

**ANNEXE I**

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

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>                                | <u>Nom de fantaisie</u>       | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|-------------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| Autriche           | Novartis Pharma GmbH<br>Stella-Klein-Löw-Weg 17<br>A-1020 Wien<br>(Tel: + 43-1-8665 70) | Diovan 40 mg Filmtabletten    | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Autriche           | Novartis Pharma GmbH<br>Stella-Klein-Löw-Weg 17<br>A-1020 Wien<br>(Tel: + 43-1-8665 70) | Angiosan 40 mg Filmtabletten  | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Autriche           | Novartis Pharma GmbH<br>Stella-Klein-Löw-Weg 17<br>A-1020 Wien<br>(Tel: + 43-1-8665 70) | Diovan 80 mg Filmtabletten    | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Autriche           | Novartis Pharma GmbH<br>Stella-Klein-Löw-Weg 17<br>A-1020 Wien<br>(Tel: + 43-1-8665 70) | Angiosan 80 mg Filmtabletten  | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Autriche           | Novartis Pharma GmbH<br>Stella-Klein-Löw-Weg 17<br>A-1020 Wien<br>(Tel: + 43-1-8665 70) | Diovan 160 mg Filmtabletten   | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Autriche           | Novartis Pharma GmbH<br>Stella-Klein-Löw-Weg 17<br>A-1020 Wien<br>(Tel: + 43-1-8665 70) | Angiosan 160 mg Filmtabletten | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Autriche           | Novartis Pharma GmbH<br>Stella-Klein-Löw-Weg 17<br>A-1020 Wien<br>(Tel: + 43-1-8665 70) | Diovan 320 mg Filmtabletten   | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>                                       | <u>Nom de fantaisie</u>       | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|--|-------------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| Autriche           | Novartis Pharma GmbH<br>Stella-Klein-Löw-Weg 17<br>A-1020 Wien<br>(Tel: + 43-1-8665 70)        | Angiosan 320 mg Filmtabletten | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Belgique           | N.V. Novartis Pharma S.A.<br>Medialaan 40, bus 1<br>B-1800 Vilvoorde<br>(Tel: +32-2-246 16 11) | Diovane 40 mg                 | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Belgique           | N.V. Novartis Pharma S.A.<br>Medialaan 40, bus 1<br>B-1800 Vilvoorde<br>(Tel: +32-2-246 16 11) | Diovane 80 mg                 | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Belgique           | N.V. Novartis Pharma S.A.<br>Medialaan 40, bus 1<br>B-1800 Vilvoorde<br>(Tel: +32-2-246 16 11) | Diovane 160 mg                | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Belgique           | N.V. Novartis Pharma S.A.<br>Medialaan 40, bus 1<br>B-1800 Vilvoorde<br>(Tel: +32-2-246 16 11) | Diovane 320 mg                | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Bulgarie           | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Germany<br>(Tel: +49-911-273-0)  | Diovan 40 mg                  | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Bulgarie           | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Germany<br>(Tel: +49-911-273-0)  | Diovan 80 mg                  | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>  | <u>Nom de fantaisie</u> | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|-------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| Bulgarie           | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Germany<br>(Tel: +49-911-273-0)   | Diovan 160 mg           | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Bulgarie           | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Germany<br>(Tel: +49-911-273-0)   | Diovan 320 mg           | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Chypre             | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>United Kingdom<br>(Tel: +44-1276-69 22 55) | Diovan 40 mg            | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Chypre             | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>United Kingdom<br>(Tel: +44-1276-69 22 55) | Diovan 80 mg            | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Chypre             | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>United Kingdom<br>(Tel: +44-1276-69 22 55) | Diovan 160 mg           | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>  | <u>Nom de fantaisie</u> | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|-------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| Chypre             | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>United Kingdom<br>(Tel: +44-1276-69 22 55) | Diovan 320 mg           | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| République Tchèque | NOVARTIS s.r.o. Pharma<br>Nagano III.<br>U Nákladového nádraží 10<br>130 00 Praha 3<br>(Tel +420-2-2577 51 11)                                  | Diovan 40 mg            | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| République Tchèque | NOVARTIS s.r.o. Pharma<br>Nagano III.<br>U Nákladového nádraží 10<br>130 00 Praha 3<br>(Tel +420-2-2577 51 11)                                  | Diovan 160 mg           | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Danemark           | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>DK-2100 København Ø<br>(Tel: +45-39-16 84 00 )  | Diovan 40 mg            | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Danemark           | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>DK-2100 København Ø<br>(Tel: +45-39-16 84 00 )  | Diovan 80 mg            | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Danemark           | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>DK-2100 København Ø<br>(Tel: +45-39-16 84 00 )  | Diovan 160 mg           | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Danemark           | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>DK-2100 København Ø<br>(Tel: +45-39-16 84 00 )  | Diovan 320 mg           | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>  | <u>Nom de fantaisie</u> | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|-------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| Estonie            | Novartis Finland OY<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo<br>Finland<br>(Tel: + 358-9-6133 22 11) | Diovan                  | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Estonie            | Novartis Finland OY<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo<br>Finland<br>(Tel: + 358-9-6133 22 11) | Diovan                  | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Estonie            | Novartis Finland OY<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo<br>Finland<br>(Tel: + 358-9-6133 22 11) | Diovan                  | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Estonie            | Novartis Finland OY<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo<br>Finland<br>(Tel: + 358-9-6133 22 11) | Diovan                  | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Finlande           | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo<br>(Tel: + 358-9-6133 22 11)            | Diovan 40 mg            | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Finlande           | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo<br>(Tel: + 358-9-6133 22 11)            | Diovan 80 mg            | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Finlande           | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo<br>(Tel: + 358-9-6133 22 11)            | Diovan 160 mg           | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>   | <u>Nom de fantaisie</u> | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|--|-------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| Finlande           | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo<br>(Tel: + 358-9-6133 22 11)               | Diovan 320 mg           | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| France             | Novartis Pharma S.A.S.<br>2 and 4, rue Lionel Terray<br>92500 RUEIL-MALMAISON<br>(Tel: +33-1-5547 60 00) | Tareg 40 mg             | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| France             | Novartis Pharma S.A.S.<br>2 and 4, rue Lionel Terray<br>92500 RUEIL-MALMAISON<br>(Tel: +33-1-5547 60 00) | Tareg 80 mg             | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| France             | Novartis Pharma S.A.S.<br>2 and 4, rue Lionel Terray<br>92500 RUEIL-MALMAISON<br>(Tel: +33-1-5547 60 00) | Tareg 160 mg            | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Allemagne          | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>(Tel: +49-911-273-0)                       | Diovan 40 mg            | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Allemagne          | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>(Tel: +49-911-273-0)                       | Cordinate 40 mg         | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Allemagne          | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>(Tel: +49-911-273-0)                       | Provas 40 mg            | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Allemagne          | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>(Tel: +49-911-273-0)                       | Diovan 80 mg            | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>                           | <u>Nom de fantaisie</u> | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|--|-------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| Allemagne          | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>(Tel: +49-911-273-0) | Cordinate 80 mg         | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Allemagne          | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>(Tel: +49-911-273-0) | Provas 80 mg            | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Allemagne          | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>(Tel: +49-911-273-0) | Diovan 160 mg protect   | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Allemagne          | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>(Tel: +49-911-273-0) | Cordinate 160 mg        | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Allemagne          | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>(Tel: +49-911-273-0) | Provas 160 mg           | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Allemagne          | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>(Tel: +49-911-273-0) | Diovan 320 mg forte     | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Allemagne          | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>(Tel: +49-911-273-0) | Cordinate 320 mg        | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Allemagne          | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>(Tel: +49-911-273-0) | Provas 320 mg           | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>   | <u>Nom de fantaisie</u> | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|--|-------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| Grèce              | Novartis (Hellas) S.A.C.I.<br>National Road No. 1 (12th Km)<br>Metamorphosis<br>GR-144 51 Athens<br>(Tel: +30-210-281 17 12) | Diovan 40 mg            | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Grèce              | Novartis (Hellas) S.A.C.I.<br>National Road No. 1 (12th Km)<br>Metamorphosis<br>GR-144 51 Athens<br>(Tel: +30-210-281 17 12) | Dalzad 40 mg            | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Grèce              | Novartis (Hellas) S.A.C.I.<br>National Road No. 1 (12th Km)<br>Metamorphosis<br>GR-144 51 Athens<br>(Tel: +30-210-281 17 12) | Diovan 80 mg            | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Grèce              | Novartis (Hellas) S.A.C.I.<br>National Road No. 1 (12th Km)<br>Metamorphosis<br>GR-144 51 Athens<br>(Tel: +30-210-281 17 12) | Dalzad 80 mg            | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Grèce              | Novartis (Hellas) S.A.C.I.<br>National Road No. 1 (12th Km)<br>Metamorphosis<br>GR-144 51 Athens<br>(Tel: +30-210-281 17 12) | Diovan 160 mg           | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Grèce              | Novartis (Hellas) S.A.C.I.<br>National Road No. 1 (12th Km)<br>Metamorphosis<br>GR-144 51 Athens<br>(Tel: +30-210-281 17 12) | Dalzad 160 mg           | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>   | <u>Nom de fantaisie</u> | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|--|-------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| Grèce              | Novartis (Hellas) S.A.C.I.<br>National Road No. 1 (12th Km)<br>Metamorphosis<br>GR-144 51 Athens<br>(Tel: +30-210-281 17 12) | Diovan 320 mg           | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Grèce              | Novartis (Hellas) S.A.C.I.<br>National Road No. 1 (12th Km)<br>Metamorphosis<br>GR-144 51 Athens<br>(Tel: +30-210-281 17 12) | Dalzad 320 mg           | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Hongrie            | Novartis Hungaria Kft.<br>Bartók Béla út 43-47<br>H-1114 Budapest<br>(Tel: +36-1-457 65 00)                                  | Diovan 40 mg            | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Hongrie            | Novartis Hungaria Kft.<br>Bartók Béla út 43-47<br>H-1114 Budapest<br>(Tel: +36-1-457 65 00)                                  | Diovan 80 mg            | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Hongrie            | Novartis Hungaria Kft.<br>Bartók Béla út 43-47<br>H-1114 Budapest<br>(Tel: +36-1-457 65 00)                                  | Diovan 160 mg           | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Hongrie            | Novartis Hungaria Kft.<br>Bartók Béla út 43-47<br>H-1114 Budapest<br>(Tel: +36-1-457 65 00)                                  | Diovan 320 mg           | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Islande            | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>DK-2100 København Ø<br>Denmark<br>(Tel: +45-39-16 84 00)                         | Diovan 40 mg            | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>  | <u>Nom de fantaisie</u> | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|-------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| Islande            | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>DK-2100 København Ø<br>Denmark<br>(Tel: +45-39-16 84 00)  | Diovan 80 mg            | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Islande            | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>DK-2100 København Ø<br>Denmark<br>(Tel: +45-39-16 84 00)  | Diovan 160 mg           | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Islande            | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>DK-2100 København Ø<br>Denmark<br>(Tel: +45-39-16 84 00)  | Diovan 320 mg           | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Irlande            | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>United Kingdom<br>(Tel: +44-1276-69 22 55) | Diovan 40 mg            | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Irlande            | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>United Kingdom<br>(Tel: +44-1276-69 22 55) | Diovan 80 mg            | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>  | <u>Nom de fantaisie</u> | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|-------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| Irlande            | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>United Kingdom<br>(Tel: +44-1276-69 22 55) | Diovan 160 mg           | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Irlande            | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>United Kingdom<br>(Tel: +44-1276-69 22 55) | Diovan 320 mg           | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Italie             | Novartis Farma S.p.A.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>I-21040 Origgio<br>(Tel: + 39-02-96542214)   | Tareg 40 mg             | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Italie             | Novartis Farma S.p.A.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>I-21040 Origgio<br>(Tel: + 39-02-96542214)   | Rixil 40 mg             | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Italie             | Novartis Farma S.p.A.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>I-21040 Origgio<br>(Tel: + 39-02-96542214)   | Tareg 80 mg             | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Italie             | Novartis Farma S.p.A.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>I-21040 Origgio<br>(Tel: + 39-02-96542214)   | Rixil 80 mg             | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Italie             | Novartis Farma S.p.A.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>I-21040 Origgio<br>(Tel: + 39-02-96542214)   | Tareg 160 mg            | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>  | <u>Nom de fantaisie</u> | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|-------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| Italie             | Novartis Farma S.p.A.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>I-21040 Origgio<br>(Tel: + 39-02-96542214)       | Rixil 160 mg            | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Italie             | Novartis Farma S.p.A.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>I-21040 Origgio<br>(Tel: + 39-02-96542214)       | Tareg 320 mg            | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Italie             | Novartis Farma S.p.A.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>I-21040 Origgio<br>(Tel: + 39-02-96542214)       | Rixil 320 mg            | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Lettonie           | Novartis Finland OY<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo<br>Finland<br>(Tel: + 358-9-6133 22 11) | Diovan 40 mg            | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Lettonie           | Novartis Finland OY<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo<br>Finland<br>(Tel: + 358-9-6133 22 11) | Diovan 80 mg            | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Lettonie           | Novartis Finland OY<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo<br>Finland<br>(Tel: + 358-9-6133 22 11) | Diovan 160 mg           | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Lettonie           | Novartis Finland OY<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo<br>Finland<br>(Tel: + 358-9-6133 22 11) | Diovan 320 mg           | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>  | <u>Nom de fantaisie</u>                   | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|---|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| Lithuanie          | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo<br>Finland<br>(Tel: + 358-9-6133 22 11) | Diovan 80 mg plèvele dengtos<br>tabletès  | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Lithuanie          | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo<br>Finland<br>(Tel: + 358-9-6133 22 11) | Diovan 160 mg plèvele dengtos<br>tabletès | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Lithuanie          | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo<br>Finland<br>(Tel: + 358-9-6133 22 11) | Diovan 320 mg plèvele dengtos<br>tabletès | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Luxembourg         | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Germany<br>(Tel: +49-911-273-0)         | Diovan 40 mg                              | 40 mg         | omprimés pelliculés         | Voie orale                   |
| Luxembourg         | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Germany<br>(Tel: +49-911-273-0)         | Diovan 80 mg                              | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Luxembourg         | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Germany<br>(Tel: +49-911-273-0)         | Diovan 160 mg                             | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>  | <u>Nom de fantaisie</u> | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|-------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| Luxembourg         | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Germany<br>(Tel: +49-911-273-0)   | Diovan 320 mg           | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Malte              | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>United Kingdom<br>(Tel: +44-1276-69 22 55) | Diovan 40 mg            | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Malte              | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>United Kingdom<br>(Tel: +44-1276-69 22 55) | Diovan 80 mg            | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Malte              | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>United Kingdom<br>(Tel: +44-1276-69 22 55) | Diovan 160 mg           | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Malte              | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>United Kingdom<br>(Tel: +44-1276-69 22 55) | Diovan 320 mg           | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>  | <u>Nom de fantaisie</u> | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|-------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| Pays-Bas           | Novartis Pharma B.V.<br>Postbus 241<br>NL-6824 DP Arnhem<br>(Tel: + 31-26-378 21 00)              | Diovan 40               | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Pays-Bas           | Novartis Pharma B.V.<br>Postbus 241<br>NL-6800 LZ Arnhem<br>(Tel: + 31-26-378 21 00)              | Diovan 80               | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Pays-Bas           | Novartis Pharma B.V.<br>Postbus 241<br>NL-6824 DP Arnhem<br>(Tel: + 31-26-378 21 00)              | Diovan 160              | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Pays-Bas           | Novartis Pharma B.V.<br>Postbus 241<br>NL-6824 DP Arnhem<br>(Tel: + 31-26-378 21 00)              | Diovan 320              | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Norvège            | Novartis Norge AS<br>Brynsalléen 4<br>Postboks 237 Økern<br>NO-0510 Oslo<br>(Tel: +47-2305 20 00) | Diovan 40 mg            | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Norvège            | Novartis Norge AS<br>Brynsalléen 4<br>Postboks 237 Økern<br>NO-0510 Oslo<br>(Tel: +47-2305 20 00) | Diovan 80 mg            | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Norvège            | Novartis Norge AS<br>Brynsalléen 4<br>Postboks 237 Økern<br>NO-0510 Oslo<br>(Tel: +47-2305 20 00) | Diovan 160 mg           | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>  | <u>Nom de fantaisie</u> | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|-------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| Norvège            | Novartis Norge AS<br>Brynsalléen 4<br>Postboks 237 Økern<br>NO-0510 Oslo<br>(Tel: +47-2305 20 00) | Diovan 320 mg           | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Pologne            | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Germany<br>(Tel: +49-911-273-0)     | Diovan                  | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Pologne            | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Germany<br>(Tel: +49-911-273-0)     | Diovan                  | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Pologne            | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Germany<br>(Tel: +49-911-273-0)     | Diovan                  | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Pologne            | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Germany<br>(Tel: +49-911-273-0)     | Diovan                  | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>   | <u>Nom de fantaisie</u> | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|--|-------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| Portugal           | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A.<br>Rua do Centro Empresarial,<br>Edifício 8<br>Quinta da Beloura<br>P-2710-444 Sintra<br>(Tel: +351 21 000 86 00)   | Diovan                  | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Portugal           | Laboratório Normal-Produtos Farmacêuticos, Lda<br>Rua do Centro Empresarial,<br>Edifício 8<br>Quinta da Beloura<br>P-2710-444 Sintra<br>(Tel: +351 21 000 86 00) | Tareg                   | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Portugal           | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A.<br>Rua do Centro Empresarial,<br>Edifício 8<br>Quinta da Beloura<br>P-2710-444 Sintra<br>(Tel: +351 21 000 86 00)   | Diovan                  | 80 mg         | comprimé pelliculés         | Voie orale                   |
| Portugal           | Laboratório Normal-Produtos Farmacêuticos, Lda<br>Rua do Centro Empresarial,<br>Edifício 8<br>Quinta da Beloura<br>P-2710-444 Sintra<br>(Tel: +351 21 000 86 00) | Tareg                   | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>   | <u>Nom de fantaisie</u>              | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|--|--------------------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| Portugal           | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A.<br>Rua do Centro Empresarial,<br>Edifício 8<br>Quinta da Beloura<br>P-2710-444 Sintra<br>(Tel: +351 21 000 86 00)   | Diovan                               | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Portugal           | Laboratório Normal-Produtos Farmacêuticos, Lda<br>Rua do Centro Empresarial,<br>Edifício 8<br>Quinta da Beloura<br>P-2710-444 Sintra<br>(Tel: +351 21 000 86 00) | Tareg                                | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Portugal           | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A.<br>Rua do Centro Empresarial,<br>Edifício 8<br>Quinta da Beloura<br>P-2710-444 Sintra<br>(Tel: +351 21 000 86 00)   | Diovan                               | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Roumanie           | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Germany<br>(Tel: +49-911-273-0)  | Diovan 40 mg,<br>film coated tablets | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Roumanie           | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Germany<br>(Tel: +49-911-273-0)  | Diovan 80 mg, film coated<br>tablets | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>  | <u>Nom de fantaisie</u>            | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|------------------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| Roumanie           | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Germany<br>(Tel: +49-911-273-0)                                 | Diovan 160 mg, film coated tablets | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Slovaquie          | NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III.<br>U Nákladového nádraží 10<br>130 00 Praha 3<br>Czech Republic<br>(Tel +420-2-2577 51 11) | Diovan 40 mg                       | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Slovaquie          | NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III.<br>U Nákladového nádraží 10<br>130 00 Praha 3<br>Czech Republic<br>(Tel +420-2-2577 51 11) | Diovan 80 mg                       | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Slovaquie          | NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III.<br>U Nákladového nádraží 10<br>130 00 Praha 3<br>Czech Republic<br>(Tel +420-2-2577 51 11) | Diovan 160 mg                      | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Slovaquie          | NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III.<br>U Nákladového nádraží 10<br>130 00 Praha 3<br>Czech Republic<br>(Tel +420-2-2577 51 11) | Diovan 320 mg                      | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>   | <u>Nom de fantaisie</u>                                    | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|--|--|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| Slovénie           | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Germany<br>(Tel: +49-911-273-0)                        | Diovan 40 mg filmsko obložene tablete                      | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Slovénie           | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Germany<br>(Tel: +49-911-273-0)                        | Diovan 80 mg filmsko obložene tablete                      | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Slovénie           | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Germany<br>(Tel: +49-911-273-0)                        | Diovan 160 mg filmsko obložene tablete                     | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Slovénie           | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Germany<br>(Tel: +49-911-273-0)                        | Diovan 320 mg filmsko obložene tablete                     | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Espagne            | Novartis Farmacéutica, S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes,<br>764<br>08013 Barcelona<br>(Tel: +34-93-306 42 00) | Diován Cardio 40 mg comprimidos recubiertos con película   | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Espagne            | Novartis Farmacéutica, S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes,<br>764<br>08013 Barcelona<br>(Tel: +34-93-306 42 00) | Kalpress Cardio 40 mg comprimidos recubiertos con película | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>   | <u>Nom de fantaisie</u>                                       | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|--|---|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| Espagne            | Novartis Farmacéutica, S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes,<br>764<br>08013 Barcelona<br>(Tel: +34-93-306 42 00) | Miten Cardio 40 mg<br>comprimidos recubiertos con<br>película | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Espagne            | Novartis Farmacéutica, S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes,<br>764<br>08013 Barcelona<br>(Tel: +34-93-306 42 00) | Diován 80 mg comprimidos<br>recubiertos con película          | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Espagne            | Novartis Farmacéutica, S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes,<br>764<br>08013 Barcelona<br>(Tel: +34-93-306 42 00) | Kalpress 80 mg comprimidos<br>recubiertos con película        | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Espagne            | Novartis Farmacéutica, S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes,<br>764<br>08013 Barcelona<br>(Tel: +34-93-306 42 00) | Miten 80 mg comprimidos<br>recubiertos con película           | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Espagne            | Novartis Farmacéutica, S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes,<br>764<br>08013 Barcelona<br>(Tel: +34-93-306 42 00) | Diován 160 mg comprimidos<br>recubiertos con película         | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Espagne            | Novartis Farmacéutica, S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes,<br>764<br>08013 Barcelona<br>(Tel: +34-93-306 42 00) | Kalpress 160 mg comprimidos<br>recubiertos con película       | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>   | <u>Nom de fantaisie</u>                                 | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|--|---|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| Espagne            | Novartis Farmacéutica, S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes,<br>764<br>08013 Barcelona<br>(Tel: +34-93-306 42 00) | Miten 160 mg comprimidos<br>recubiertos con película    | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Espagne            | Novartis Farmacéutica, S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes,<br>764<br>08013 Barcelona<br>(Tel: +34-93-306 42 00) | Diován 320 mg comprimidos<br>recubiertos con película   | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Espagne            | Novartis Farmacéutica, S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes,<br>764<br>08013 Barcelona<br>(Tel: +34-93-306 42 00) | Kalpress 320 mg comprimidos<br>recubiertos con película | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Espagne            | Novartis Farmacéutica, S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes,<br>764<br>08013 Barcelona<br>(Tel: +34-93-306 42 00) | Miten 320 mg comprimidos<br>recubiertos con película    | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Suède              | Novartis Sverige AB<br>Kemistvägen 1B<br>P.O. Box 1150<br>SE-183 11 Täby<br>(Tel: + 46-8-732 32 00)                  | Diovan  | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Suède              | Novartis Sverige AB<br>Kemistvägen 1B<br>P.O. Box 1150<br>SE-183 11 Täby<br>(Tel: + 46-8-732 32 00)                  | Angiosan  | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>  | <u>Nom de fantaisie</u> | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|-------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| Suède              | Novartis Sverige AB<br>Kemistvägen 1B<br>P.O. Box 1150<br>SE-183 11 Täby<br>(Tel: + 46-8-732 32 00) | Valsartan Novartis      | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Suède              | Novartis Sverige AB<br>Kemistvägen 1B<br>P.O. Box 1150<br>SE-183 11 Täby<br>(Tel: + 46-8-732 32 00) | Diovan                  | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Suède              | Novartis Sverige AB<br>Kemistvägen 1B<br>P.O. Box 1150<br>SE-183 11 Täby<br>(Tel: + 46-8-732 32 00) | Angiosan                | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Suède              | Novartis Sverige AB<br>Kemistvägen 1B<br>P.O. Box 1150<br>SE-183 11 Täby<br>(Tel: + 46-8-732 32 00) | Valsartan Novartis      | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Suède              | Novartis Sverige AB<br>Kemistvägen 1B<br>P.O. Box 1150<br>SE-183 11 Täby<br>(Tel: + 46-8-732 32 00) | Diovan                  | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Suède              | Novartis Sverige AB<br>Kemistvägen 1B<br>P.O. Box 1150<br>SE-183 11 Täby<br>(Tel: + 46-8-732 32 00) | Angiosan                | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>  | <u>Nom de fantaisie</u> | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|-------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| Suède              | Novartis Sverige AB<br>Kemistvägen 1B<br>P.O. Box 1150<br>SE-183 11 Täby<br>(Tel: + 46-8-732 32 00)                           | Valsartan Novartis      | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Suède              | Novartis Sverige AB<br>Kemistvägen 1B<br>P.O. Box 1150<br>SE-183 11 Täby<br>(Tel: + 46-8-732 32 00)                           | Diovan                  | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Suède              | Novartis Sverige AB<br>Kemistvägen 1B<br>P.O. Box 1150<br>SE-183 11 Täby<br>(Tel: + 46-8-732 32 00)                           | Angiosan                | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Suède              | Novartis Sverige AB<br>Kemistvägen 1B<br>P.O. Box 1150<br>SE-183 11 Täby<br>(Tel: + 46-8-732 32 00)                           | Valsartan Novartis      | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Royaume-Uni        | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>(Tel: +44-1276-69 22 55) | Diovan 40 mg            | 40 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Royaume-Uni        | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>(Tel: +44-1276-69 22 55) | Diovan 80 mg            | 80 mg         | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>  | <u>Nom de fantaisie</u> | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|-------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| Royaume-Uni        | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>(Tel: +44-1276-69 22 55) | Diovan 160 mg           | 160 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |
| Royaume-Uni        | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>(Tel: +44-1276-69 22 55) | Diovan 320 mg           | 320 mg        | comprimés pelliculés        | Voie orale                   |

**ANNEXE II**

**MODIFICATIONS DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET DE LA  
NOTICE**

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Diovan et noms associés 3 mg/ml solution buvable

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque ml de solution contient 3 mg de valsartan.

Excipients :

Chaque ml de solution contient 0,3 g de saccharose, 1,62 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (E128) et 5 mg de poloxamer (188).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution transparente, incolore à jaune pâle.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement de l'hypertension chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans.

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

#### Posologie

#### Enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans

Chez les enfants qui ne sont pas capables d'avaler des comprimés, l'utilisation de Diovan solution buvable à des doses allant jusqu'à 80 mg de valsartan (correspondant à 27 ml) est recommandée. L'exposition systémique et le pic de concentration plasmatique de valsartan sont plus élevés avec la solution buvable qu'avec les comprimés.

La posologie initiale de Diovan solution buvable est de 20 mg (correspondant à 7 ml de solution) une fois par jour pour les enfants de poids inférieur à 35 kg et de 40 mg (correspondant à 13 ml de solution) une fois par jour pour ceux pesant 35 kg ou plus. La posologie devra être adaptée en fonction de la réponse tensionnelle jusqu'à une dose maximale de 80 mg de valsartan (correspondant à 27 ml de solution).

Il n'est pas recommandé de changer de Diovan comprimés à Diovan solution buvable sauf en cas de nécessité clinique en raison de l'insuffisance des informations concernant les doses appropriées lors de changement entre les deux formes. Des comparaisons indirectes suggèrent que la biodisponibilité du valsartan avec la solution est environ 2 fois plus élevée qu'avec les comprimés.

Par conséquent, si le passage de Diovan comprimés à Diovan solution buvable est considéré comme cliniquement indispensable, la dose de valsartan doit être adaptée comme décrit dans le tableau ci-dessous et la pression artérielle devra être étroitement contrôlée. La dose sera adaptée en fonction de la réponse tensionnelle et de la tolérance.

| Comprimés         | Solution   |                      |
|-------------------|--|----------------------|
| Dose de valsartan | Dose de valsartan à administrer lors du changement   | Volume à administrer |
| 40 mg             | 20 mg  | 7 ml                 |
| 80 mg             | 40 mg  | 13 ml                |
| 160 mg            | 80 mg  | 27 ml                |
| 320 mg            | En raison du volume élevé de solution nécessaire, l'utilisation de la solution n'est pas recommandée |                      |

Si le passage de Diovan comprimés à Diovan solution buvable est considéré comme cliniquement indispensable, la même dose initiale en milligrammes doit être administrée. Par la suite, un contrôle fréquent de la pression artérielle devra être effectué en prenant en compte un sous-dosage potentiel. La dose devra être adaptée ultérieurement en fonction de la réponse tensionnelle et de la tolérance.

#### Enfants âgés de moins de 6 ans

Les données disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2. Néanmoins, l'efficacité et la sécurité d'emploi de Diovan chez les enfants âgés de 1 à 6 ans n'ont pas été établies.

#### Utilisation chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans présentant une insuffisance rénale

L'utilisation chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min et chez les patients pédiatriques sous dialyse n'a pas été étudiée. Par conséquent, le valsartan n'est pas recommandé chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine > 30 ml/min. La fonction rénale et la kaliémie devront être étroitement surveillées (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### Utilisation chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans présentant une insuffisance hépatique

Comme chez les adultes, Diovan est contre-indiqué chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique sévère, de cirrhose biliaire et chez les patients atteints de cholestase (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). L'expérience clinique de l'utilisation de Diovan chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée est limitée. La posologie de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg chez ces patients.

#### Insuffisance cardiaque et infarctus du myocarde récent dans la population pédiatrique

Diovan n'est pas recommandé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ou de l'infarctus du myocarde récent chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données d'efficacité et de sécurité d'emploi.

#### Mode d'administration

Diovan peut être pris au cours ou en dehors des repas. Il doit être pris avec un verre d'eau.

### **4.3 Contre-indications**

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

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

#### Hyperkaliémie

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

#### Altération de la fonction rénale

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

#### Insuffisance hépatique

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

#### Déplétion sodée et/ou volumique

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

#### Sténose de l'artère rénale

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

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

#### Transplantation rénale

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

#### Hyperaldostéronisme primaire

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

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

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

#### Diabète

Diovan solution buvable contient 0,3 g de saccharose par millilitre, ceci doit être pris en compte chez les patients diabétiques.

#### Intolérance héréditaire au fructose, malabsorption du glucose-galactose ou déficit en sucrase-isomaltase

Diovan solution buvable contenant du saccharose, il ne doit pas être administré chez les patients ayant des troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

#### Parahydroxybenzoate de méthyle

Diovan solution buvable contient du parahydroxybenzoate de méthyle pouvant entraîner des réactions allergiques (potentiellement retardées).

Diovan solution buvable contient du poloxamer (188) pouvant entraîner des selles molles.

### Grossesse

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

### Autres pathologies avec stimulation du système rénine-angiotensine

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

### Population pédiatrique

#### Changement de forme pharmaceutique

Diovan solution buvable n'est pas bioéquivalent à la formulation des comprimés et les patients ne devront pas changer de forme sauf en cas de nécessité médicale. Pour les recommandations concernant la posologie dans ce cas, voir rubrique 4.2.

#### Insuffisance rénale

L'utilisation chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min et chez les patients pédiatriques sous dialyse n'a pas été étudiée. Par conséquent, le valsartan n'est pas recommandé chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine > 30 ml/min (voir rubriques 4.2 et 5.2). La fonction rénale et la kaliémie devront être étroitement surveillées pendant le traitement avec valsartan, en particulier dans les cas où le valsartan est administré à des patients présentant des états cliniques (fièvre, déshydratation) susceptibles d'altérer la fonction rénale.

#### Insuffisance hépatique

Comme chez les adultes, Diovan est contre-indiqué chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique sévère, de cirrhose biliaire et chez les patients atteints de cholestase (voir rubriques 4.3 et 5.2). L'expérience clinique de l'utilisation de Diovan chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée est limitée. La posologie de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg chez ces patients.

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

### Association déconseillée

#### *Lithium*

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

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

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

### Précaution d'emploi en cas d'utilisation concomitante

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

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

### *Autres*

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

### Population pédiatrique

Chez les enfants et adolescents hypertendus, chez qui les troubles rénaux sous-jacents sont fréquents, l'utilisation concomitante de valsartan et d'autres médicaments inhibant le système aldostérone rénine angiotensine et pouvant augmenter la kaliémie devra se faire avec précaution. La fonction rénale et la kaliémie devront être étroitement surveillées.

## **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

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

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1er trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

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

### Allaitement

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

### Fécondité

Le valsartan n'a pas d'effet sur la capacité de reproduction du rat mâle ou femelle à des doses orales allant jusqu'à 200 mg/kg/jour. Cette dose correspond à 6 fois la dose recommandée chez l'homme exprimée en mg/m<sup>2</sup> (les calculs prennent comme hypothèse une dose orale de 320 mg/jour et un poids du patient de 60 kg).

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

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

### **4.8 Effets indésirables**

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

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

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

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

#### - Hypertension

| <b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>    |   |
|---|---|
| Fréquence inconnue  | Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, neutropénie, thrombocytopénie         |
| <b>Affections du système immunitaire</b>                      |   |
| Fréquence inconnue  | Hypersensibilité y compris maladie du sérum   |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>             |   |
| Fréquence inconnue  | Augmentation du potassium sérique   |
| <b>Affection de l'oreille et du labyrinthe</b>                |   |
| Peu fréquent  | Vertige   |
| <b>Affections vasculaires</b>                                 |   |
| Fréquence inconnue  | Vascularite   |
| <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> |   |
| Peu fréquent  | Toux  |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                         |   |
| Peu fréquent  | Douleurs abdominales  |
| <b>Troubles hépato-biliaires</b>                              |   |
| Fréquence inconnue  | Elévation des valeurs de la fonction hépatique, y compris augmentation de la bilirubine sérique |

|  |  |
|--|--|
| <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>           |  |
| Fréquence inconnue   | Angioœdème, éruption cutanée, prurit                                 |
| <b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>         |  |
| Fréquence inconnue   | Myalgie  |
| <b>Affections du rein et des voies urinaires</b>               |  |
| Fréquence inconnue   | Insuffisance et atteinte rénales, Elévation de la créatinine sérique |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> |  |
| Peu fréquent   | Fatigue  |

### Population pédiatrique

#### Hypertension

L'effet antihypertenseur du valsartan a été évalué dans deux études cliniques randomisées, en double aveugle, chez 561 patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans. A l'exception de troubles gastro-intestinaux isolés (tels qu'une douleur abdominale, des nausées, des vomissements) et de vertiges, aucune différence significative en termes de type, fréquence ou sévérité des effets indésirables n'a été identifiée entre le profil de tolérance chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans et celui précédemment rapporté chez les patients adultes.

L'évaluation du développement et de la fonction neurocognitive chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans n'a révélé aucun effet cliniquement significatif après un traitement par Diovan pendant une année.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, chez 90 enfants âgés de 1 à 6 ans, suivie d'une année d'extension en ouvert, deux décès et des cas isolés d'élévation marquée des transaminases hépatiques ont été observés. Ces cas sont survenus dans une population présentant des comorbidités significatives. Un lien de causalité avec Diovan n'a pas été établi. Dans une seconde étude ayant randomisée 75 enfants âgés de 1 à 6 ans, aucune élévation significative des transaminases hépatiques ou de décès ne sont survenus lors du traitement par valsartan.

L'hyperkaliémie était plus fréquemment observée chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans présentant une maladie rénale chronique sous-jacente.

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

- Post-infarctus du myocarde et/ou insuffisance cardiaque (étudiés seulement chez les patients adultes)

|  |  |
|--|--|
| <b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> |  |
| Fréquence inconnue   | Thrombocytopénie                           |
| <b>Affections du système immunitaire</b>                   |  |
| Fréquence inconnue   | Hypersensibilité y compris maladie sérique |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>          |  |
| Peu fréquent   | Hyperkaliémie                              |
| Fréquence inconnue   | Augmentation du potassium sérique          |

|  |   |
|--|---|
| <b>Affections du système nerveux</b>                           |   |
| Fréquent   | Sensation vertigineuse, Sensation vertigineuse orthostatique  |
| Peu fréquent   | Syncope, Céphalée   |
| <b>Affection de l'oreille et du labyrinthe</b>                 |   |
| Peu fréquent   | Vertige   |
| <b>Affections cardiaques</b>                                   |   |
| Peu fréquent   | Insuffisance cardiaque  |
| <b>Affections vasculaires</b>                                  |   |
| Fréquent   | Hypotension, Hypotension orthostatique                        |
| Fréquence inconnue   | Vascularite   |
| <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>  |   |
| Peu fréquent   | Toux  |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                          |   |
| Peu fréquent   | Nausée, Diarrhée  |
| <b>Troubles hépato-biliaires</b>                               |   |
| Fréquence inconnue   | Elévations des valeurs de la fonction hépatique               |
| <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>           |   |
| Peu fréquent   | Angioedème  |
| Fréquence inconnue   | Eruption cutanée, Prurit                                      |
| <b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>         |   |
| Fréquence inconnue   | Myalgie   |
| <b>Affections du rein et des voies urinaires</b>               |   |
| Fréquent   | Atteinte et insuffisance rénales                              |
| Peu fréquent   | Insuffisance rénale aiguë, Elévation de la créatinine sérique |
| Fréquence inconnue   | Augmentation de l'urée plasmatique                            |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> |   |
| Peu fréquent   | Asthénie, Fatigue   |

## 4.9 Surdosage

### Symptômes

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

### Traitement

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

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

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

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Le valsartan, en administration orale, est un antagoniste puissant et spécifique du récepteur de l'angiotensine II. Il inhibe de manière sélective le récepteur 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> libre, 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 ( $p < 0,05$ ).

#### Utilisation chez l'adulte

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

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

L'association de valsartan et d'hydrochlorothiazide permet d'obtenir une réduction supplémentaire significative de la pression artérielle.

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

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

#### Hypertension (population pédiatrique)

L'effet antihypertenseur du valsartan a été évalué dans quatre études cliniques randomisées, en double aveugle, chez 561 patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans et 165 patients âgés de 1 à 6 ans. Les troubles urinaires et rénaux ainsi que l'obésité étaient les pathologies sous-jacentes les plus fréquentes, pouvant contribuer à l'hypertension des enfants inclus dans ces études.

### Expérience clinique chez les enfants âgés de 6 ans ou plus

Dans une étude clinique menée chez 261 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les patients de poids < 35 kg ont reçu 10, 40 et 80 mg de valsartan comprimés une fois par jour (dose faible, intermédiaire et élevée) et les patients de poids ≥ 35 kg ont reçu 20, 80 et 160 mg de valsartan comprimés une fois par jour (dose faible, intermédiaire et élevée). A la fin des 2 semaines, le valsartan a diminué la pression artérielle diastolique et systolique de façon dose dépendante. Globalement, les trois doses de valsartan (faible, intermédiaire et élevée) ont diminué significativement la pression artérielle systolique respectivement de 8, 10, 12 mm Hg par rapport à l'état initial. Les patients ont été re-randomisés soit pour continuer à recevoir la même dose de valsartan, soit pour recevoir le placebo. Chez les patients qui continuaient à recevoir la dose intermédiaire et élevée de valsartan, la pression artérielle systolique au creux de l'effet a été diminuée de -4 et -7 mm Hg par rapport à celle des patients ayant reçu le placebo. Chez les patients qui continuaient à recevoir la faible dose de valsartan, la pression artérielle systolique au creux de l'effet était similaire à celle observée chez les patients ayant reçu le placebo. Globalement, une efficacité antihypertensive dose dépendante du valsartan a été observée dans tous les sous-groupes démographiques.

Dans une autre étude clinique ayant inclus 300 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 18 ans, les patients éligibles étaient randomisés pour recevoir soit du valsartan, soit de l'énalapril pendant 12 semaines. Les enfants de poids compris entre ≥ 18 kg et < 35 kg recevaient valsartan 80 mg ou énalapril 10 mg, ceux de poids compris entre ≥ 35 kg et < 80 kg recevaient valsartan 160 mg ou énalapril 20 mg, ceux de poids ≥ 80 mg recevaient valsartan 320 mg ou énalapril 40 mg. La diminution de la pression artérielle systolique a été comparable chez les patients ayant reçu le valsartan (15 mm Hg) et chez ceux ayant reçu l'énalapril (14 mm Hg) (p de non infériorité < 0,0001). Des résultats similaires ont été observés pour la pression artérielle diastolique, qui a été diminuée de 9,1 mm Hg et de 8,5 mm Hg respectivement avec le valsartan et l'énalapril.

### Expérience clinique chez les enfants âgés de moins de 6 ans

Deux études cliniques ont été menées respectivement chez 90 et 75 patients âgés de 1 à 6 ans. Aucun enfant âgé de moins de 1 an n'a été inclus dans ces études. Dans la première étude, l'efficacité du valsartan a été confirmée par rapport au placebo mais une dose-réponse n'a pas pu être démontrée. Dans la deuxième étude, des doses plus élevées de valsartan ont été associées à des diminutions plus importantes de la PA mais la dose-réponse n'a pas atteint la signification statistique et la différence entre les traitements par rapport au placebo était non significative. En raison de ces résultats, le valsartan n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge (voir rubrique 4.8).

L'Agence Européenne du Médicament a exonéré le laboratoire de l'obligation de soumettre les résultats des études de Diovan dans l'ensemble des sous-groupes de la population pédiatrique dans l'insuffisance cardiaque et dans l'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent. Voir rubrique 4.2 pour plus d'information sur l'utilisation dans la population pédiatrique.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption :

Après administration orale de valsartan seul, les pics de concentration plasmatique de valsartan sont atteints après 2 à 4 heures avec les comprimés et 1 à 2 heures avec la solution buvable. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 % et 39 % respectivement avec les comprimés et la solution buvable. Les concentrations sanguines de valsartan (mesurées par l'AUC) et les pics plasmatiques ( $C_{max}$ ) diminuent respectivement d'environ 40 % et 50 % si le valsartan est administré au cours d'un repas, mais les taux plasmatiques sont similaires 8 heures après la prise, que le patient ait été à jeun ou non. Toutefois, cette réduction de l'AUC n'est pas associée à une diminution cliniquement significative de l'effet thérapeutique, c'est pourquoi le valsartan peut être pris pendant ou en dehors des repas.

### Distribution :

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

### Métabolisme :

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

### Élimination :

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

### Populations particulières

#### Altération de la fonction rénale

On n'a constaté aucune corrélation entre la fonction rénale et les concentrations sanguines du valsartan, ce qui est attendu pour une substance dont la clairance rénale ne représente que 30 % de la clairance plasmatique totale. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une atteinte rénale (clairance de la créatinine  $> 10$  ml/min). Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de Diovan chez les patients dont la clairance de la créatinine est  $< 10$  ml/min et chez les patients dialysés. Le valsartan doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubrique 4.2 et 4.4).

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

#### Insuffisance hépatique

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

#### Population pédiatrique

Dans une étude chez 26 patients pédiatriques hypertendus (âgés de 1 à 16 ans) recevant une dose unique de suspension de valsartan (0,9 à 2 mg/kg en moyenne, avec une dose maximum de 80 mg), la clairance (litres/h/kg) du valsartan a été similaire quel que soit l'âge entre 1 an et 16 ans et comparable à celle des adultes recevant la même formulation.

#### Insuffisance rénale

L'utilisation chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine  $< 30$  ml/min et chez les patients pédiatriques sous dialyse n'a pas été étudiée. Par conséquent, le valsartan n'est pas recommandé chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine  $> 30$  ml/min. La fonction rénale et la kaliémie devront être étroitement surveillées (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### 5.3 Données de sécurité précliniques

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

Chez le rat, des doses toxiques maternelles (600 mg/kg/jour) dans les derniers jours de la gestation et de la lactation, ont entraîné une survie et un gain pondéral inférieurs ainsi qu'un retard de croissance (décollement de l'auricule, ouverture du conduit auditif) chez la progéniture (voir rubrique 4.6). Ces doses chez le rat (600 mg/kg/jour) représentent environ 18 fois la dose recommandée chez l'humain sur la base de mg/m<sup>2</sup> (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Lors des études non cliniques de sécurité, l'administration chez le rat de fortes doses de valsartan (200 à 600 mg/kg de poids corporel) a entraîné une diminution des paramètres relatifs aux globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) et l'apparition de signes probants d'altération de l'hémodynamique rénale (urémie légèrement augmentée, hyperplasie tubulaire rénale et basophilie chez les mâles). Ces doses chez le rat (200 à 600 mg/kg/jour) représentent environ 6 à 18 fois la dose recommandée chez l'humain sur la base de mg/m<sup>2</sup> (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

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

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

#### Population pédiatrique

Des administrations orales quotidiennes de valsartan à des doses aussi faibles que 1 mg/kg/jour (environ 10-35 % de la dose pédiatrique maximale recommandée de 4 mg/kg/jour sur la base de l'exposition systémique) administrées chez les rats nouveaux-nés/jeunes (de 7 à 70 jours après la naissance) a entraîné des lésions rénales irréversibles et permanentes. Les effets mentionnés ci-dessus correspondent à un effet pharmacologique exagéré attendu des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes de l'angiotensine II de type 1. De tels effets sont observés lorsque des rats sont traités pendant les 13 premiers jours de leur vie. Cette période correspond à la période de gestation de 36 semaines chez l'homme, qui peut éventuellement se prolonger jusqu'à 44 semaines après la conception. Les rats jeunes de l'étude valsartan ont été traités jusqu'au jour 70 et la survenue d'un effet sur la maturation rénale (4-6 semaines après la naissance) ne peut être exclue. La maturation des fonctions rénales est un processus évolutif au cours de la première année de vie chez l'homme. Ainsi, une conséquence clinique chez les enfants âgés de moins de 1 an ne peut être exclue, même si les données précliniques n'indiquent pas de problème de sécurité d'emploi chez les enfants âgés de plus de 1 an.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Saccharose  
Parahydroxybenzoate de méthyle (E128)  
Sorbate de potassium  
Poloxamer (188)  
Acide citrique anhydre  
Citrate de sodium  
Arôme artificiel goût myrtille (538926°C)  
Propylène glycol (E1520)

Hydroxyde de sodium  
Acide chlorhydrique  
Eau purifiée

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet

## **6.3 Durée de conservation**

18 mois

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Après ouverture, le flacon peut être conservé jusqu'à 3 mois à une température ne dépassant pas 30°C.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon de 180 ml en verre ambré de type III avec un bouchon de sécurité enfant en polypropylène, incluant un disque de fermeture en polyéthylène et un anneau de fermeture sécurité jaune. La boîte contient également un kit d'administration avec une seringue pour administration orale en polypropylène de 5 ml, un adaptateur à enfoncer dans le goulot du flacon et un gobelet doseur en polypropylène de 30 ml.

Conditionnement : 1 flacon contenant 160 ml de solution buvable.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

## **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

[A compléter au niveau national]

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[A compléter au niveau national]

## **ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET L'EMBALLAGE PRIMAIRE**

**CARTON/ETIQUETTE FLACON**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Diovan et noms associés 3 ml/ml solution buvable  
Valsartan

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

Chaque ml contient 3 mg de valsartan.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du saccharose, du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et du poloxamer (188) (voir la notice pour plus d'informations).

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 flacon contenant 160 ml de solution buvable.  
1 kit d'administration incluant un adaptateur à enfoncer dans le goulot du flacon, une seringue pour administration orale de 5 ml et un gobelet doseur de 30 ml.

**5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Après ouverture, le flacon peut être conservé jusqu'à 3 mois à une température ne dépassant pas 30°C.

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

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

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

[A compléter au niveau national]

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

[A compléter au niveau national]

**NOTICE**

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### Diovan et noms associés 3 mg/ml solution buvable

Valsartan

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

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

**Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que Diovan et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Diovan
3. Comment prendre Diovan
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Diovan
6. Informations supplémentaires  
Mode d'emploi de la seringue pour administration orale et du gobelet doseur

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

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

Diovan 3 mg/ml solution buvable **peut être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans**. L'hypertension artérielle augmente l'effort fourni par le cœur et les artères. En l'absence de traitement, l'hypertension peut endommager les vaisseaux sanguins du cerveau, du cœur et des reins et peut entraîner un accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale. L'hypertension artérielle augmente le risque de crise cardiaque. Le fait d'abaisser votre pression artérielle jusqu'à un niveau normal permet de diminuer le risque d'apparition de ces pathologies.

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

**Ne prenez jamais Diovan**

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

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

**Faites attention avec Diovan**

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

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

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

### **Prise d'autres médicaments**

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

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

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

### **Aliments et boissons**

Vous pouvez prendre Diovan avec ou sans aliments.

### **Grossesse et allaitement**

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

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

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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

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

- Diovan solution contient 0,3 g de **saccharose** par millilitre. Vous devez en tenir compte si vous êtes diabétique. Si votre médecin vous a dit que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre Diovan solution. La quantité de saccharose contenue dans Diovan solution peut être nocive pour vos dents.
- Diovan solution contient du **parahydroxybenzoate de méthyle** (E128). Cela peut entraîner des réactions allergiques, pouvant survenir avec un certain délai après l'administration de la solution et se manifester par une éruption cutanée, des démangeaisons, un urticaire. Si l'un de ces effets indésirables devient grave, parlez-en à votre médecin.
- Diovan solution contient du **poloxamer (188)**. Cela peut provoquer des selles molles.

## **3. COMMENT PRENDRE DIOVAN**

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

### **Lisez le mode d'emploi à la fin de cette notice avant d'utiliser la seringue pour administration orale et le gobelet doseur**

#### **Posologie**

Prenez Diovan solution une fois par jour

- Si vous pesez moins de 35 kg
  - la posologie habituelle est de 20 mg de valsartan (correspondant à 7 ml de solution)
- Si vous pesez plus de 35 kg
  - la posologie habituelle est de 40 mg de valsartan (correspondant à 13 ml de solution)

Dans certains cas, votre médecin pourra vous prescrire une dose de 80 mg (correspondant à 27 ml de solution).

Vous pouvez prendre Diovan avec ou sans aliments.

Prenez Diovan à peu près au même moment tous les jours.

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

Si vous avez des sensations vertigineuses sévères et/ou des évanouissements, consultez immédiatement votre médecin et allongez-vous. Si vous avez accidentellement pris plus de Diovan solution que vous n'auriez dû, consultez votre médecin, votre pharmacien ou l'hôpital.

#### **Si vous oubliez de prendre Diovan**

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**

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

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

#### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

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

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

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

#### **Certains symptômes nécessitent une prise en charge médicale immédiate :**

En cas de symptômes d'angioœdème (une réaction allergique spécifique), tels que

- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge
- difficultés à respirer ou à avaler
- urticaire, démangeaisons

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

#### **Effets indésirables :**

##### **Fréquent**

- sensations vertigineuses
- pression artérielle basse accompagnée ou non de symptômes tels que des sensations vertigineuses et des sensations d'évanouissements en position debout
- fonction rénale diminuée (signes d'une atteinte rénale)

##### **Peu fréquent**

- angioœdème (voir rubrique «Certains symptômes nécessitent une prise en charge médicale immédiate).
- perte de connaissance soudaine (syncope)
- sensation de tête qui tourne (vertige)
- importante diminution de la fonction rénale (signes d'insuffisance rénale aiguë).
- spasmes musculaires, anomalies du rythme cardiaque (signes d'hyperkaliémie).
- essoufflement, difficulté à respirer en position allongée, gonflement des pieds ou des jambes (signes d'insuffisance cardiaque)
- céphalée
- toux
- douleurs abdominales
- nausée
- diarrhée
- fatigue
- faiblesse

##### **Fréquence inconnue**

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

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

Les effets indésirables chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez les adultes.

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

## 5. COMMENT CONSERVER DIOVAN

- A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
- Après ouverture, le flacon peut être conservé jusqu'à 3 mois à une température ne dépassant pas 30°C.
- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser Diovan après la date de péremption indiquée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- Ne pas utiliser Diovan, si vous remarquez que la boîte est endommagée ou présente des signes d'altération.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### Que contient Diovan

- La substance active est le valsartan
- 1 ml de solution orale contient 3 mg de valsartan
- Les autres composants sont le saccharose, le parahydroxybenzoate de méthyle (E128), le sorbate de potassium, le poloxamer (188), l'acide citrique anhydre, le citrate de sodium, l'arôme

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

Diovan 3 mg/ml solution buvable est une solution transparente à jaune pâle.

- La solution est présentée dans une boîte contenant un flacon de 180 ml en verre ambré avec un bouchon de sécurité enfant et un anneau de fermeture sécurité jaune. Le flacon contient 160 ml de solution. La boîte contient également un kit d'administration avec un adaptateur à enfoncer dans le goulot du flacon, une seringue pour administration orale en polypropylène de 5 ml et un gobelet doseur en polypropylène de 30 ml.

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

[A compléter au niveau national]

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est**

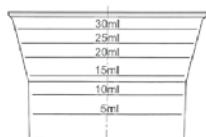
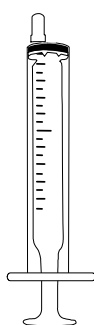
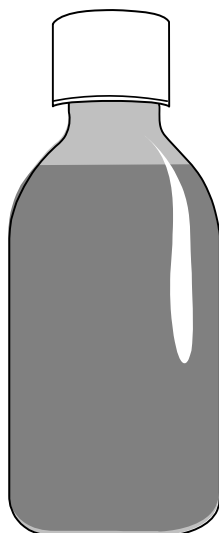
**Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :**

[A compléter au niveau national]

## MODE D'EMPLOI DE LA SERINGUE POUR ADMINISTRATION ORALE ET DU Gobelet DOSEUR

Lisez ce mode d'emploi attentivement avant de prendre ce médicament. Cela vous aidera à utiliser correctement la seringue pour administration orale et le gobelet doseur.

### Ce que allez utiliser



#### Adaptateur flacon:

- A insérer dans le goulot du flacon.
- Après insertion, ne le retirez pas.

#### Un flacon contenant le médicament:

- avec un bouchon de sécurité enfant.
- Revissez toujours ce bouchon après utilisation.

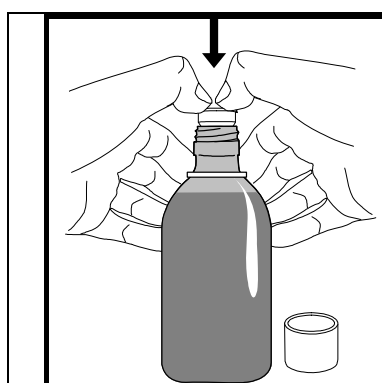
#### Une seringue pour administration orale:

- composée d'un tube en plastique transparent et d'un piston à l'intérieur.
- La seringue pour administration orale s'insère dans l'adaptateur flacon et est utilisée pour mesurer la quantité nécessaire de médicament à partir du flacon. Utilisez un nouvel adaptateur flacon et une nouvelle seringue chaque fois que vous commencez à utiliser un nouveau flacon.

#### Un gobelet doseur:

- à utiliser lorsque la dose prescrite nécessite de remplir la seringue plusieurs fois.
- Remettez toujours le gobelet doseur sur le bouchon après utilisation et nettoyage.

### Mise en place de l'adaptateur dans un nouveau flacon de médicament

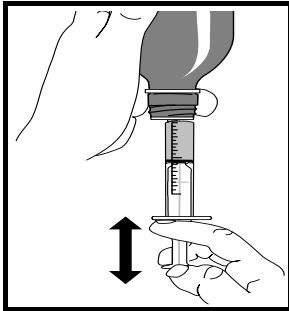
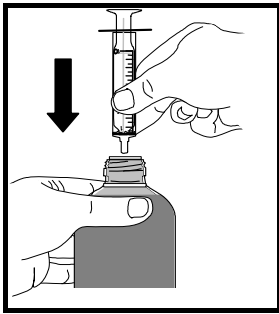


1. Retirez le bouchon du flacon en appuyant **fermement** dessus et en le faisant tourner dans le sens des aiguilles d'une montre (comme indiqué sur le dessus du bouchon).
2. Tenez le flacon ouvert debout sur une table, **enfoncez bien**, aussi profondément que possible, l'adaptateur dans le goulot du flacon.

**Remarque:** Vous ne pourrez peut-être pas enfoncer complètement l'adaptateur dans le flacon. Cela n'a pas d'importance car il sera obligatoirement enfoncé lorsque vous revisserez le bouchon.

3. Revissez le bouchon sur le flacon.

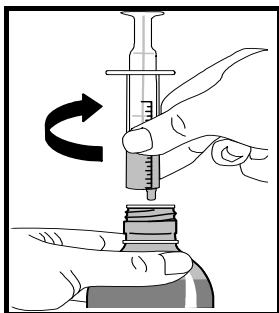
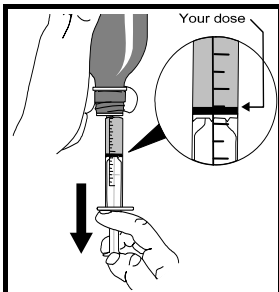
## Préparation de la dose de médicament



4. Enlevez le bouchon du flacon en appuyant **fermement** dessus et en le faisant tourner dans le sens des aiguilles d'une montre (comme indiqué sur le dessus du bouchon).
5. Vérifiez que le piston est poussé jusqu'à l'extrémité de la seringue.
6. Tout en gardant le flacon droit, insérez **bien** la seringue dans l'adaptateur.
7. Tout en tenant bien la seringue en place, retournez avec précaution le flacon et la seringue.
8. Avant de mesurer votre dose vous devez éliminer d'éventuelles grosses bulles pouvant être piégées dans la seringue. Pour cela :
  - tirez lentement le piston à fond de façon à remplir la seringue.
  - puis, poussez le piston à fond de façon à ce qu'elle soit vide à nouveau.

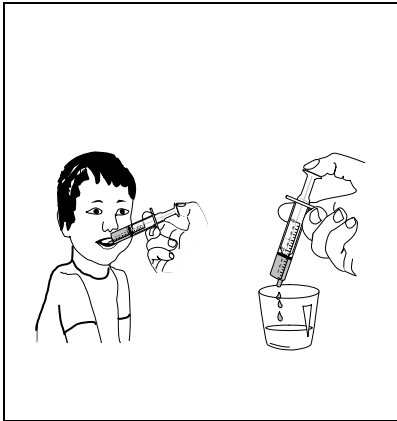
## Mesure de la quantité de médicament

**Remarque:** La quantité totale de solution qui peut être mesurée est de 5 ml. Selon la dose prescrite, vous pourriez avoir à répéter les étapes 10 à 16 plusieurs fois. A titre d'exemple, si la dose prescrite est de 13 ml, il sera nécessaire de mesurer la solution en 3 étapes successives: 5 ml + 5 ml + 3 ml.



9. Repérer sur la seringue la marque qui correspond à la quantité de médicament nécessaire.
10. Tirez lentement le piston jusqu'à ce que le dessus de l'anneau noir intérieur soit au niveau de la marque.
11. Retournez avec précaution le flacon et la seringue.
12. Enlevez la seringue de l'adaptateur en la tournant doucement.

## Administration du médicament



13. Asseyez-vous et tenez-vous droit.
  14. Mettre l'extrémité de la seringue dans la bouche.
  15. Poussez lentement le piston et avalez le médicament directement à partir de la seringue.
  16. Si la dose prescrite nécessite de remplir la seringue plusieurs fois, **vous pouvez vider les doses mesurées avec la seringue dans le gobelet doseur** et ensuite vérifier le volume total de la solution.
  17. Buvez la solution immédiatement.
  18. Revissez le bouchon de sécurité enfant après utilisation.
19. **Pour nettoyer la seringue:**
- Essuyez l'extérieur de la seringue avec un chiffon propre et sec.
  - Répéter le nettoyage à chaque utilisation de la seringue.
20. **Pour nettoyer le gobelet doseur:**
- Rincez le gobelet avec de l'eau propre.
  - Essuyez le gobelet avec un chiffon propre et replacez-le sur le bouchon du flacon.

**ANNEXE III**

**CONDITIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Les autorités sanitaires nationales doivent s'assurer que les conditions ci-dessous sont remplies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Le demandeur s'engage à:

- soumettre un plan de gestion des risques (ou sa mise à jour) pour Diovan au niveau national, tenant compte des nouvelles données pédiatriques et des recommandations du CHMP. Le plan de gestion des risques doit comprendre les éléments suivants:
  - dans la spécification de sécurité:
    - les résultats des études de sécurité menées chez les enfants en ce qui concerne le risque de néphrotoxicité et de son importance pour une utilisation dans les différents groupes pédiatriques;
    - l'exposition pédiatrique dans les essais cliniques et dans l'utilisation post-commercialisation par groupe d'âge, indication (y compris l'utilisation hors AMM), dose, durée d'utilisation, sexe et appartenance ethnique;
  - comme problèmes de sécurité:
    - risques identifiés: hyperkaliémie et hypotension;
    - risques potentiels: insuffisance rénale, augmentation des valeurs de la fonction hépatique, hypersensibilité notamment angioœdème et maladie sérique, baisse de l'hémoglobine/hématocrite et erreur de médication y compris le surdosage;
    - informations manquantes: prise en charge clinique et traitements médicamenteux dans l'insuffisance cardiaque pédiatrique, l'infarctus myocardique pédiatrique récent, l'hypertension pédiatrique avec insuffisance rénale (TFG < 30 ml/min) et l'hypertension pédiatrique avec insuffisance hépatique légère à modérée;
    - utilisation chez les enfants âgés de moins de 6 ans;
    - nécessité d'une adaptation de la dose en cas de passage de la solution orale aux comprimés;
  - dans le plan de pharmacovigilance:
    - listes de vérification ciblées pour le suivi des événements indésirables énumérés ci-dessus comme risques potentiels dans la population pédiatrique;
    - une étude visant principalement à établir la sécurité à long terme chez les patients pédiatriques présentant une maladie rénale chronique et chez ceux qui n'en présentent pas. Le protocole de l'étude sera présenté par le demandeur dans le courant du second trimestre de 2010 pour approbation par le CHMP avec la contribution du comité pédiatrique (PDCO). Le rapport de l'étude sera finalisé d'ici le premier trimestre de 2014;
    - une enquête de médecins sur la prise en charge clinique et médicamenteuse chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance cardiaque. Le rapport final de l'étude doit être présenté au plus tard au dernier trimestre de 2010;
    - une étude de longue durée menée dans le groupe des patients les plus jeunes (âgés de 1 à 5 ans). Le demandeur entamera un dialogue scientifique via un avis scientifique du CHMP avec la participation du PDCO pour une assistance au protocole, dans le but d'améliorer la connaissance relative à une étude clinique dans l'hypertension chez de jeunes enfants avec valsartan et de définir les objectifs et les paramètres pour étudier l'efficacité dans cette population. Lorsque le dialogue aura engendré un projet d'étude viable et mutuellement accepté, une nouvelle étude sera lancée dans un délai d'un an;
    - une étude comparative de la biodisponibilité confirmant le dosage relatif des comprimés et de la solution orale doit être réalisée. Le rapport de l'étude sera finalisé pour le quatrième trimestre de 2010.
- reprendre le cycle de soumission des rapports périodiques de pharmacovigilance pour Diovan comme suit:
  - rapports périodiques tous les six mois, jusqu'à ce que deux années entières d'expérience dans l'indication pédiatrique aient été acquises dans l'UE,
  - rapports périodiques de pharmacovigilance annuels pour les deux années suivantes,
  - ensuite soumission des rapports à intervalles de trois ans.

Les rapports périodiques de pharmacovigilance doivent porter sur l'utilisation dans la population pédiatrique.