

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, LÉKOVÁ FORMA, KONCENTRACE, ZPŮSOB
PODÁNÍ, ŽADATEL, DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH**

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 40 mg Filmdabletten	40 mg	potahované tablety	perorální
Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 40 mg Filmdabletten	40 mg	potahované tablety	perorální
Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 80 mg Filmdabletten	80 mg	potahované tablety	perorální
Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 80 mg Filmdabletten	80 mg	potahované tablety	perorální
Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 160 mg Filmdabletten	160 mg	potahované tablety	perorální
Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 160 mg Filmdabletten	160 mg	potahované tablety	perorální
Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 320 mg Filmdabletten	320 mg	potahované tablety	perorální
Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 320 mg Filmdabletten	320 mg	potahované tablety	perorální
Belgie	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální
Belgie	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Belgie	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 80 mg	80 mg	potahované tablety	perorální
Belgie	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 80 mg	80 mg	potahované tablety	perorální
Belgie	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 160 mg	160 mg	potahované tablety	perorální
Belgie	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 160 mg	160 mg	potahované tablety	perorální
Belgie	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 320 mg	320 mg	potahované tablety	perorální
Belgie	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 320 mg	320 mg	potahované tablety	perorální
Bulharsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální
Bulharsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	potahované tablety	perorální
Bulharsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	potahované tablety	perorální
Kypr	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Kypr	Diovan 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Kypr	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Kypr	Diovan 80 mg	80 mg	potahované tablety	perorální
Kypr	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Kypr	Diovan 160 mg	160 mg	potahované tablety	perorální
Kypr	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Kypr	Diovan 320 mg	320 mg	potahované tablety	perorální
Česká republika	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3	Diovan 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální
Česká republika	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3	Diovan 160 mg	160 mg	potahované tablety	perorální
Dánsko	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální
Dánsko	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 80 mg	80 mg	potahované tablety	perorální
Dánsko	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 160 mg	160 mg	potahované tablety	perorální
Dánsko	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 320 mg	320 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Estonsko	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální
Estonsko	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	potahované tablety	perorální
Estonsko	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	potahované tablety	perorální
Estonsko	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	potahované tablety	perorální
Finsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální
Finsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	potahované tablety	perorální
Finsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	potahované tablety	perorální
Finsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	potahované tablety	perorální
Francie	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francie	Tareg 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální
Francie	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francie	Tareg 80 mg	80 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Francie	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francie	Tareg 160 mg	160 mg	potahované tablety	perorální
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	potahované tablety	perorální
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 80 mg	80 mg	potahované tablety	perorální
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 80 mg	80 mg	potahované tablety	perorální
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	potahované tablety	perorální
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 160 mg	160 mg	potahované tablety	perorální
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 160 mg	160 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg	320 mg	potahované tablety	perorální
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 320 mg	320 mg	potahované tablety	perorální
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 320 mg	320 mg	potahované tablety	perorální
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 80 mg	80 mg	potahované tablety	perorální
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 80 mg	80 mg	potahované tablety	perorální
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 160 mg	160 mg	potahované tablety	perorální
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis	Dalzad 160 mg	160 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
	GR-144 51 Athens				
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 320 mg	320 mg	potahované tablety	perorální
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 320 mg	320 mg	potahované tablety	perorální
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 80 mg	80 mg	Tvrdé želatinové kapsle	perorální
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 80 mg	80 mg	Tvrdé želatinové kapsle	perorální
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 160 mg	160 mg	Tvrdé želatinové kapsle	perorální
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 160 mg	160 mg	Tvrdé želatinové kapsle	perorální
Maďarsko	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Maďarsko	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální
Maďarsko	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 80 mg	80 mg	potahované tablety	perorální
Maďarsko	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 80 mg	80 mg	potahované tablety	perorální
Maďarsko	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 160 mg	160 mg	potahované tablety	perorální
Maďarsko	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 160 mg	160 mg	potahované tablety	perorální
Maďarsko	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 320 mg	320 mg	potahované tablety	perorální
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 80 mg	80 mg	potahované tablety	perorální
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 160 mg	160 mg	potahované tablety	perorální
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 320 mg	320 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Irsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Spojené království	Diovan 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální
Irsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Spojené království	Diovan 80 mg	80 mg	potahované tablety	perorální
Irsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Spojené království	Diovan 160 mg	160 mg	potahované tablety	perorální
Irsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Spojené království	Diovan 320 mg	320 mg	potahované tablety	perorální
Itálie	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální
Itálie	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	40 mg	potahované tablety	perorální
Itálie	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	80 mg	potahované tablety	perorální
Itálie	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	80 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Itálie	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	160 mg	potahované tablety	perorální
Itálie	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	160 mg	potahované tablety	perorální
Itálie	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	80 mg	Tvrde kapsle	perorální
Itálie	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	80 mg	Tvrde kapsle	perorální
Itálie	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	160 mg	Tvrde kapsle	perorální
Itálie	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	160 mg	Tvrde kapsle	perorální
Lotyšsko	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální
Lotyšsko	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	potahované tablety	perorální
Lotyšsko	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	potahované tablety	perorální
Lotyšsko	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Litva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	potahované tablety	perorální
Litva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	potahované tablety	perorální
Litva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	potahované tablety	perorální
Lucembursko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální
Lucembursko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	potahované tablety	perorální
Lucembursko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	potahované tablety	perorální
Lucembursko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg	320 mg	potahované tablety	perorální
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Spojené království	Diovan 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Spojené království	Diovan 80 mg	80 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Spojené království	Diovan 160 mg	160 mg	potahované tablety	perorální
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Spojené království	Diovan 320 mg	320 mg	potahované tablety	perorální
Nizozemí	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 40	40 mg	potahované tablety	perorální
Nizozemí	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6800 LZ Arnhem	Diovan 80	80 mg	potahované tablety	perorální
Nizozemí	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 160	160 mg	potahované tablety	perorální
Nizozemí	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 320	320 mg	potahované tablety	perorální
Norsko	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální
Norsko	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 80 mg	80 mg	potahované tablety	perorální
Norsko	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 160 mg	160 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Norsko	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 320 mg	320 mg	potahované tablety	perorální
Polsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	40 mg	potahované tablety	perorální
Polsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	80 mg	potahované tablety	perorální
Polsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	160 mg	potahované tablety	perorální
Polsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	320 mg	potahované tablety	perorální
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	40 mg	potahované tablety	perorální
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	80 mg	potahované tablety	perorální
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan g	160 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	320 mg	potahované tablety	perorální
Rumunsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální
Rumunsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	potahované tablety	perorální
Rumunsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	potahované tablety	perorální
Slovenská republika	Novartis s.r.o. Prague Česká republika	Diovan 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální
Slovenská republika	Novartis s.r.o. Prague Česká republika	Diovan 80 mg	80 mg	potahované tablety	perorální
Slovenská republika	Novartis s.r.o. Prague Česká republika	Diovan 160 mg	160 mg	potahované tablety	perorální
Slovenská republika	Novartis s.r.o. Prague Česká republika	Diovan 320 mg	320 mg	potahované tablety	perorální
Slovenská republika	Novartis s.r.o. Prague Česká republika	Diovan 80 mg	80 mg	Tvrdé želatinové kapsle	perorální
Slovenská republika	Novartis s.r.o. Prague Česká republika	Diovan 160 mg	160 mg	Tvrdé želatinové kapsle	perorální

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Slovinsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg filmsko obložene tablete	40 mg	potahované tablety	perorální
Slovinsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg filmsko obložene tablete	80 mg	potahované tablety	perorální
Slovinsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg filmsko obložene tablete	160 mg	potahované tablety	perorální
Slovinsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg filmsko obložene tablete	320 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan Cardio 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress Cardio 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten Cardio 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 80 mg	80 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 80 mg	80 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 80 mg	80 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 160 mg	160 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 160 mg	160 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 160 mg	160 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 320 mg	320 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 320 mg	320 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 320 mg	320 mg	potahované tablety	perorální
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	40 mg	potahované tablety	perorální
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	40 mg	potahované tablety	perorální
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	40 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	80 mg	potahované tablety	perorální
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	80 mg	potahované tablety	perorální
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	80 mg	potahované tablety	perorální
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	160 mg	potahované tablety	perorální
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	160 mg	potahované tablety	perorální
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	160 mg	potahované tablety	perorální
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	320 mg	potahované tablety	perorální
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	320 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	320 mg	potahované tablety	perorální
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	80 mg	Tvrde želatinové kapsle	perorální
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	160 mg	Tvrde želatinové kapsle	perorální
Spojené království	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Diovan 40 mg	40 mg	potahované tablety	perorální
Spojené království	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Spojené království	Diovan 320 mg	320 mg	potahované tablety	perorální
Spojené království	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Spojené království	Diovan 40 mg	40 mg	Tvrde želatinové kapsle	perorální
Spojené království	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Spojené království	Diovan 80 mg	80 mg	Tvrde želatinové kapsle	perorální

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Spojené království	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Spojené království	Diovan 160 mg	160 mg	Tvrdé želatinové kapsle	perorální

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNECH ÚDAJŮ O
PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH PŘEDKLÁDANÉ
EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRNTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU DIOVAN A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (VIZ PŘÍLOHA I)

Přípravek Diovan obsahuje valsartan, antagonistu angiotensinu II (AIIRA) k perorálnímu použití. Přípravek Diovan byl zahrnut do seznamu přípravků, u nichž by měl být sjednocen souhrn údajů o přípravku, který vypracovala koordinační skupina pro postupy vzájemného uznávání a decentralizované postupy - humánní léčivé přípravky (CMD(h)) na základě čl. 30 odst. 2 směrnice 2001/83/ES v platném znění, jelikož výše uvedený léčivý přípravek nemá jednotný souhrn údajů o přípravku ve všech členských státech EU, na Islandu a v Norsku.

Kritické hodnocení

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) vyhodnotil celou řadu oblastí nesouladu v informacích o přípravku Diovan a schválil jejich revidované znění. Hlavní oblasti vyžadující sjednocení informací byly tyto:

4.1 - Terapeutické indikace

Pokud jde o indikaci k léčbě hypertenze, výbor CHMP usoudil, že valsartan je zavedená léčba hypertenze a mezi vnitrostátními souhrny údajů o přípravku nepanuje žádný významný nesoulad. Výbor CHMP byl rovněž toho názoru, že dávka 320 miligramů poskytuje ve srovnání s dávkou 160 mg mírné, statisticky významné dodatečné snížení středního diastolického tlaku v sedě (MSDBP) a středního systolického tlaku v sedě (MSSBP) a taktéž mírné zvýšení úrovně kontroly krevního tlaku. Navrhovaný harmonizovaný text pro tento oddíl je v rámci této indikace přijatelný pro většinu členů výboru CHMP, bylo tudíž přijato toto znění:

„Léčba esenciální hypertenze“

Pokud jde o použití při nedávném infarktu myokardu, výbor CHMP usoudil, že tato indikace je v některých členských státech omezena na pacienty, kteří špatně snášejí ACE inhibitory. Výbor CHMP vzal v potaz studii VALIANT, která prokázala, že valsartan podávaný v monoterapii je v rámci snížení mortality po akutním infarktu myokardu přinejmenším stejně účinný jako captopril podávaný v monoterapii. Výsledky u předdefinovaných druhotných sledovaných vlastností dokládají, že valsartan je účinnější než captopril. Po zvážení skutečnosti, že valsartan v klinických výsledcích ve srovnání se současnou standardní léčbou ACE inhibitory nevykazuje nižší účinnost, výbor CHMP přijal pro tuto indikaci toto harmonizované znění:

„Léčba klinicky stabilních pacientů se symptomatickým srdečním selháním nebo asymptomatickou levostrannou ventrikulární systolickou dysfunkcí po nedávném (12 hodin – 10 dní) infarktu myokardu“

Terapeutickou indikaci v případě srdečního selhání podporuje zejména rozsáhlá dlouhodobá morbiditní studii Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Valsartan zmírní riziko spojené s výskytem prvního příznaku onemocnění, mortalitu i celkový počet hospitalizací z důvodu srdečního selhání. Valsartan rovněž prokázal příznivé účinky na příznaky a projevy srdečního selhání. Tato indikace byla schválena ve všech členských státech a výbor CHMP přijal toto znění:

„Léčba symptomatického srdečního selhání v případech, kdy nelze použít inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), nebo jako doplňková terapie k léčbě ACE inhibitory v případech, kdy nelze použít betablokátory“

4.2 - Dávkování a způsob podání

První oblast nesouladu se týká použití trojkombinace (Valsartan + ACEI+ betablokátory) u chronického srdečního selhání.

Dávkovací schéma pro terapeutické použití valsartanu u srdečního selhání vycházelo ze studie Val-HeFT. Studie VALIANT navíc prokázala, že u pacientů užívajících trojkombinaci nedošlo ke zvýšení mortality. Pro situaci možného použití trojkombinace byl text souhrnu údajů o přípravku upraven tak, aby uváděl, že je na místě opatrnost (spíše než „nedoporučuje se“).

Výbor CHMP se domnívá, že je dosud málo podkladů podporujících použití trojkombinace. Podle stanoviska výboru CHMP by mělo být znění „nedoporučuje se“ používáno, dokud nebudou k dispozici významnější podpůrné důkazy o poměru přínosů a rizik pro trojkombinaci. Držitel rozhodnutí o registraci by se měl proto zaměřit na nedostatek (dalších) klinických přínosů a zvýšené nežádoucí účinky. Výbor CHMP na závěr přijal upravený text v tomto znění: „Doporučená počáteční dávka přípravku Diovan je 40 mg dvakrát denně. Titrování dávky až na 80 mg a 160 mg dvakrát denně by mělo být prováděno v intervalech nejméně dvou týdnů až k nejvyšší dávce, podle snášenlivosti pacienta. Je třeba zvážit snížení dávky souběžně podávaných diuretik. Maximální denní dávka podávaná v klinických studiích je 320 mg v rozdělených dávkách.

Valsartan může být podáván souběžně s jinými druhy terapií srdečního selhání. Nicméně trojkombinace ACE inhibitoru, betablokátoru a valsartanu se nedoporučuje (viz oddíly 4.4 a 5.1). Hodnocení pacientů se srdečním selháním by mělo vždy zahrnovat vyhodnocení funkce ledvin.“

Držitel rozhodnutí o registraci vzal na vědomí připomínky výboru CHMP a zpravodajů a při nedostatku jakýchkoli nových údajů týkajících se léčby třemi přípravky včetně valsartanu navrhl nahradit znění „trojkombinace ACE inhibitoru, betablokátoru a valsartanu se nedoporučuje“ u chronického srdečního selhání, jak je požadováno v příslušných oddílech souhrnu údajů o přípravku (oddíly 4.2 a 4.4). Znění navržené výborem CHMP držitel rozhodnutí o registraci přijal. Otázka byla vyřešena.

V oddíle 4.2 se rovněž vyskytují rozdíly v souhrnech údajů o přípravku jednotlivých členských států ve vztahu k doporučenému dávkování u pacientů s poškozením ledvin nebo jater.

Pokud jde o poškození ledvin, použití valsartanu 80 mg jako počáteční dávky, bez úprav dávky, u pacientů se sníženou funkcí ledvin (clearance kreatininu >10 ml/min) je podpořeno jak údaji o účinnosti, tak údaji o bezpečnosti ze studie 27 a farmakokinetickými údaji ze studie 12. Ve studii 27 byla sledována kinetika valsartanu u pacientů s hypertenzí a nedostatečnou funkcí ledvin (clearance kreatininu): 16-116 ml/min). Výbor CHMP usoudil, že při srovnání se zdravými dobrovolníky je eliminace valsartanu ve stabilním stavu podobná jako u pacientů s renální nedostatečností, a přijal toto znění: „U pacientů, kteří mají clearance kreatininu >10 ml/min, se nevyžaduje úprava dávkování.“

Pokud jde o poškození jater, výbor CHMP poznamenal, že většina valsartanu je vylučována jako nezměněné léčivo žlučí prostřednictvím jater. Valsartan nepodstupuje masivní biotransformaci a 70 % dostupné dávky je vyloučeno. Možnost, že játra sama o sobě ovlivní kinetiku valsartanu, je tudíž omezená, kromě případu obstrukce žlučových cest nebo cholestatického jaterního onemocnění (definovaného jako koncentrace alkalické fosfatázy > 2 X nejvyšší hodnota normy). Ve studii 46 bylo hodnoceno působení valsartanu u pacientů s mírnou až střední jaterní poruchou. Vystavení valsartanu není v korelaci se stupněm jaterní dysfunkce, i když přítomnost jaterního onemocnění měla tendenci vést ke zvyšování plasmatické AUC valsartanu. Vzhledem k nevýznamnému rozsahu pozorovaného zvýšení plochy pod křivkou (AUC) a širokému terapeutickému indexu valsartanu není jakákoli úprava počáteční dávky u pacientů s mírnou až střední jaterní poruchou (bez cholestázy) považována za nezbytnou. Na základě farmakokinetických studií by dávka valsartanu neměla u těchto pacientů přesáhnout 80 mg a měl by být podáván s opatrností. Valsartan by neměl být podáván pacientům s těžkou jaterní poruchou, cirhózou nebo obstrukcí žlučových cest. Text navržený držitelem rozhodnutí o registraci pro souhrn údajů o přípravku bylo pro výbor CHMP přijatelný a bylo přijato toto znění: „U pacientů s mírným až středním jaterním poškozením bez cholestázy by neměla dávka valsartanu přesáhnout hranici 80 mg (viz oddíl 4.4).“

4.3 – Kontraindikace

Nesoulad panoval v otázce, zda by použití přípravku Diovan mělo být kontraindikováno u pacientů s renálním selháním. Po posouzení dostupných údajů výbor CHMP usoudil, že použití valsartanu 80 mg jako počáteční dávky, bez jejích úprav, u pacientů se sníženou funkcí ledvin (clearance kreatininu >10 ml/min) podporují jak údaje o účinnosti, tak údaje o bezpečnosti z řady studií. Bezpečnost a snášenlivost valsartanu u pacientů se závažným selháním ledvin (clearance kreatininu <10 ml/min) nebyla hodnocena v žádné klinické studii. Předem však nelze určit žádné problémy týkající se bezpečnosti, protože valsartan by obecně neměl mít specifické problémy s bezpečností spojené s renálním selháním.

Výbor CHMP považoval možnost odstranění této kontraindikace za přijatelnou, jelikož primární způsob eliminace valsartanu je žlučovými cestami a vylučování ledvinami zahrnuje méně než 30 % plasmatické clearance. Na základě těchto údajů se předpokládá, že snášenlivost bude v těchto dvou skupinách podobná.

Výbor CHMP rovněž usoudil, že vzhledem k tomu, že přípravek Diovan je vylučován žlučovými cestami, měl by být kontraindikován u pacientů s těžkými jaterními onemocněními a „neměl by být podáván pacientům s těžkou jaterní poruchou, cirhózou nebo obstrukcí žlučových cest.“ S ohledem na kontraindikace pro použití přípravku Diovan během těhotenství a kojení výbor CHMP v souladu s doporučeními farmakovigilančních expertů usoudil, že kontraindikace by měla být odstraněna a že do zvláštního oddílu týkajícího se těhotenství a kojení by mělo být zahrnuto toto doporučení: *„Jelikož nejsou dostupné žádné údaje o použití valsartanu během kojení, použití přípravku Diovan (valsartan) se nedoporučuje. Během kojení, a to obzvláště při kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte, jsou vhodnější alternativní způsoby léčby s lépe stanovenými bezpečnostními profily.“*

4.5 - Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Výbor CHMP posoudil zvláštní opatření pro souběžné užívání jiných léčivých přípravků obsahujících draslík nebo zvyšujících hladiny draslíku a přijal toto znění: *„Jestliže se považuje za nezbytné v kombinaci s valsartanem podávat rovněž léčivý přípravek, který ovlivňuje hladiny draslíku, doporučuje se sledovat plasmatické hladiny draslíku.“*

Výbor CHMP rovněž usoudil, že je zapotřebí zvláštní opatření pro pacienty s jaterním poškozením a/nebo cholestázou, jelikož většina valsartanu je vyloučena jako nezměněná látka žlučovými cestami prostřednictvím jater. Vzhledem k širokému terapeutickému indexu valsartanu není u pacientů s mírnou až střední jaterní poruchou (bez cholestázy) považována za nezbytnou úprava počáteční dávky. Na základě farmakokinetických studií by dávka valsartanu neměla u těchto pacientů přesáhnout 80 mg a měl by být podáván s opatrností.

Výbor CHMP souhlasil s navrženým zněním pro zvláštní opatření při dávkování přípravku Diovan, přičemž vzal v úvahu skutečnost, že není vyžadována změna dávkování u pacientů s clearance kreatininu >10 ml/min a že u pacientů s mírnou nebo středně těžkou jaterní poruchou bez cholestázy by dávka valsartanu neměla přesáhnout 80 mg (viz oddíl 4.4).

Oddíly 4.5, 5.1 a 5.2 byly aktualizovány s cílem zajistit bezpečnost přípravku.

Do oddílu 5.2 byla doplněna tato věta: *„Přípravek Diovan nebyl zkoumán u pacientů se závažným poškozením jater.“* K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pacientů s clearance kreatininu <10 ml/min a pacientů podstupujících dialýzu, u těchto pacientů je proto třeba valsartan podávat s opatrností.

4.8 - Nežádoucí účinky

Hlavní diskuse k tomuto oddílu se týkala prezentace nežádoucích účinků léčiva v souhrnu údajů o přípravku. Držitel rozhodnutí o registraci vytvořil jednoduchou tabulku obsahující všechny relevantní nežádoucí účinky léčiva u všech tří indikací: hypertenze, stavu po infarktu myokardu a chronického srdečního selhání. Výbor CHMP však požádal o shrnutí všech indikací do jedné tabulky v souladu

s pokyny pro souhrn údajů o přípravku. Držitel rozhodnutí o registraci navrhl doplnění specifických poznámek pod čarou pro jednotlivé indikace, ale výbor CHMP usoudil, že navrhované obsáhlé využití poznámek pod čarou má pro osoby, které přípravek předepisují, malý význam, a nežádoucí účinky léčiva byly přesunuty do kategorie výskytu představující nejvyšší četnost (viz příložený souhrn údajů o přípravku a příbalová informace).

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNECH ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

Vzhledem k tomu, že

- předmětem předložení záležitosti k posouzení bylo sjednocení souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací,
- souhrny údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace, které byly předloženy držiteli rozhodnutí o registraci, byly vyhodnoceny na základě dostupné dokumentace a vědeckých diskusí v rámci výboru,

výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Diovan a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I), a to prostřednictvím úprav příslušných odstavců v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informacích uvedených v příloze III.

PŘÍLOHA III

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Diovan a související názvy (viz Příloha I) 40 mg potahované tablety
Diovan a související názvy (viz Příloha I) 40 mg tvrdé tobolky
Diovan a související názvy (viz Příloha I) 80 mg potahované tablety
Diovan a související názvy (viz Příloha I) 80 mg tvrdé tobolky
Diovan a související názvy (viz Příloha I) 160 mg potahované tablety
Diovan a související názvy (viz Příloha I) 160 mg tvrdé tobolky
Diovan a související názvy (viz Příloha I) 320 mg potahované tablety
[viz Příloha I - doplní se národní údaje]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg valsartanu
Jedna tobolka obsahuje 40 mg valsartanu
Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg valsartanu
Jedna tobolka obsahuje 80 mg valsartanu
Jedna potahovaná tableta obsahuje 160 mg valsartanu
Jedna tobolka obsahuje 160 mg valsartanu
Jedna potahovaná tableta obsahuje 320 mg valsartanu

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.
[Doplní se národní údaje]

3. LÉKOVÁ FORMA

[Doplní se národní údaje]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Recentní infarkt myokardu

Léčba klinicky stabilních pacientů se symptomatickým srdečním selháním nebo asymptomatickou systolickou dysfunkcí levé komory po recentním (12 hodin-10 dní) infarktu myokardu (viz body 4.4 a 5.1).

Srdeční selhání

Léčba symptomatického srdečního selhání, pokud není možné použít inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin (ACE), nebo jako přídatná terapie k inhibitorům ACE, pokud nemohou být použity beta blokátory (viz body 4.4 a 5.1).

Hypertenze

Léčba esenciální hypertenze.

Recentní infarkt myokardu

Léčba klinicky stabilních pacientů se symptomatickým srdečním selháním nebo asymptomatickou systolickou dysfunkcí levé komory po recentním (12 hodin-10 dní) infarktu myokardu (viz body 4.4 a 5.1).

Srdeční selhání

Léčba symptomatického srdečního selhání, pokud není možné použít inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin (ACE), nebo jako přídatná terapie k inhibitorům ACE, pokud nemohou být použity beta blokátory (viz body 4.4 a 5.1).

Hypertenze

Léčba esenciální hypertenze.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Recentní infarkt myokardu

U klinicky stabilních pacientů může být léčba zahájena již 12 hodin po infarktu myokardu. Po počáteční dávce dvakrát denně 20 mg by měl být valsartan titrován na 40 mg, 80 mg a 160 mg dvakrát denně v průběhu několika následujících týdnů. Počáteční dávka je poskytována pomocí 40 mg dělitelné tablety. Cílová maximální dávka je 160 mg dvakrát denně. Obecně je doporučováno, aby pacienti dosáhli dávky 80 mg dvakrát denně během dvou týdnů od zahájení léčby a aby cílové maximální dávky, 160 mg dvakrát denně, bylo dosaženo za tři měsíce, podle pacientovy snášenlivosti. Pokud nastane u pacienta symptomatická hypotenze nebo dysfunkce ledvin, mělo by být rozhodnuto o snížení dávky.

Valsartan může být použit u pacientů léčených jinými terapiemi stavu po infarktu myokardu, například trombolitiky, kyselinou acetylsalicylovou, beta blokátory, statiny a diuretiky. Kombinace s inhibitory ACE není doporučována (viz body 4.4 a 5.1).

Zhodnocení stavu pacientů po infarktu myokardu by mělo vždy obsahovat vyhodnocení funkce ledvin.

Srdeční selhání

Doporučená počáteční dávka Diovanu je 40 mg dvakrát denně. Vytitrování na 80 mg a 160 mg dvakrát denně by mělo být provedeno v intervalech nejméně dvou týdnů na nejvyšší dávku tolerovanou pacientem. Mělo by být rozhodnuto o snížení dávky souběžně užívaných diuretik. Maximální denní dávka podaná v klinických studiích byla 320 mg v rozdělených dávkách.

Valsartan může být podáván s dalšími terapiemi srdečního selhání. Přesto není doporučována trojitá kombinace inhibitoru ACE, beta blokátoru a valsartanu (viz body 4.4 a 5.1).

Zhodnocení stavu pacientů se srdečním selháním by mělo vždy obsahovat vyhodnocení funkce ledvin.

Hypertenze

Doporučená počáteční dávka Diovanu je 80 mg jednou denně. Zřetelný antihypertenzní účinek je dosažen během 2 týdnů a maximálního účinku je dosaženo během 4 týdnů. U některých pacientů, jejichž krevní tlak není odpovídajícím způsobem upraven, může být dávka zvýšena na 160 mg a maximálně na 320 mg. Diovan může být také podáván s jinými přípravky proti hypertenzi. Užívání společně s diuretikem, jako je hydrochlorothiazid, povede u těchto pacientů k ještě většímu snížení krevního tlaku.

Recentní infarkt myokardu

U klinicky stabilních pacientů může být léčba zahájena již 12 hodin po infarktu myokardu. Po počáteční dávce dvakrát denně 20 mg by měl být valsartan titrován na 40 mg, 80 mg a 160 mg dvakrát denně v průběhu několika následujících týdnů. Počáteční dávka je poskytována pomocí 40 mg dělitelné tablety. Cílová maximální dávka je 160 mg dvakrát denně. Obecně je doporučováno, aby pacienti dosáhli dávky hladiny 80 mg dvakrát denně během dvou týdnů od zahájení léčby a aby cílové maximální dávky, 160 mg dvakrát denně, bylo dosaženo za tři měsíce, podle pacientovy snášenlivosti. Pokud nastane u pacienta symptomatická hypotenze nebo dysfunkce ledvin, mělo by být rozhodnuto o snížení dávky.

Valsartan může být použit u pacientů léčených jinými terapiemi stavu po infarktu myokardu, například trombolitiky, kyselinou acetylsalicylovou, beta blokátory, statiny a diuretiky. Kombinace s inhibitory ACE není doporučována (viz body 4.4 a 5.1).

Zhodnocení stavu pacientů po infarktu myokardu by mělo vždy obsahovat vyhodnocení funkce ledvin.

Srdeční selhání

Doporučená počáteční dávka Diovanu je 40 mg dvakrát denně. Vytitrování na 80 mg a 160 mg dvakrát denně by mělo být provedeno v intervalech nejméně dvou týdnů na nejvyšší dávku tolerovanou pacientem. Mělo by být rozhodnuto o snížení dávky souběžně užívaných diuretik. Maximální denní dávka podaná v klinických studiích byla 320 mg v rozdělených dávkách.

Valsartan může být podáván s dalšími terapiemi srdečního selhání. Přesto není doporučována trojitá kombinace inhibitoru ACE, beta blokátoru a valsartanu (viz body 4.4 a 5.1).

Zhodnocení stavu pacientů se srdečním selháním by mělo vždy obsahovat vyhodnocení funkce ledvin.

Hypertenze

Doporučená počáteční dávka Diovanu je 80 mg jednou denně. Zřetelný antihypertenzní účinek je dosažen během 2 týdnů a maximálního účinku je dosaženo během 4 týdnů. U některých pacientů, jejichž krevní tlak není odpovídajícím způsobem upraven, může být dávka zvýšena na 160 mg a maximálně na 320 mg. Diovan může být také podáván s jinými přípravky proti hypertenzi. Užívání společně s diuretikem, jako je hydrochlorothiazid, povede u těchto pacientů k ještě většímu snížení krevního tlaku.

Způsob podání

Diovan může být užíván nezávisle na stravě a má být podáván s vodou.

Další informace pro zvláštní populace

Starší pacienti

Úprava dávkování u starších pacientů není požadována.

Poškození ledvin

Úprava dávkování u pacientů s clearance kreatininu >10 ml/min není požadována (viz body 4.4 a 5.2.).

Poškození jater

U pacientů s mírným až středně závažným poškozením jater bez cholestázy nemá dávka valsartanu překročit 80 mg. Diovan je kontraindikován u pacientů se závažným poškozením jater a u pacientů s cholestázou (viz body 4.3, 4.4 a 5.2.).

Děti

Diovan není vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti doporučován k použití u dětí mladších 18 let.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku
- Závažné poškození jater, biliární cirhóza a cholestáza.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hyperkalemie

Souběžné použití se suplementy obsahujícími draslík, diuretika šetřícími draslík, náhradami soli obsahujícími draslík nebo jinými látkami, které mohou zvýšit hladiny draslíku (heparin, atd.) není doporučeno. Monitorování hladin draslíku by mělo být prováděno podle potřeby.

Pacienti s deplecí sodíku a/nebo s deplecí tekutin

U pacientů se závažně sníženými hladinami sodíku a/nebo s deplecí tekutin, jako jsou pacienti užívající vysoké dávky diuretik, může vyjímčně dojít k symptomatické hypotenzi po zahájení léčby Diovanem. Deplece sodíku a/nebo tekutin má být upraveny před zahájením léčby Diovanem, například snížením dávky diuretika.

Stenóza ledvinných artérií

U pacientů s bilaterální stenózou ledvinných artérií nebo stenózou artérie jediné ledviny nebylo prokázáno bezpečné použití Diovanu.

Krátkodobé podávání Diovanu dvanácti pacientům s renovaskulární hypertenzí sekundární k unilaterální stenóze ledvinné artérie nezpůsobilo žádné signifikantní změny v renální hemodynamice, hladině kreatininu v séru nebo hladině močovinného dusíku v krvi (BUN). Přesto mohou jiné látky, které ovlivňují renin-angiotenzinový systém zvýšit hladinu močoviny v krvi a hladinu kreatininu v séru u pacientů s unilaterální stenózou ledvinné artérie, a proto je monitorování funkce ledvin u pacientů léčených valsartanem doporučeno.

Transplantace ledvin

V současnosti není zkušenost s bezpečným používáním Diovanu u pacientů, kteří nedávno podstoupili transplantaci ledvin.

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem by neměli být léčeni Diovanem, protože jejich renin-angiotenzinový systém není aktivovaný.

Stenóza aortální a dvojčípé chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Jako u všech ostatních vazodilátorů je speciální opatrnost indikována u pacientů trpících stenózou aortální nebo dvojčípé chlopně nebo hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií (HOCM).

Poškozená funkce ledvin

Úprava dávky u pacientů s clearance kreatininu >10 ml/min není požadována. V současnosti neexistuje zkušenost s bezpečným použitím u pacientů s clearance kreatininu <10 ml/min a u pacientů podstupujících dialýzu, proto by měl být valsartan používán u těchto pacientů s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

Poškození jater

U pacientů s mírným až středně závažným poškozením jater bez cholestázy by měl být Diovan používán s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Recentní infarkt myokardu

U kombinace kaptoprilu a valsartanu nebyl pozorován přídatný klinický přínos, ale naopak bylo zvýšeno riziko nežádoucích účinků v porovnání s léčbou jednotlivými terapiemi (viz body 4.2 a 5.1). Proto není kombinace valsartanu s inhibitory ACE doporučena.

Při zahájení léčby u pacientů po infarktu myokardu by měla být dodržena opatrnost. Zhodnocení stavu pacientů po infarktu myokardu by mělo vždy obsahovat vyhodnocení funkce ledvin (viz bod 4.2).

Užívání Diovanu u pacientů po infarktu myokardu často vyústí v určité snížení krevního tlaku, ale přerušování léčby z důvodu pokračující symptomatické hypotenze není obvykle nutné, pokud jsou dodržovány instrukce o dávkování (viz bod 4.2).

Srdeční selhání

U pacientů se srdečním selháním nebyl pozorován žádný klinický přínos použití trojitě kombinace inhibitoru ACE, beta blokátoru a Diovanu (viz bod 5.1). Tato kombinace zřejmě zvyšuje riziko nežádoucích účinků, a proto není doporučována.

Při zahájení léčby u pacientů se srdečním selháním by měla být dodržena opatrnost. Zhodnocení stavu pacientů se srdečním selháním by mělo vždy obsahovat vyhodnocení funkce ledvin (viz bod 4.2).

Užívání Diovanu u pacientů se srdečním selháním často vyústí v určité snížení krevního tlaku, ale přerušení léčby z důvodu pokračující symptomatické hypotenze není obvykle nutné, pokud jsou dodržovány instrukce o dávkování (viz bod 4.2).

U pacientů, jejichž funkce ledvin může být závislá na aktivitě renin-angiotenzinového systému (například pacienti se závažným městnavým srdečním selháním) byla léčba inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin spojena s oligurií a/nebo progresivní azotemií a ve vzácných případech s akutním selháním ledvin a/nebo smrtí. Protože valsartan je antagonistou angiotenzinu II, nemůže být vyloučena možnost, že použití Diovanu může být spojeno s poškozením funkce ledvin.

Recentní infarkt myokardu

U kombinace kaptoprilu a valsartanu nebyl pozorován přídatný klinický přínos, ale naopak bylo zvýšeno riziko nežádoucích účinků v porovnání s léčbou jednotlivými terapiemi (viz body 4.2 a 5.1). Proto není kombinace valsartanu s inhibitory ACE doporučena.

Při zahájení léčby u pacientů po infarktu myokardu by měla být dodržena opatrnost. Zhodnocení stavu pacientů po infarktu myokardu by mělo vždy obsahovat vyhodnocení funkce ledvin (viz bod 4.2).

Užívání Diovanu u pacientů po infarktu myokardu často vyústí v určité snížení krevního tlaku, ale přerušení léčby z důvodu pokračující symptomatické hypotenze není obvykle nutné, pokud jsou dodržovány instrukce o dávkování (viz bod 4.2).

Srdeční selhání

U pacientů se srdečním selháním nebyl pozorován žádný klinický přínos použití trojitě kombinace inhibitoru ACE, beta blokátoru a Diovanu (viz bod 5.1). Tato kombinace zřejmě zvyšuje riziko nežádoucích účinků a proto není doporučována.

Při zahájení léčby u pacientů se srdečním selháním by měla být dodržena opatrnost. Zhodnocení stavu pacientů se srdečním selháním by mělo vždy obsahovat vyhodnocení funkce ledvin (viz bod 4.2).

Užívání Diovanu u pacientů se srdečním selháním často vyústí v určité snížení krevního tlaku, ale přerušení léčby z důvodu pokračující symptomatické hypotenze není obvykle nutné, pokud jsou dodržovány instrukce o dávkování (viz bod 4.2).

U pacientů, jejichž funkce ledvin může být závislá na aktivitě renin-angiotenzinového systému (například pacienti se závažným městnavým srdečním selháním) byla léčba inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin spojena s oligurií a/nebo progresivní azotemií a ve vzácných případech s akutním selháním ledvin a/nebo smrtí. Protože valsartan je antagonistou angiotenzinu II, nemůže být vyloučena možnost, že použití Diovanu může být spojeno s poškozením funkce ledvin.

Jiná onemocnění se stimulací renin-angiotenzinového systému

U pacientů, jejichž funkce ledvin může být závislá na aktivitě renin-angiotenzinového systému (například pacienti se závažným městnavým srdečním selháním) byla léčba inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin spojena s oligurií a/nebo progresivní azotemií a ve vzácných případech s akutním selháním ledvin a/nebo smrtí. Protože valsartan je antagonistou angiotenzinu II, nemůže být vyloučena možnost, že použití Diovanu může být spojeno s poškozením funkce ledvin.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné použití není doporučeno

Lithium

Reverzibilní vzrůst koncentrací lithia v séru a jeho toxicity byl zaznamenán během souběžného použití s inhibitory ACE. Vzhledem k tomu, že neexistuje dostatek zkušeností se souběžným použitím valsartanu a lithia, není tato kombinace doporučena. Pokud je použití této kombinace nezbytné, je doporučeno důsledně monitorovat hladiny lithia v séru.

Diuretika šetřící draslík, suplementy obsahující draslík, náhrady soli obsahující draslík a jiné látky, které mohou zvyšovat hladiny draslíku

Pokud je užívání léčivého přípravku, který ovlivňuje hladiny draslíku, v kombinaci s valsartanem nezbytné, je doporučeno monitorovat hladiny draslíku v plazmě.

Při souběžném použití je vyžadována opatrnost

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAIDs), včetně selektivních inhibitorů COX-2, kyseliny acetylsalicylové >3 g/denně a neselektivních NSAIDs

Při souběžném podání antagonistů angiotenzinu II s NSAIDs může dojít k oslabení účinku proti hypertenzi. Navíc může souběžné použití antagonistů angiotenzinu II a NSAIDs vést ke zvýšenému riziku zhoršení funkce ledvin a ke zvýšení hladin draslíku v séru. Proto je na začátku léčby doporučeno monitorování funkce ledvin stejně tak jako dostatečná hydratace pacienta.

Další

Ve studiích lékových interakcí s valsartanem nebyly nalezeny klinicky signifikantní interakce valtrasanu a následujícími látkami: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorothiazid, amlodipin a glibenklamid.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenicity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz také bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz také body 4.3 a 4.4).

Kojení

Protože nejsou k dispozici informace o užívání valsartanu během kojení, není užívání Diovanu doporučeno a jsou upřednostňovány alternativní léčby s lépe ustanoveným bezpečnostním profilem během kojení, především pokud jde o novorozence nebo předčasně narozené dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebyly provedeny. Při řízení nebo obsluze strojů by mělo být vzato v úvahu, že může vyjimečně dojít k závratí nebo malátnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

V kontrolovaných klinických studiích u pacientů s hypertenzí byla celková incidence nežádoucích účinků srovnatelná s placebem a je konzistentní s farmakologií valsartanu. Incidence nežádoucích účinků se nejevila být vázána na dávku nebo délku léčby a nebyl prokázán také žádný vztah k pohlaví, věku nebo rase.

Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích, po uvedení přípravku na trh a laboratorní nálezy jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů.

Nežádoucí účinky jsou řazeny podle četnosti, nejčastější první, a podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) velmi vzácné ($< 1/10\,000$), a to včetně ojedinělých záznamů. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

U všech nežádoucích účinků zaznamenaných po uvedení přípravku na trh a u laboratorních nálezů není možné použít žádnou četnost nežádoucích účinků, a proto jsou v tabulce uvedeny s četností „není známo“.

- **Hypertenze**

Poruchy krve a lymfatického systému	
Není známo	Snížený hemoglobin, snížený hematokrit, neutropenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	
Není známo	Hypersenzitivita včetně sérové nemoci
Poruchy metabolismu a výživy	
Není známo	Vzrůst hladiny draslíku v séru
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Závratě
Cévní poruchy	
Není známo	Vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	Kašel
Gastrointestinální poruchy	
Méně časté	Abdominální bolest
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	Zvýšení hodnot jaterních testů včetně zvýšené hladiny bilirubinu v séru
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Není známo	Angioedém, svědění, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Není známo	Myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo	Selhání a poškození ledvin, zvýšená hladina kreatininu v séru
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté	Únava

Bezpečnostní profil zaznamenaný v kontrolovaných klinických studiích u pacientů se stavem po infarktu myokardu a/nebo srdečním selhání se liší od celkového bezpečnostního profilu zaznamenaného u pacientů s hypertenzí. Tato odlišnost může souviset se základním onemocněním pacienta. Nežádoucí účinky, které se vyskytly u pacientů po infarktu myokardu a/nebo srdečním selhání jsou uvedeny níže.

- **Stav po infarktu myokardu a/nebo srdečním selhání**

Poruchy krve a lymfatického systému	
Není známo	Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	
Není známo	Hypersenzitivita včetně sérové nemoci
Metabolism and nutrition disorders	
Méně časté	Hyperkalemie
Není známo	Vzrůst hladiny draslíku v séru
Poruchy nervového systému	
Časté	Závratě, Posturální závratě
Méně časté	Mdloby, Bolest hlavy
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Závratě
Srdeční poruchy	
Méně časté	Srdeční selhání
Cévní poruchy	
Časté	Hypotenze, Ortostatická hypotenze
Není známo	Vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	Kašel
Gastrointestinální poruchy	
Méně časté	Nevolnost, Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	Zvýšení hodnot jaterních testů
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Méně časté	Angioedém
Není známo	Svědění, Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Není známo	Myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	Selhání a poškození ledvin
Méně časté	Akutní selhání ledvin, Zvýšená hladina kreatininu v séru
Není známo	Zvýšená hladina močovinového dusíku v krvi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté	Astenie, Únava

4.9 Předávkování

Symptomy

Předávkování Diovanem může vyústit ve výraznou hypotenzi, která může vést ke sníženému stavu vědomí, kolapsu krevního oběhu a/nebo šoku.

Léčba

Terapeutická opatření závisí na době požití a typu a závažnosti symptomů; stabilizace krevního oběhu je prioritou.

Pokud dojde k hypotenzii, měl by pacient být uložen do pozice lehu na zádech a měla by být provedena korekce krevního objemu.

Odstranění valsartanu pomocí hemodialýzy je nepravděpodobné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotenzinu II, jednodušší, ATC kód: C09CA03

Valsartan je perorálně účinný, silný a specifický antagonist receptoru pro angiotensin II (Ang II). Působí selektivně na poddruh receptoru AT₁, který je zodpovědný za známé účinky angiotenzinu II. Zvýšené hladiny Ang II v plazmě po blokádě receptoru AT₁ valsartanem může stimulovat nezablokovaný receptor AT₂, který pravděpodobně vyvažuje účinek receptoru AT₁. Valsartan neprojevuje žádnou částečnou agonistickou aktivitu na receptor AT₁ a má mnohem (asi 20 000krát) vyšší afinitu pro receptor AT₁ než pro receptor AT₂. Není známo, že by se valsartan vázal na jiné receptory hormonů nebo je blokoval nebo se vázal nebo blokoval iontové kanály, o nichž je známo, že jsou důležité při regulaci kardiovaskulárního systému.

Valsartan neinhibuje ACE (také známý jako kinináza II), který mění Ang I na Ang II a degraduje bradykinin. Protože nemají vliv na ACE a nepotencují bradykinin nebo substanci P, je nepravděpodobné, že by antagonisté angiotenzinu II byly asociovány s kašláním. V klinických studiích, kde byl porovnáván valsartan s inhibitory ACE byla incidence suchého kašle signifikantně ($P < 0.05$) nižší u pacientů léčených valsartanem než u pacientů léčených inhibitory ACE (2,6 % oproti 7,9 %). V klinické studii pacientů, kteří prodělali suchý kašel během léčby inhibitory ACE 19,5 % subjektů studie léčených valsartanem a 19,0 % osob léčených thiazidovým diuretikem kašlalo v porovnání s 68,5 % osob, které byly léčeny inhibitory ACE ($P < 0.05$).

Recentní infarkt myokardu

Studie VALsartanu při Akutním infarktu myokardu (VALIANT) byla randomizovanou, kontrolovanou, mezinárodní, dvojitě zaslepenou studií 14 703 pacientů s akutním infarktem myokardu a známými, symptomy nebo radiologickým průkazem kongestivního srdečního selhání a/nebo průkazem dysfunkce systoly levé komory (manifestované jako ejekční frakce ≤ 40 % pomocí radionuklidové ventrikulografie nebo ≤ 35 % pomocí echokardiografie nebo ventrikulární kontrastní angiografie). Pacienti byli randomizováni během 12 hodin až 10 dní po vzniku symptomů infarktu myokardu k léčbě valsartanem, kaptoprilem nebo kombinací obou. Průměrná doba léčby byla dva roky. Primárním parametrem účinnosti byla doba do mortality z jakékoliv příčiny.

Valsartan byl stejně účinný jako kaptopril při snížení mortality z jakékoliv příčiny po infarktu myokardu. Mortalita z jakékoliv příčiny byla podobná u skupiny užívající valsartan (19,9 %), kaptopril (19,5 %) a kombinaci valsartanu s kaptoprilem (19,3 %). Kombinace valsartanu s kaptoprilem nepřinesla další přínos oproti samotnému kaptoprilu. Nebyl zjištěn rozdíl mezi valsartanem a kaptoprilem u mortality z jakékoliv příčiny na základě věku, pohlaví, rasy, základní léčby nebo základním onemocněním. Valsartan byl účinný také při prodloužení doby dožití a při poklesu kardiovaskulární mortality, hospitalizace pro srdeční selhání, recidivujícího infarktu myokardu, resuscitované zástavy srdce a nefatální mrtvice (sekundární složený parametr účinnosti).

Bezpečnostní profil valsartanu byl konzistentní s klinickým průběhem u pacientů léčených pro stav po infarktu myokardu. Při zjišťování funkce ledvin bylo zaznamenáno zdvojnásobení hladiny kreatininu v séru u 4,2 % pacientů léčených valsartanem, u 4,8 % pacientů léčených kombinací valsartanu s kaptoprilem a u 3,4 % pacientů léčených kaptoprilem. K přerušení léčby z důvodu různých typů dysfunkce ledvin došlo u 1,1 % pacientů léčených valsartanem, u 1,3 % pacientů léčených kombinací valsartanu s kaptoprilem a u 0,8 % pacientů léčených kaptoprilem. Vyšetření funkce ledvin by mělo být součástí hodnocení stavu pacientů po infarktu myokardu.

Nebyl zjištěn rozdíl v mortalitě z jakékoliv příčiny, kardiovaskulární mortalitě nebo morbiditě při podání beta blokátorů společně s kombinací valsartanu s kaptoprilem, samotného valsartanu nebo samotného kaptoprilu. Bez ohledu na léčbu byla nižší mortalita ve skupině pacientů léčených beta blokátorem, což naznačuje, že byl v této studii dosažen známý přínos beta blokátoru v této populaci.

Srdeční selhání

Val-HeFT byl randomizovanou, kontrolovanou, mezinárodní klinickou studií valsartanu v porovnání s placebem na morbiditu a mortalitu u 5 010 pacientů s srdečním selháním klasifikovaným podle NYHA na třídu II (62 %), III (36 %) a IV (2 %), kteří užívali obvyklou terapii s LVEF < 40 % a měli vnitřní

diastolický průměr levé komory (LVIDD) $>2,9 \text{ cm/m}^2$. Základní terapie zahrnovala inhibitory ACE (93 %), diuretika (86 %), digoxin (67 %) a beta blokátory (36 %). Průměrná doba sledování byla téměř dva roky. Průměrná denní dávka Diovanu ve studii Val-HeFT byla 254 mg. Studie měla dva primární parametry účinnosti: mortalitu z jakékoliv příčiny (doba do úmrtí) a kombinovanou morbiditu mortality a srdečního selhání (doba k první morbidní události) definovanou jako smrt, náhlou smrt s resuscitací, hospitalizaci pro srdeční selhání nebo podání intravenózních inotropních nebo vazodilatačních látek po dobu čtyř a více hodin bez hospitalizace.

Mortalita z jakékoliv příčiny byla obdobná ($p=\text{NS}$) u skupiny užívající valsartan (19,7 %) a u skupiny užívající placebo (19,4 %). Hlavním přínosem bylo 27,5 % (95 % interval spolehlivosti: 17 až 37 %) snížení rizika pro dobu k první hospitalizaci pro srdeční selhání (13,9 % oproti 18,5 %). Výsledky, které naznačují upřednostnění placeba (kombinovaná mortalita a morbidita byla 21,9 % u placeba oproti 25,4 % skupiny užívající valsartan) byly pozorovány u pacientů, kteří užívali trojitou kombinaci inhibitoru ACE, beta blokátoru a valsartanu.

Přínosy u morbidity byly největší u podskupiny pacientů, kteří neužívali inhibitor ACE ($n=366$). V této podskupině byla mortalita z jakékoliv příčiny signifikantně snížena u valsartanu v porovnání s placebem o 33 % (95 % interval spolehlivosti: -6 % až 58 %) (17,3 % u valsartanu oproti 27,1 % u placeba) a kombinované riziko mortality a morbidity bylo signifikantně sníženo o 44 % (24,9 % u valsartanu oproti 42,5 % u placeba).

U pacientů užívajících inhibitor ACE bez beta-blokátoru byla mortalita z jakékoliv příčiny obdobná ($p=\text{nestanoveno}$) u skupiny užívající valsartan (21,8 %) a u placeba (22,5 %). Kombinované riziko mortality a morbidity bylo signifikantně sníženo o 18,3 % (95 % interval spolehlivosti: 8 % až 28 %) u valsartanu v porovnání s placebem (31,0 % oproti 36,3 %).

V celé populaci studie Val-HeFT bylo prokázáno signifikantní zlepšení v třídách NYHA a známek a symptomů srdečního selhání včetně dušnosti, únavy, edému a chropů u pacientů léčených valsartanem v porovnání s placebem. Pacienti léčení valsartanem měli v porovnání s placebem lepší kvalitu života, což bylo prokázáno změnou ve Stupnici kvality života osob se srdečním selháním státu Minnesota v průběhu studie. Ejekční frakce byla u pacientů léčených valsartanem v porovnání s placebem signifikantně zvýšena a LVIDD signifikantně snížen při porovnání hodnot ze začátku a konce studie.

Hypertenze

Podání Diovanu pacientům s hypertenzí vyústilo v redukcí krevního tlaku bez ovlivnění frekvence pulzu. U většiny pacientů dochází po podání jednorázové perorální dávky k nástupu antihypertenzního účinku během 2 hodin a nejvyššího snížení krevního tlaku je dosaženo během 4-6 hodin. Antihypertenzní účinek přetrvává po dobu 24 hodin po podání dávky. Během opakovaného podávání je zřetelný antihypertenzní účinek dosažen v průběhu 2 týdnů a maximálního účinku je dosaženo během 4 týdnů, a ten při dlouhodobé léčbě přetrvává. Při kombinaci s hydrochlorothiazidem je dosaženo signifikantního navýšení redukce krevního tlaku.

Náhlé vysazení Diovanu nebylo spojeno s návratem hypertenze (rebound) nebo jinými nežádoucími klinickými účinky. U pacientů s hypertenzí, diabetes 2 typu a mikroalbuminurií valsartan způsobil redukcí vylučování albuminu močí. Ve studii MARVAL (Redukce MikroAlbuminurie pomocí Valsartanu) bylo dosaženo redukce vylučování albuminu močí (UAE) u valsartanu (80-160 mg/jednou denně) oproti amlodipinu (5-10 mg/jednou denně) u 332 pacientů s diabetem 2 typu (průměrný věk: 58 let; 265 mužů) a s mikroalbuminurií (valsartan: 58 $\mu\text{g/min}$; amlodipine: 55,4 $\mu\text{g/min}$), s normálním nebo vysokým krevním tlakem a se zachovanou funkcí ledvin (kreatinin v krvi $<120 \mu\text{mol/l}$). Za 24 týdnů bylo UAE sníženo ($p<0,001$) o 42 % (-24,2 $\mu\text{g/min}$; 95 % interval spolehlivosti: -40,4 až -19,1) u valsartanu a přibližně o 3 % (-1,7 $\mu\text{g/min}$; 95 % interval spolehlivosti: -5,6 až 14,9) u amlodipinu, a to i přesto, že byly u obou skupin obdobné hodnoty snížení krevního tlaku.

Studie redukce proteinurie pomocí Diovanu (DROP) dále zkoumala účinnost valsartanu v redukcí UAE u 391 pacientů s hypertenzí (krevní tlak=150/88 mmHg) a s diabetem 2 typu, albuminurií (průměr=102 $\mu\text{g/min}$; 20-700 $\mu\text{g/min}$) a zachovanou funkcí ledvin (průměrná hladina kreatininu v séru = 80 $\mu\text{mol/l}$). Pacienti byli randomizováni do skupin užívajících jednu ze 3 dávek valsartanu (160, 320 a 640 mg/jednou denně) a léčeni po dobu 30 týdnů. Účelem této studie bylo určení optimální dávky valsartanu pro redukcí UAE u pacientů s hypertenzí a s diabetem 2 typu. Za 30 týdnů došlo k signifikantnímu snížení procentuální změny u UAE o 36 % oproti počáteční hodnotě u valsartanu 160 mg (95 % interval spolehlivosti: 22 až 47 %) a o 44 % u valsartanu 320 mg (95 % interval spolehlivosti: 31

až 54 %). Shrnutím byl fakt, že 160-320 mg valsartanu způsobilo klinicky relevantní redukci UAE u pacientů s hypertenzí a s diabetem 2 typu.

Recentní infarkt myokardu viz výše

Studie VALsartanu při Akutním infarktu myokardu (VALIANT) byla randomizovanou, kontrolovanou, mezinárodní, dvojitě zaslepenou studií 14 703 pacientů s akutním infarktem myokardu a známkami, symptomy nebo radiologickým průkazem kongestivního srdečního selhání a/nebo průkazem dysfunkce systoly levé komory (manifestované jako ejekční frakce ≤ 40 % pomocí radionuklidové ventrikulografie nebo ≤ 35 % pomocí echokardiografie nebo ventrikulární kontrastní angiografie). Pacienti byli randomizováni během 12 hodin až 10 dní po vzniku symptomů infarktu myokardu k léčbě valsartanem, kaptoprilem nebo kombinací obou. Průměrná doba léčby byla dva roky. Primárním parametrem účinnosti byla doba do mortality z jakékoliv příčiny.

Valsartan byl stejně účinný jako kaptopril při snížení mortality z jakékoliv příčiny po infarktu myokardu. Mortalita z jakékoliv příčiny byla podobná u skupiny užívající valsartan (19,9 %), kaptopril (19,5 %) a kombinaci valsartanu s kaptoprilem (19,3 %). Kombinace valsartanu s kaptoprilem nepřinesla další přínos oproti samotnému kaptoprilu. Nebyl zjištěn rozdíl mezi valsartanem a kaptoprilem u mortality z jakékoliv příčiny na základě věku, pohlaví, rasy, základní léčby nebo základním onemocněním. Valsartan byl účinný také při prodloužení doby dožití a při poklesu kardiovaskulární mortality, hospitalizace pro srdeční selhání, recidivujícího infarktu myokardu, resuscitované zástavy srdce a nefatální mrtvice (sekundární složený parametr účinnosti).

Bezpečnostní profil valsartanu byl konzistentní s klinickým průběhem u pacientů léčených pro stav po infarktu myokardu. Při zjišťování funkce ledvin bylo zaznamenáno zdvojnásobení hladiny kreatininu v séru u 4,2 % pacientů léčených valsartanem, u 4,8 % pacientů léčených kombinací valsartanu s kaptoprilem a u 3,4 % pacientů léčených kaptoprilem. K přerušení léčby z důvodu různých typů dysfunkce ledvin došlo u 1,1 % pacientů léčených valsartanem, u 1,3 % pacientů léčených kombinací valsartanu s kaptoprilem a u 0,8 % pacientů léčených kaptoprilem. Vyšetření funkce ledvin by mělo být součástí hodnocení stavu pacientů po infarktu myokardu.

Nebyl zjištěn rozdíl v mortalitě z jakékoliv příčiny, kardiovaskulární mortalitě nebo morbiditě při podání beta blokátorů společně s kombinací valsartanu s kaptoprilem, samotného valsartanu nebo samotného kaptoprilu. Bez ohledu na léčbu byla nižší mortalita ve skupině pacientů léčených beta blokátorem, což naznačuje, že byl v této studii dosažen známý přínos beta blokátoru v této populaci.

Srdeční selhání

Val-HeFT byl randomizovanou, kontrolovanou, mezinárodní klinickou studií valsartanu v porovnání s placebem na morbiditu a mortalitu u 5 010 pacientů s srdečním selháním klasifikovaným podle NYHA na třídu II (62 %), III (36 %) a IV (2 %), kteří užívali obvyklou terapii s LVEF < 40 % a měli vnitřní diastolický průměr levé komory (LVDD) $> 2,9$ cm². Základní terapie zahrnovala inhibitory ACE (93 %), diuretika (86 %), digoxin (67 %) a beta blokátory (36 %). Průměrná doba sledování byla téměř dva roky. Průměrná denní dávka Diovanu ve studii Val-HeFT byla 254 mg. Studie měla dva primární parametry účinnosti: mortalitu z jakékoliv příčiny (doba do úmrtí) a kombinovanou morbiditu mortality a srdečního selhání (doba k první morbidní události) definovanou jako smrt, náhlou smrt s resuscitací, hospitalizaci pro srdeční selhání nebo podání intravenózních inotropních nebo vazodilatačních látek po dobu čtyř a více hodin bez hospitalizace.

Mortalita z jakékoliv příčiny byla obdobná ($p=NS$) u skupiny užívající valsartan (19,7 %) a u skupiny užívající placebo (19,4 %). Hlavním přínosem bylo 27,5 % (95 % interval spolehlivosti: 17 až 37 %) snížení rizika pro dobu k první hospitalizaci pro srdeční selhání (13,9 % oproti 18,5 %). Výsledky, které naznačují upřednostnění placeba (kombinovaná mortalita a morbidita byla 21,9 % u placeba oproti 25,4 % skupiny užívající valsartan) byly pozorovány u pacientů, kteří užívali trojitou kombinaci inhibitoru ACE, beta blokátoru a valsartanu.

Přínosy u morbiditě byly největší u podskupiny pacientů, kteří neužívali inhibitor ACE ($n=366$). V této podskupině byla mortalita z jakékoliv příčiny signifikantně snížena u valsartanu v porovnání s placebem o 33 % (95 % interval spolehlivosti: -6 % až 58 %) (17,3 % u valsartanu oproti 27,1 % u placeba) a kombinované riziko mortality a morbiditě bylo signifikantně sníženo o 44 % (24,9 % u valsartanu oproti 42,5 % u placeba).

U pacientů užívajících inhibitor ACE bez beta-blokátoru byla mortalita z jakékoliv příčiny obdobná (p =nestanoveno) u skupiny užívající valsartan (21,8 %) a u placeba (22,5 %). Kombinované riziko mortality a morbidit bylo signifikantně sníženo o 18,3 % (95 % interval spolehlivosti: 8 % až 28 %) u valsartanu v porovnání s placebem (31,0 % oproti 36,3 %).

V celé populaci studie Val-HeFT bylo prokázáno signifikantní zlepšení v třídách NYHA a známek a symptomů srdečního selhání včetně dušnosti, únavy, edému a chropů u pacientů léčených valsartanem v porovnání s placebem. Pacienti léčení valsartanem měli v porovnání s placebem lepší kvalitu života, což bylo prokázáno změnou ve Stupnici kvality života osob se srdečním selháním státu Minnesota v průběhu studie. Ejekční frakce byla u pacientů léčených valsartanem v porovnání s placebem signifikantně zvýšena a LVIDD signifikantně snížen při porovnání hodnot ze začátku a konce studie.

Hypertenze

Podání Diovanu pacientům s hypertenzí vyústilo v redukcí krevního tlaku bez ovlivnění frekvence pulzu. U většiny pacientů dochází po podání jednorázové perorální dávky k nástupu antihypertenzního účinku během 2 hodin a nejvyššího snížení krevního tlaku je dosaženo během 4-6 hodin. Antihypertenzní účinek přetrvává po dobu 24 hodin po podání dávky. Během opakovaného podávání je zřetelný antihypertenzní účinek dosažen v průběhu 2 týdnů a maximálního účinku je dosaženo během 4 týdnů a ten při dlouhodobé léčbě přetrvává. Při kombinaci s hydrochlorothiazidem je dosaženo signifikantního navýšení redukce krevního tlaku.

Náhlé vysazení Diovanu nebylo spojeno s návratem hypertenze nebo jinými nežádoucími klinickými účinky.

Náhlé vysazení Diovanu nebylo asociováno s návratem hypertenze (rebound) nebo jinými nežádoucími klinickými účinky. U pacientů s hypertenzí, diabetes 2 typu a mikroalbuminurií valsartan způsobil redukcí vylučování albuminu močí. Ve studii MARVAL (Redukce MikroAlbuminurie pomocí Valsartanu) bylo dosaženo redukce vylučování albuminu močí (UAE) u valsartanu (80-160 mg/jednou denně) oproti amlodipinu (5-10 mg/jednou denně) u 332 pacientů s diabetem 2 typu (průměrný věk: 58 let; 265 mužů) a s mikroalbuminurií (valsartan: 58 μ g/min; amlodipine: 55,4 μ g/min), s normálním nebo vysokým krevním tlakem a se zachovanou funkcí ledvin (kreatinin v krvi <120 μ mol/l). Za 24 týdnů bylo UAE sníženo (p <0.001) o 42 % (-24,2 μ g/min; 95 % interval spolehlivosti: -40,4 až -19,1) u valsartanu a přibližně o 3 % (-1,7 μ g/min; 95 % interval spolehlivosti: -5,6 až 14,9) u amlodipinu, a to i přesto, že byly u obou skupin obdobné hodnoty snížení krevního tlaku.

Studie redukce proteinurie pomocí Diovanu (DROP) dále zkoumala účinnost valsartanu v redukcí UAE u 391 pacientů s hypertenzí (krevní tlak=150/88 mmHg) a s diabetem 2 typu, albuminurií (průměr=102 μ g/min; 20-700 μ g/min) a zachovanou funkcí ledvin (průměrná hladina kreatininu v séru = 80 μ mol/l). Pacienti byli randomizováni do skupin užívajících jednu ze 3 dávek valsartanu (160, 320 a 640 mg/jednou denně) a léčení po dobu 30 týdnů. Účelem této studie bylo určení optimální dávky valsartanu pro redukcí UAE u pacientů s hypertenzí a s diabetem 2 typu. Za 30 týdnů došlo k signifikantnímu snížení procentuální změny u UAE o 36 % oproti počáteční hodnotě u valsartanu 160 mg (95 % interval spolehlivosti: 22 až 47 %) a o 44 % u valsartanu 320 mg (95 % interval spolehlivosti: 31 až 54 %). Shrnutím byl fakt, že 160-320 mg valsartanu způsobilo klinicky relevantní redukcí UAE u pacientů s hypertenzí a s diabetem 2 typu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Po perorálním podání samotného valsartanu je dosažena vrcholová koncentrace valsartanu v plazmě za 2–4 hodiny. Průměrná absolutní biologická dostupnost je 23 %. Jídlo snižuje expozici (měřeno pomocí AUC) valsartanu přibližně o 40 % a vrcholovou koncentrací v plazmě (C_{max}) přibližně o 50 %, přestože přibližně po 8 h po podání dávky jsou koncentrace valsartanu v plazmě obdobné pro skupinu najedených osob i skupinu osob, která byla nalačno. Toto snížení AUC přesto není doprovázeno klinicky signifikantním snížením terapeutického účinku a valsartan proto může být užíván s jídlem i bez něho.

Distribuce:

Distribuční objem valsartanu v ustálenem stavu po intravenózním podání je přibližně 17 litrů, což značí, že valsartan není do tkání distribuován ve značném množství. Valsartan je silně vázán na proteiny séra (94–97 %), především na sérový albumin.

Biotransformace:

Valsartan není extenzivně biotransformován, protože pouze asi 20 % dávky je nalezeno jako metabolity. Hydroxymetabolit byl identifikován v plazmě v nízkých koncentracích (méně než 10 % AUC valsartanu), Tento metabolit není farmakologicky aktivní.

Vylučování:

Valsartan má multiexponenciální kinetiku rozpadu ($t_{1/2\alpha} < 1$ h a $t_{1/2\beta}$ přibližně 9 h). Valsartan je primárně vylučován žlučí do stolice (přibližně 83 % dávky) a ledvinami do moči (přibližně 13 % dávky), převážně jako nezměněný lék. Po intravenózním podání je plazmatická clearance valsartanu přibližně 2 l/h a jeho renální clearance je 0,62 l/h (přibližně 30 % celkové clearance). Poločas valsartanu je 6 hodin.

U pacientů se srdečním selháním:

Průměrný čas dosažení vrcholové koncentrace a poločas vylučování valsartanu u pacientů se srdečním selháním jsou obdobné hodnotám pozorovaným u zdravých dobrovolníků. Hodnoty AUC a $C_{\max}$ valsartanu jsou téměř úměrné rostoucí dávce v rozsahu klinického dávkování (40 až 160 mg dvakrát denně). Průměrný faktor kumulace je přibližně 1,7. Zdánlivá clearance valsartanu po perorálním podání je přibližně 4,5 l/h. Věk neovlivňuje zřejmou clearanci u pacientů se srdečním selháním.

U pacientů se srdečním selháním:

Průměrný čas dosažení vrcholové koncentrace a poločas vylučování valsartanu u pacientů se srdečním selháním jsou obdobné hodnotám pozorovaným u zdravých dobrovolníků. Hodnoty AUC a $C_{\max}$ valsartanu jsou téměř úměrné rostoucí dávce v rozsahu klinického dávkování (40 až 160 mg dvakrát denně). Průměrný faktor kumulace je přibližně 1,7. Zdánlivá clearance valsartanu po perorálním podání je přibližně 4,5 l/h. Věk neovlivňuje zřejmou clearanci u pacientů se srdečním selháním.

Speciální populace

Starší osoby

O trochu vyšší systémová expozice valsartanu byla pozorována u některých starších osob v porovnání s mladšími osobami; přesto tento fakt nemá žádnou klinickou signifikanci.

Porušená funkce ledvin

Jak bylo očekáváno pro látku, jejíž renální clearance je pouze 30 % celkové plazmatické clearance nebyla pozorována korelace mezi funkcí ledvin a systémovou expozicí valsartanu. Úprava dávky proto není u pacientů s poškozením ledvin vyžadována (kreatininová clearance >10 ml/min). V současnosti neexistují zkušenosti s bezpečným použitím u pacientů s kreatininovou clearancí <10 ml/min a u pacientů podstupujících dialýzu, proto by u těchto pacientů měl být valsartan používán s opatrností (viz body 4.2 a 4.4). Valsartan je silně vázán na proteiny plazmy a jeho odstranění pomocí dialýzy je nepravděpodobné.

Poškození jater

Přibližně 70 % absorbované dávky je eliminováno žlučí, převážně v nezměněné formě. Valsartan nepodléhá významnější biotransformaci. Zdvojnásobení expozice (AUC) v porovnání se zdravými osobami byla pozorována u pacientů s mírným až středně závažným poškozením jater. Přesto nebyla pozorována korelace mezi koncentracemi valsartanu v plazmě a rozsahem dysfunkce jater. Zjištěná hodnota AUC byla prakticky dvojnásobná u pacientů s biliární cirhózou nebo u pacientů s obstrukcí žlučovéhoodu. Diovan nebyl studován u pacientů se závažnou dysfunkcí jater (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje založené na konvenčních studiích bezpečnostní farmakologie, toxicity opakovaného podávání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily speciální riziko pro lidi. Mateřské toxické dávky u potkanů (600 mg/kg/den) během posledních dní březosti a během kojení vedly ke snížení přežívání, menším přírůstkům hmotnosti a opožděnému vývoji (odstouplé boltce a otevření ušního kanálu) mláďat (viz bod 4.6). Tyto dávky u potkanů (600 mg/kg/den) jsou přibližně osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu mg/m^2 (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg).

V neklinických bezpečnostních studiích způsobily vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg tělesné hmotnosti) u potkanů redukci parametrů červených krvinek (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit) a byly prokázány změny v hemodynamice ledvin (lehce zvýšená hladina močoviny v plazmě a hyperplazie ledvinných tubulů a bazofilie u samců). Tyto dávky u potkanů (200 až 600 mg/kg/den) jsou přibližně šesti až osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu mg/m^2 (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg).

U kosmanů užívajících obdobné dávky došlo k obdobným, ale závažnějším změnám, především v ledvinách, kde tyto změny vedly k nefropatii se zvýšenou hladinou močoviny a kreatininu.

Hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin byla pozorována také u obou druhů. Všechny změny jsou způsobeny farmakologickým účinkem valsartanu, který způsobuje prodlouženou hypotenzi, především u kosmanů. Při užívání terapeutických dávek u lidí nemá pravděpodobně hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin žádnou relevanci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

[Doplň se národní údaje]

6.2 Inkompatibility

[Doplň se národní údaje]

6.3 Doba použitelnosti

[Doplň se národní údaje]

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

[Doplň se národní údaje]

6.5 Druh obalu a velikost balení

[Doplň se národní údaje]

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I – doplň se národní údaje]>

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplň se národní údaje]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[Doplň se národní údaje]

10. DATUM REVIZE TEXTU

[Doplň se národní údaje]

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Diovan a související názvy (viz Příloha I) 40 mg potahované tablety
Valsartanum

Diovan a související názvy (viz Příloha I) 40 mg tvrdé tobolky
Valsartanum

Diovan a související názvy (viz Příloha I) 80 mg potahované tablety
Valsartanum

Diovan a související názvy (viz Příloha I) 80 mg tvrdé tobolky
Valsartanum

Diovan a související názvy (viz Příloha I) 160 mg potahované tablety
Valsartanum

Diovan a související názvy (viz Příloha I) 160 mg tvrdé tobolky
Valsartanum

Diovan a související názvy (viz Příloha I) 320 mg potahované tablety
Valsartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg valsartanu.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 40 mg valsartanu.

Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg valsartanu.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 80 mg valsartanu.

Jedna potahovaná tableta obsahuje 160 mg valsartanu.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 160 mg valsartanu.

Jedna potahovaná tableta obsahuje 320 mg valsartanu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

[Doplň se národní údaje]

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

[Doplň se národní údaje]

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ
--

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ
--

[Doplní se národní údaje]

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

[Viz Příloha I – doplní se národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplní se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplní se národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

[Doplní se národní údaje]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Diovan a související názvy (viz Příloha I) 40 mg potahované tablety

Valsartanum

Diovan a související názvy (viz Příloha I) 40 mg tvrdé tobolky

Valsartanum

Diovan a související názvy (viz Příloha I) 80 mg potahované tablety

Valsartanum

Diovan a související názvy (viz Příloha I) 80 mg tvrdé tobolky

Valsartanum

Diovan a související názvy (viz Příloha I) 160 mg potahované tablety

Valsartanum

Diovan a související názvy (viz Příloha I) 160 mg tvrdé tobolky

Valsartanum

Diovan a související názvy (viz Příloha I) 320 mg potahované tablety

Valsartanum

[Viz Příloha I – doplní se národní údaje]

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I – doplní se národní údaje]

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

[Doplní se národní údaje]

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Diovan a související názvy (viz Příloha I) 40 mg potahované tablety

Diovan a související názvy (viz Příloha I) 40 mg tvrdé tobolky

Diovan a související názvy (viz Příloha I) 80 mg potahované tablety

Diovan a související názvy (viz Příloha I) 80 mg tvrdé tobolky

Diovan a související názvy (viz Příloha I) 160 mg potahované tablety

Diovan a související názvy (viz Příloha I) 160 mg tvrdé tobolky

Diovan a související názvy (viz Příloha I) 320 mg potahované tablety

[Viz Příloha I – doplní se národní údaje]

Valsartan

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Diovan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Diovan užívat
3. Jak se Diovan užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Diovan uchovávat
6. Další informace

1. CO JE DIOVAN A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Diovan patří do skupiny léčivých přípravků známých jako antagonisté receptoru pro angiotenzin II, které pomáhají upravit vysoký krevní tlak. Angiotenzin II je látka v lidském těle, která způsobuje zúžení cév, a tím způsobuje zvýšení krevního tlaku. Diovan působí tím, že blokuje účinek angiotenzinu II. Výsledkem je uvolnění krevních cév a snížení krevního tlaku.

Diovan 40 mg potahované tablety **mohou být použity pro dva rozdílné stavy:**

- **K léčbě osob po nedávném srdečním infarktu.** „Nedávný“ zde znamená mezi 12 hodinami a 10 dny.
- **K léčbě symptomatického srdečního selhání.** Diovan je používán, pokud nemůže být použita skupina léků nazývaná inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin (ACE) (léky k léčbě srdečního selhání) nebo může být použit navíc k inhibitorům ACE, pokud nemohou být použity beta blokátory (jiné léky k léčbě srdečního selhání).
Příznaky srdečního selhání zahrnují dušnost a otoky chodidel a nohou následkem nahromadění tekutiny. K tomu dochází, pokud nemůže srdeční sval pumpovat dostatečně silně krev tak, aby zásobil veškerou potřebnou krví celé tělo.

Diovan 40 mg kapsle, tvrdé **mohou být použity pro dva rozdílné stavy:**

- **K léčbě osob po nedávném srdečním infarktu.** „Nedávný“ zde znamená mezi 12 hodinami a 10 dny.
- **K léčbě symptomatického srdečního selhání.** Diovan je používán, pokud nemůže být použita skupina léků nazývaná inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin (ACE) (léky k léčbě srdečního selhání) nebo může být použit navíc k inhibitorům ACE, pokud nemohou být použity

beta blokátory (jiné léky k léčbě srdečního selhání).

Příznaky srdečního selhání zahrnují dušnost a otoky chodidel a nohou následkem nahromadění tekutiny. K tomu dochází, pokud nemůže srdeční sval pumpovat dostatečně silně krev tak, aby zásobil veškerou potřebnou krví celé tělo.

Diovan 80 mg potahované tablety **mohou být použity pro tři rozdílné stavy:**

- **K léčbě vysokého krevního tlaku.** Vysoký krevní tlak zvyšuje zátěž na srdce a tepny. Pokud není léčen, může poškodit krevní cévy v mozku, srdci a ledvinách a může způsobit mrtvici, srdeční selhání nebo selhání ledvin. Vysoký krevní tlak zvyšuje riziko srdečních záchvatů. Snížení krevního tlaku na normální hodnoty sníží riziko rozvoje těchto onemocnění.
- **K léčbě osob po nedávném srdečním záchvatu** (infarkt myokardu). „Nedávný“ zde znamená mezi 12 hodinami a 10 dny.
- **K léčbě symptomatického srdečního selhání.** Diovan je používán, pokud nemůže být použita skupina léků nazývaná inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin (ACE) (léky k léčbě srdečního selhání) nebo může být použit navíc k inhibitorům ACE, pokud nemohou být použity beta blokátory (jiné léky k léčbě srdečního selhání).
Symptomy srdečního selhání zahrnují problémy s dýcháním a otoky chodidel a nohou následkem nahromadění tekutiny. K tomu dochází, pokud nemůže srdeční sval pumpovat dostatečně silně krev tak, aby zásobil veškerou potřebnou krví celé tělo.

Diovan 80 mg kapsle, tvrdé **mohou být použity pro tři rozdílné stavy:**

- **K léčbě vysokého krevního tlaku.** Vysoký krevní tlak zvyšuje zátěž na srdce a tepny. Pokud není léčen, může poškodit krevní cévy v mozku, srdci a ledvinách a může způsobit mrtvici, srdeční selhání nebo selhání ledvin. Vysoký krevní tlak zvyšuje riziko srdečních záchvatů. Snížení krevního tlaku na normální hodnoty sníží riziko rozvoje těchto onemocnění.
- **K léčbě osob po nedávném srdečním záchvatu** (infarkt myokardu). „Nedávný“ zde znamená mezi 12 hodinami a 10 dny.
- **K léčbě symptomatického srdečního selhání.** Diovan je používán, pokud nemůže být použita skupina léků nazývaná inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin (ACE) (léky k léčbě srdečního selhání) nebo může být použit navíc k inhibitorům ACE, pokud nemohou být použity beta blokátory (jiné léky k léčbě srdečního selhání).
Symptomy srdečního selhání zahrnují problémy s dýcháním a otoky chodidel a nohou následkem nahromadění tekutiny. K tomu dochází, pokud nemůže srdeční sval pumpovat dostatečně silně krev tak, aby zásobil veškerou potřebnou krví celé tělo.

Diovan 160 mg potahované tablety **mohou být použity pro tři rozdílné stavy:**

- **K léčbě vysokého krevního tlaku.** Vysoký krevní tlak zvyšuje zátěž na srdce a tepny. Pokud není léčen, může poškodit krevní cévy v mozku, srdci a ledvinách a může způsobit mrtvici, srdeční selhání nebo selhání ledvin. Vysoký krevní tlak zvyšuje riziko srdečních záchvatů. Snížení Vašeho krevního tlaku na normální hladinu sníží riziko rozvoje těchto onemocnění.
- **K léčbě osob po nedávném srdečním záchvatu** (infarkt myokardu). „Nedávný“ zde znamená mezi 12 hodinami a 10 dny.
- **K léčbě symptomatického srdečního selhání.** Diovan je používán, pokud nemůže být použita skupina léků nazývaná inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin (ACE) (léky k léčbě srdečního selhání) nebo může být použit navíc k inhibitorům ACE, pokud nemohou být použity beta blokátory (jiné léky k léčbě srdečního selhání).
Symptomy srdečního selhání zahrnují problémy s dýcháním a otoky chodidel a nohou následkem nahromadění tekutiny. K tomu dochází, pokud nemůže srdeční sval pumpovat dostatečně silně krev tak, aby zásobil veškerou potřebnou krví celé tělo.

Diovan 160 mg kapsle, tvrdé **mohou být použity pro tři rozdílné stavy:**

- **K léčbě vysokého krevního tlaku.** Vysoký krevní tlak zvyšuje zátěž na srdce a tepny. Pokud není léčen, může poškodit krevní cévy v mozku, srdci a ledvinách a může způsobit mrtvici, srdeční selhání nebo selhání ledvin. Vysoký krevní tlak zvyšuje riziko srdečních záchvatů. Snížení Vašeho krevního tlaku na normální hladinu sníží riziko rozvoje těchto onemocnění.

- **K léčbě osob po nedávném srdečním záchvatu** (infarkt myokardu). „Nedávný“ zde znamená mezi 12 hodinami a 10 dny.
- **K léčbě symptomatického srdečního selhání.** Diovan je používán, pokud nemůže být použita skupina léků nazývaná inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin (ACE) (léky k léčbě srdečního selhání) nebo může být použit navíc k inhibitorům ACE, pokud nemohou být použity beta blokátory (jiné léky k léčbě srdečního selhání).
Symptomy srdečního selhání zahrnují problémy s dýcháním a otoky chodidel a nohou následkem nahromadění tekutiny. K tomu dochází, pokud nemůže srdeční sval pumpovat dostatečně silně krev tak, aby zásobil veškerou potřebnou krví celé tělo.

Diovan 320 mg potahované tablety **mohou být použity**

- **K léčbě vysokého krevního tlaku.** Vysoký krevní tlak zvyšuje zátěž na srdce a tepny. Pokud není léčen, může poškodit krevní cévy v mozku, srdci a ledvinách a může způsobit mrtvici, srdeční selhání nebo selhání ledvin. Vysoký krevní tlak zvyšuje riziko srdečních záchvatů. Snížení Vašeho krevního tlaku na normální hladinu sníží riziko rozvoje těchto onemocnění.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE DIOVAN UŽÍVAT

Neužívejte Diovan:

- jestliže jste **alergický/á** (přecitlivělý/á) na valsartan nebo na kteroukoli další složku Diovanu
- jestliže máte **závažné onemocnění jater**
- během posledních šesti měsíců těhotenství, (je také lepší neužívat Diovan v raném těhotenství – viz sekce o těhotenství

Pokud se Vás týká jakýkoli z výše uvedených stavů, neužívejte Diovan

Zvláštní opatření při použití Diovanu je zapotřebí:

- jestliže máte onemocnění jater.
- jestliže máte závažné onemocnění ledvin nebo jestliže podstupujete dialýzu.
- jestliže trpíte zúžením ledvinné tepny.
- jestliže jste nedávno podstoupil/a transplantaci ledvin (dostal novou ledvinu).
- jestliže jste léčen/a po srdečním záchvatu nebo pro srdeční selhání, je možné, že lékař bude kontrolovat funkci ledvin.
- jestliže máte závažné srdeční onemocnění odlišné od srdečního selhání nebo srdečního záchvatu.
- jestliže užíváte léky, které zvyšují množství draslíku v krvi. Mezi ně patří doplňky stravy s draslíkem nebo náhrady soli obsahující draslík, léky šetřící draslík a heparin. Může být nezbytné kontrolovat v pravidelných intervalech množství draslíku v krvi.
- jestliže trpíte aldosteronismem. To je onemocnění, při kterém tvoří nadledvinky nadměrné množství hormonu aldosteronu. Pokud se Vás to týká, není užívání Diovanu doporučeno.
- jestliže jste ztratil/a mnoho tekutiny (dehydratace) díky průjmu, zvracení nebo vysokým dávkám vodních pilulek (diuretik).
- užívání Diovanu dětmi a dospívajícími není doporučeno (mladšími 18 let).
- Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Diovan se nedoporučuje v časném těhotenství a po 3. měsíci těhotenství může způsobit závažné poškození dítěte (viz bod „Těhotenství a kojení“).

Pokud se Vás týká jakýkoli z výše uvedených stavů, sdělte to Vašemu lékaři předtím, než užijete Diovan

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Účinek léčby může být ovlivněn, pokud je Diovan užíván společně s určitými dalšími léky. Může být nezbytné změnit dávku, učinit jiná opatření nebo v některých případech přestat užívat jeden z léků. To se týká jak léků na předpis, tak i léků bez předpisu, především:

- **dalších léků, které snižují krevní tlak**, především **vodních pilulek** (diuretik).
- **léků, které zvyšují množství draslíku** v krvi. Mezi ně patří potravinové doplňky obsahující draslík nebo náhrady soli obsahující draslík, léky šetřící draslík a heparin.
- **určitého druhu léků proti bolesti** nazývaných nesteroidní protizánětlivé léky (**NSAIDs**).
- **lithia**, léku používaného k léčbě některých druhů psychiatrických onemocnění.

Navíc:

- jestliže jste byl/a **léčen/a po srdečním infarktu**, není doporučena kombinace s **inhibitory ACE** (lék k léčbě srdečního záchvatu).
- jestliže jste byl/a **léčen/a pro srdeční selhání**, není doporučena trojitá kombinace s **inhibitory ACE a beta blokátory** (léky pro léčbu srdečního selhání).

Navíc:

- jestliže jste byl/a **léčen/a po srdečním infarktu**, není doporučena kombinace s **inhibitory ACE** (lék k léčbě srdečního záchvatu).
- jestliže jste byl/a **léčen/a pro srdeční selhání**, není doporučena trojitá kombinace s **inhibitory ACE a beta blokátory** (léky pro léčbu srdečního selhání).

Užívání Diovanu s jídlem a pitím

Diovan můžete užívat s jídlem i bez něho.

Těhotenství a kojení

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle poradí užívání jiného léku místo přípravku Diovan, protože podávání přípravku Diovan se v časném těhotenství nedoporučuje a po 3. měsíci těhotenství může způsobit závažné poškození dítěte. Před otěhotněním musí být přípravek Diovan obvykle vyměněn za jiný vhodný lék proti hypertenzi.

Přípravek Diovan nesmí být užíván ve druhém a třetím trimestru těhotenství.

Lékař Vám obvykle poradí zastavit užívání přípravku Diovan, jakmile zjistíte, že jste těhotná. Pokud během léčby přípravkem Diovan otěhotníte, neprodleně navštivte a informujte svého lékaře..

- **Oznamte svému lékaři, že kojíte nebo se chystáte začít kojit.** Diovan není doporučen pro matky, které kojí, a pokud si přejete kojit, lékař může vybrat jiný lék, především pokud je dítě novorozenec nebo se narodilo předčasně.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Předtím, než budete řídit dopravní prostředek, používat náradí nebo obsluhovat stroje nebo provádět jiné činnosti, které vyžadují soustředění, ujistěte se, že víte, jak Vás Diovan ovlivňuje. Podobně jako mnoho dalších léků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku může Diovan v ojedinělých případech způsobit závratě a ovlivnit schopnost soustředit se.

Důležité informace o některých složkách Diovanu

[Doplň se národní údaje]

3. JAK SE DIOVAN UŽÍVÁ

Vždy užívejte Diovan přesně podle pokynů svého lékaře tak, aby bylo dosaženo nejlepších výsledků a snížilo se riziko nežádoucích účinků. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo

lékárníkem. Lidé s vysokým krevním tlakem často nezaznamenávají žádné projevy tohoto problému. Mnoho lidí se může cítit docela normálně. Proto je velmi důležité dodržovat pravidelné lékařské prohlídky, i když se cítíte dobře.

Po recentním srdečním infarktu: Po srdečním infarktu je obvykle léčba zahájena již po 12 hodinách, obvykle nízkou dávkou 20 mg dvakrát denně. 20 mg dávku obdržíte rozpůlením 40 mg tablety. Lékař bude postupně tuto dávku zvyšovat v průběhu několika týdnů na maximální dávku 160 mg dvakrát denně. Konečná dávka závisí na tom, kolik Vy, jako individuální pacient, jste schopen/na snést. Diovan může být předepsán společně s dalšími léky na srdeční infarkt a lékař rozhodne, jaká léčba je pro Vás vhodná.

Srdeční selhání: Léčba obvykle začíná dávkou 40 mg dvakrát denně. Váš lékař bude postupně tuto dávku zvyšovat v průběhu několika týdnů na maximální dávku 160 mg dvakrát denně. Konečná dávka závisí na tom, kolik Vy, jako individuální pacient, jste schopen/na snést. Diovan může být předepsán společně s dalšími léky na srdeční selhání a Váš lékař rozhodne, jaká léčba je pro Vás vhodná.

Vysoký krevní tlak: Obvyklá dávka je 80 mg denně. V některých případech Vám může Váš lékař předepsat vyšší dávky (například 160 mg nebo 320 mg). Může také kombinovat Diovan s dalším lékem (například diuretikem).

Po recentním srdečním infarktu: Po srdečním infarktu je obvykle léčba zahájena již po 12 hodinách, obvykle nízkou dávkou 20 mg dvakrát denně. 20 mg dávku obdržíte rozpůlením 40 mg tablety. Lékař bude postupně tuto dávku zvyšovat v průběhu několika týdnů na maximální dávku 160 mg dvakrát denně. Konečná dávka závisí na tom, kolik Vy, jako individuální pacient, jste schopen/na snést. Diovan může být předepsán společně s dalšími léky na srdeční infarkt a lékař rozhodne, jaká léčba je pro Vás vhodná.

Srdeční selhání: Léčba obvykle začíná dávkou 40 mg dvakrát denně. Váš lékař bude postupně tuto dávku zvyšovat v průběhu několika týdnů na maximální dávku 160 mg dvakrát denně. Konečná dávka závisí na tom, kolik Vy, jako individuální pacient, jste schopen snést. Diovan může být předepsán společně s dalšími léky na srdeční selhání a Váš lékař rozhodne, jaká léčba je pro Vás vhodná.

Vysoký krevní tlak: Obvyklá dávka je 80 mg denně. V některých případech Vám může Váš lékař předepsat vyšší dávky (například 160 mg nebo 320 mg). Může také kombinovat Diovan s dalším lékem (například diuretikem).

Diovan můžete užívat s jídlem i bez něho. Diovan zapijte sklenicí vody.
Diovan užívejte každý den v přibližně stejný čas.

Jestliže jste užil(a) více Diovanu, než jste měl(a)

Jestliže se u Vás projeví závažné závratě a/nebo mdloby, lehněte si a kontaktujte ihned svého lékaře. Jestliže jste nešťastnou náhodou užili mnoho tablet, kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo nemocnici.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Diovan

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže zapomenete užít svou dávku, užijte ji, jakmile si vzpomenete. Přesto ale, pokud se již blíží doba podání další dávky, tak vynechejte dávku, na kterou jste zapomněl(a).

Jestliže jste přestal(a) užívat Diovan

Ukončení léčby Diovanem může způsobit zhoršení Vašeho onemocnění. Neukončujte užívání léku, pokud Vám to Váš lékař nedoporučí.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Diovan nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytovat v určitých četnostech, které jsou definovány následovně:

- velmi časté: vyskytují se u více než 1 uživatele z 10
- časté: vyskytují se u 1 až 10 uživatelů ze 100
- méně časté: vyskytují se u 1 až 10 uživatelů z 1000
- vzácné: vyskytují se u 1 až 10 uživatelů z 10 000
- velmi vzácné: vyskytují se u méně než 1 uživatele z 10 000
- není známo: z dostupných údajů nelze určit četnost

Některé symptomy (příznaky) vyžadují neodkladný lékařský zásah:

Může dojít k výskytu symptomů angioedému, jako jsou

- otok obličeje, jazyka nebo krku
- problémy s polykáním
- kopřivka a dušnost

Jestliže se u Vás vyskytne jakýkoli z výše uvedených symptomů, navštivte ihned lékaře.

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Časté:

- závratě, závratě při náhlém postavení se
- nízký krevní tlak se symptomy jako jsou závratě
- snížená funkce ledvin (známky poškození ledvin)

Méně časté:

- alergická reakce se symptomy jako jsou vyrážka, svědění, závratě, otok obličeje nebo rtů nebo jazyka nebo hrdla, dušnost nebo problémy s polykáním (projevy angioedému)
- náhlá ztráta vědomí
- pocity točení se
- závažně snížené funkce ledvin (známky akutního selhání ledvin)
- svalové křeče, abnormální srdeční tep (známky vysoké hladiny draslíku v krvi)
- dušnost, dušnost v poloze vleže, otok chodidel nebo nohou (známky srdečního selhání)
- bolest hlavy
- kašel
- bolest břicha
- nevolnost
- průjem
- únava
- slabost

Není známo

- vyrážka, svědění společně s některým z následujících známek nebo symptomů: horečka, bolest kloubů, bolest svalů, otoky lymfatických uzlin a/nebo symptomy jako při chřipce (známky sérové nemoci)
- nachově červené skvrny, horečka, svědění (známky zánětu krevních cév také nazývaného vaskulitida)
- neobvyklé krvácení nebo podlitiny (známky trombocytopenie)

- bolest svalů (myalgie)
- horečka, bolest v krku nebo vředy v ústech jako důsledek infekcí (symptomy nízké hladiny bílých krvinek zvané také neutropenie)
- snížená hladina hemoglobinu a snížené množství červených krvinek v krvi (což může v závažných případech vést k anémii)
- vzrůst hladiny draslíku v krvi (což může v závažných případech vyvolat svalové křeče, abnormální srdeční tep)
- vzrůst hodnot jaterních testů (což může poukazovat na poškození jater) včetně zvýšené hladiny bilirubinu v krvi (což může v závažných případech vyvolat zežloutnutí kůže a očí)
- zvýšená hladina močovinného dusíku v krvi a zvýšená hladina kreatininu v séru (což může poukazovat na abnormální funkci ledvin)

Četnost některých nežádoucích účinků se může lišit v závislosti na Vašem stavu. Například nežádoucí účinky jako jsou závratě a snížené funkce ledvin byly pozorovány méně často u pacientů léčených pro vysoký krevní tlak než u pacientů léčených pro srdeční selhání nebo po nedávném srdečním infarktu.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK DIOVAN UCHOVÁVAT

- [Údaje o podmínkách skladování - Doplní se národní údaje]
- Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.
- Diovan nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce za Použitelné do:. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Nepoužívejte Diovan, pokud si všimnete, že je balení poškozené nebo vykazuje známky poškození.
- Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Diovan obsahuje

[Doplní se národní údaje]

Jak Diovan vypadá a co obsahuje toto balení

[Doplní se národní údaje]

Všechny druhy balení nemusí být v prodeji

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[Viz Příloha I- doplní se národní údaje]

Pro jakoukoli informaci o tomto léku, prosím, kontaktujte držitele rozhodnutí o registraci.

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

[Doplň se národní údaje]