblesse)
- augmentation du taux de bilirubine dans le sang (ce qui peut, dans des cas sévères, entraîner un jaunissement de la peau et des yeux)
- augmentation du taux d'urée et de créatinine dans le sang (qui peut indiquer une fonction rénale anormale)
- augmentation du taux d'acide urique dans le sang (ce qui peut, dans des cas sévères, provoquer des crises de goutte)
- syncope (évanouissement)

**Effets indésirables rapportés avec le valsartan ou l'hydrochlorothiazide administrés seuls, mais qui n'ont pas été observés avec Diovan Comp :**



## Valsartan

### *Peu fréquent*

- sensation de la tête qui tourne
- douleurs abdominales

### *Fréquence indéterminée*

- éruption cutanée avec ou sans démangeaisons, accompagnées de certains des signes ou symptômes suivants : fièvre, douleur articulaire, douleur musculaire, gonflement des ganglions lymphatiques, et/ou symptômes grippaux
- éruption cutanée, taches violacées à rougeâtres, fièvre, démangeaisons (signes d'inflammation des vaisseaux sanguins)
- taux faible de plaquettes sanguines (avec parfois des saignements ou ecchymoses (bleus) inhabituels)
- augmentation du taux de potassium dans le sang (qui peut provoquer des spasmes musculaires, ou une anomalie du rythme cardiaque)
- réactions allergiques (avec des symptômes tels qu'éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficultés pour respirer ou avaler, vertiges)
- gonflement, essentiellement du visage et de la gorge ; éruption cutanée ; démangeaisons
- augmentation des valeurs de la fonction hépatique
- diminution du taux d'hémoglobine et du pourcentage de globules rouges dans le sang (ce qui peut, dans des cas sévères, entraîner une anémie)
- Insuffisance rénale

## Hydrochlorothiazide

### *Fréquent*

- éruption cutanée accompagnée de démangeaisons ou autres types d'éruptions
- diminution de l'appétit
- nausées et vomissements légers
- évanouissements, évanouissement en passant en position debout
- impuissance

### *Rare*

- gonflement et formation d'ampoules sur la peau (due à une plus grande sensibilité au soleil)
- constipation, gêne gastrique ou intestinale, troubles hépatiques (jaunissement de la peau ou des yeux)
- rythme cardiaque irrégulier
- maux de tête
- troubles du sommeil
- humeur triste (dépression)
- taux faible de plaquettes sanguines (ce qui peut parfois entraîner des saignements ou des ecchymoses (bleus) sous la peau)

### *Très rare*

- inflammation des vaisseaux sanguins accompagnée de symptômes tels qu'éruption cutanée, taches violacées à rougeâtres, fièvre
- démangeaisons ou rougeur de la peau
- formation de vésicules (ampoules) sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche
- desquamation de la peau (la peau qui pèle)
- fièvre
- éruption sur le visage associée à des douleurs articulaires
- troubles musculaires
- fièvre (lupus érythémateux cutané)



- douleurs gastriques hautes sévères ; manque ou taux faible des différentes cellules sanguines
- réactions allergiques sévères
- difficultés pour respirer
- infection pulmonaire ; essoufflement

**Si l'un des effets mentionnés devient grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.**

## **5. COMMENT CONSERVER DIOVAN COMP**

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser Diovan Comp après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- [Conditions de conservation – A compléter au niveau national]
- Ne pas utiliser, 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 Comp**

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

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

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/YYYY}.**

[A compléter au niveau national]