

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΙΣ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ, ΤΙΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ

Κράτος μέλος	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Επινοηθείσα ονομασία	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Οδός χορήγησης
Αυστρία	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 40 mg Filmtabletten	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 40 mg Filmtabletten	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 80 mg Filmtabletten	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 80 mg Filmtabletten	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 160 mg Filmtabletten	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 160 mg Filmtabletten	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 320 mg Filmtabletten	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 320 mg Filmtabletten	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεγνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Βέλγιο	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 40 mg	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 80 mg	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 160 mg	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 320 mg	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Βουλγαρία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Γερμανία (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Βουλγαρία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Γερμανία (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Βουλγαρία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Γερμανία (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεγγική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Βουλγαρία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Γερμανία (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Κύπρος	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Κύπρος	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Κύπρος	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Κύπρος	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεγνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Τσεχική Δημοκρατία	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 40 mg	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 160 mg	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Δανία	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 40 mg	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Δανία	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 80 mg	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Δανία	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 160 mg	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Δανία	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 320 mg	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Εσθονία	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Φινλανδία (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεγγική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Εσθονία	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Φινλανδία (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Εσθονία	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Φινλανδία (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Εσθονία	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Φινλανδία (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 40 mg	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 80 mg	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 160 mg	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 320 mg	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεγγική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Γαλλία	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON France (Tel: +33-1-5547 60 00)	Tareg 40 mg	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON France (Tel: +33-1-5547 60 00)	Tareg 80 mg	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON France (Tel: +33-1-5547 60 00)	Tareg 160 mg	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 40 mg	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 40 mg	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτογος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεγνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 80 mg	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 80 mg	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg protect	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 160 mg	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 160 mg	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg forte	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 320 mg	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 320 mg	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεγνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ελλάδα	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 40 mg	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzad 40 mg	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 80 mg	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzad 80 mg	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 160 mg	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzad 160 mg	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεγνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ελλάδα	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 320 mg	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzad 320 mg	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ουγγαρία	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00)	Diovan 40 mg	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ουγγαρία	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00)	Diovan 80 mg	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ουγγαρία	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00)	Diovan 160 mg	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ουγγαρία	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00)	Diovan 320 mg	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισλανδία	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Δανία (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 40 mg	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεγνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ισλανδία	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Δανία (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 80 mg	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισλανδία	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Δανία (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 160 mg	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισλανδία	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Δανία (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 320 mg	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεγνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ιρλανδία	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 40 mg	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 40 mg	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 80 mg	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 80 mg	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 160 mg	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 160 mg	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεγνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ιταλία	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 320 mg	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 320 mg	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Λετονία	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Φινλανδία (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 40 mg	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Λετονία	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Φινλανδία (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 80 mg	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Λετονία	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Φινλανδία (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 160 mg	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Λετονία	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Φινλανδία (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 320 mg	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Λιθουανία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Φινλανδία (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 80 mg plèvele dengtos tabletès	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεγγική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Λιθουανία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Φινλανδία (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 160 mg plèvele dengtos tabletès	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Λιθουανία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Φινλανδία (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 320 mg plèvele dengtos tabletès	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Γερμανία (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Γερμανία (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Γερμανία (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Γερμανία (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεγγική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Μάλτα	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Μάλτα	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Μάλτα	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Μάλτα	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 40	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6800 LZ Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 80	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεγνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ολλανδία	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 160	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 320	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00)	Diovan 40 mg	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00)	Diovan 80 mg	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00)	Diovan 160 mg	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00)	Diovan 320 mg	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεγνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Πολωνία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Πολωνία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Πολωνία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Πολωνία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεγνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Πορτογαλία	Laboratório Normal-Produtos Farmacêuticos, Lda Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Tareg	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Laboratório Normal-Produtos Farmacêuticos, Lda Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Tareg	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεγνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Πορτογαλία	Laboratório Normal-Produtos Farmacêuticos, Lda Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Tareg	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ρουμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg, film coated tablets	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ρουμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg, film coated tablets	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ρουμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg, film coated tablets	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεγνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Σλοβακία	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Τσεχική Δημοκρατία (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 40 mg	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Σλοβακία	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Τσεχική Δημοκρατία (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 80 mg	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Σλοβακία	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Τσεχική Δημοκρατία (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 160 mg	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Σλοβακία	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Τσεχική Δημοκρατία (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 320 mg	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Σλοβενία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Γερμανία (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg filmsko obložene tablete	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτογος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεγνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Σλοβενία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Γερμανία (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg filmsko obložene tablete	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Σλοβενία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Γερμανία (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg filmsko obložene tablete	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Σλοβενία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Γερμανία (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg filmsko obložene tablete	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován Cardio 40 mg comprimidos recubiertos con película	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress Cardio 40 mg comprimidos recubiertos con película	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten Cardio 40 mg comprimidos recubiertos con película	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτογος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεγνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ισπανία	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován 160 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress 160 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten 160 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτογος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεγνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ισπανία	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován 320 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress 320 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten 320 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεγνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Σουηδία	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεγνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Σουηδία	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεγγική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diovan και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 40 mg
Diovan και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 80 mg
Diovan και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 160 mg
Diovan και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 320 mg
[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg βαλσαρτάνης.

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg βαλσαρτάνης.

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 160 mg βαλσαρτάνης.

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 320 mg βαλσαρτάνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπέρταση

Θεραπεία της υπέρτασης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 18 ετών.

Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου

Θεραπεία κλινικά σταθερών ενηλίκων ασθενών με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια ή ασυμπτωματική συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μετά από πρόσφατο (12 ώρες - 10 ημέρες) έμφραγμα του μυοκαρδίου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Θεραπεία της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας σε ενηλίκους ασθενείς όταν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (MEA), ή ως πρόσθετη θεραπεία στους αναστολείς MEA όταν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι β-αποκλειστές (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Υπέρταση

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενηλίκους και της υπέρτασης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 18 ετών.

Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου

Θεραπεία κλινικά σταθερών ενηλίκων ασθενών με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια ή ασυμπτωματική συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μετά από πρόσφατο (12 ώρες - 10 ημέρες) έμφραγμα του μυοκαρδίου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Θεραπεία της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας σε ενηλίκους ασθενείς όταν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (MEA), ή ως

πρόσθετη θεραπεία στους αναστολείς ΜΕΑ όταν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι β-αποκλειστές (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Υπέρταση

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενηλίκους και της υπέρτασης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 18 ετών.

Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου

Θεραπεία κλινικά σταθερών ασθενών με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια ή ασυμπτωματική συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μετά από πρόσφατο (12 ώρες - 10 ημέρες) έμφραγμα του μυοκαρδίου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Θεραπεία της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας σε ενηλίκους ασθενείς όταν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ), ή ως πρόσθετη θεραπεία στους αναστολείς ΜΕΑ όταν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι β-αποκλειστές (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Υπέρταση

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενηλίκους και της υπέρτασης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 18 ετών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου

Σε κλινικά σταθερούς ασθενείς, η θεραπεία μπορεί ήδη να ξεκινήσει 12 ώρες μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Μετά από μία αρχική δόση 20 mg δύο φορές την ημέρα, η βαλσαρτάνη θα πρέπει να τιτλοποιείται στα 40 mg, 80 mg, και 160 mg δύο φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια των επόμενων λίγων εβδομάδων. Η δόση έναρξης παρέχεται με το διαιρούμενο δισκίο των 40 mg.

Η μέγιστη δόση στόχος είναι 160 mg δύο φορές την ημέρα. Γενικά, συνιστάται οι ασθενείς να φτάνουν στο επίπεδο των 80 mg δύο φορές την ημέρα σε δύο εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας και η μέγιστη δόση στόχος, των 160 mg δύο φορές την ημέρα, να επιτυγχάνεται εντός τριών μηνών, ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς. Αν εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση ή νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης.

Η βαλσαρτάνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν και άλλες θεραπείες μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου π.χ. θρομβολυτικά, ακετυλοσαλυκιλικό οξύ, β-αποκλειστές, στατίνες και διουρητικά. Δεν συνιστάται ο συνδυασμός με αναστολείς ΜΕΑ (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Η αξιολόγηση των ασθενών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου πρέπει πάντα να περιλαμβάνει εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Diovan είναι 40 mg δύο φορές την ημέρα. Η προς τα άνω τιτλοποίηση σε 80 mg και 160 mg δύο φορές την ημέρα θα πρέπει να γίνεται σε διαστήματα τουλάχιστον δύο εβδομάδων μέχρι τη μέγιστη ανεκτή από τον ασθενή δόση. Θα πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δόσης των συγχορηγούμενων διουρητικών. Η μέγιστη ημερήσια δόση που έχει χορηγηθεί σε κλινικές δοκιμές είναι τα 320 mg σε διηρημένες δόσεις.

Η βαλσαρτάνη μπορεί να χορηγείται μαζί με άλλες θεραπείες για την καρδιακή ανεπάρκεια. Παρόλα αυτά, δεν συνιστάται ο τριπλός συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ, ενός β-αποκλειστή και βαλσαρτάνης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Η αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει πάντα να περιλαμβάνει την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας.

Υπέρταση

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Diovan είναι 80 mg μία φορά την ημέρα. Η αντιυπερτασική δράση εμφανίζεται ουσιαστικά εντός 2 εβδομάδων, και η μέγιστη επίδραση επιτυγχάνεται εντός 4 εβδομάδων. Σε ορισμένους ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 160 mg και με μέγιστο τα 320 mg.

Το Diovan μπορεί επίσης να χορηγηθεί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες. Η προσθήκη ενός διουρητικού, όπως η υδροχλωροθειαζίδη, θα μειώσει την αρτηριακή πίεση ακόμη περισσότερο σ' αυτούς τους ασθενείς.

Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου

Σε κλινικά σταθερούς ασθενείς, η θεραπεία μπορεί ήδη να ξεκινήσει 12 ώρες μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Μετά από μία αρχική δόση 20 mg δύο φορές την ημέρα, η βαλσαρτάνη θα πρέπει να τιτλοποιείται στα 40 mg, 80 mg, και 160 mg δύο φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια των επόμενων λίγων εβδομάδων. Η δόση έναρξης παρέχεται με το διαιρούμενο δισκίο των 40 mg.

Η μέγιστη δόση στόχος είναι 160 mg δύο φορές την ημέρα. Γενικά, συνιστάται οι ασθενείς να φτάνουν στο επίπεδο των 80 mg δύο φορές την ημέρα σε δύο εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας και η μέγιστη δόση στόχος των 160 mg δύο φορές την ημέρα να επιτυγχάνεται εντός τριών μηνών, ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς. Αν εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση ή νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης.

Η βαλσαρτάνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν και άλλες θεραπείες μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου π.χ. θρομβολυτικά, ακετυλοσαλυκιλικό οξύ, β-αποκλειστές, στατίνες και διουρητικά. Δεν συνιστάται ο συνδυασμός με αναστολέις ΜΕΑ (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Η αξιολόγηση των ασθενών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου πρέπει πάντα να περιλαμβάνει εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Diovan είναι 40 mg δύο φορές την ημέρα. Η προς τα άνω τιτλοποίηση σε 80 mg και 160 mg δύο φορές την ημέρα θα πρέπει να γίνεται σε διαστήματα τουλάχιστον δύο εβδομάδων μέχρι τη μέγιστη ανεκτή από τον ασθενή δόση. Θα πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δόσης των συγχορηγούμενων διουρητικών. Η μέγιστη ημερήσια δόση που έχει χορηγηθεί σε κλινικές δοκιμές είναι τα 320 mg σε διηρημένες δόσεις.

Η βαλσαρτάνη μπορεί να χορηγείται μαζί με άλλες θεραπείες για την καρδιακή ανεπάρκεια. Παρόλα αυτά, δεν συνιστάται ο τριπλός συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ, ενός β-αποκλειστή και βαλσαρτάνης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Η αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει πάντα να περιλαμβάνει την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας.

Υπέρταση

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Diovan είναι 80 mg μία φορά την ημέρα. Η αντιυπερτασική δράση εμφανίζεται ουσιαστικά εντός 2 εβδομάδων, και η μέγιστη επίδραση επιτυγχάνεται εντός 4 εβδομάδων. Σε ορισμένους ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 160 mg και με μέγιστο τα 320 mg.

Το Diovan μπορεί επίσης να χορηγηθεί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες. Η προσθήκη ενός διουρητικού, όπως η υδροχλωροθειαζίδη, θα μειώσει την αρτηριακή πίεση ακόμη περισσότερο σ' αυτούς τους ασθενείς.

Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου

Σε κλινικά σταθερούς ασθενείς, η θεραπεία μπορεί ήδη να ξεκινήσει 12 ώρες μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Μετά από μία αρχική δόση 20 mg δύο φορές την ημέρα, η βαλσαρτάνη θα πρέπει να τιτλοποιείται στα 40 mg, 80 mg, και 160 mg δύο φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια των επόμενων λίγων εβδομάδων. Η δόση έναρξης παρέχεται με το διαιρούμενο δισκίο των 40 mg.

Η μέγιστη δόση στόχος είναι 160 mg δύο φορές την ημέρα. Γενικά, συνιστάται οι ασθενείς να φτάνουν στο επίπεδο των 80 mg δύο φορές την ημέρα σε δύο εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας και η μέγιστη δόση στόχος των 160 mg δύο φορές την ημέρα να επιτυγχάνεται εντός τριών

μηνών, ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς. Αν εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση ή νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης. Η βαλσαρτάνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν και άλλες θεραπείες μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου π.χ. θρομβολυτικά, ακετυλοσαλυκιλικό οξύ, β-αποκλειστές, στατίνες και διουρητικά. Δεν συνιστάται ο συνδυασμός με αναστολέις ΜΕΑ (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Η αξιολόγηση των ασθενών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου πρέπει πάντα να περιλαμβάνει εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Diovan είναι 40 mg δύο φορές την ημέρα. Η προς τα άνω τιτλοποίηση σε 80 mg και 160 mg δύο φορές την ημέρα θα πρέπει να γίνεται σε διαστήματα τουνλάχιστον δύο εβδομάδων μέχρι τη μέγιστη ανεκτή από τον ασθενή δόση. Θα πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δόσης των συγχορηγούμενων διουρητικών. Η μέγιστη ημερήσια δόση που έχει χορηγηθεί σε κλινικές δοκιμές είναι τα 320 mg σε διηρημένες δόσεις. Η βαλσαρτάνη μπορεί να χορηγείται μαζί με άλλες θεραπείες για την καρδιακή ανεπάρκεια. Παρόλα αυτά, δεν συνιστάται ο τριπλός συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ, ενός β-αποκλειστή και βαλσαρτάνης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Η αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει πάντα να περιλαμβάνει την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας.

Υπέρταση

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Diovan είναι 80 mg μία φορά την ημέρα. Η αντιυπερτασική δράση εμφανίζεται ουσιαστικά εντός 2 εβδομάδων, και η μέγιστη επίδραση επιτυγχάνεται εντός 4 εβδομάδων. Σε ορισμένους ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 160 mg και με μέγιστο τα 320 mg. Το Diovan μπορεί επίσης να χορηγηθεί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες. Η προσθήκη ενός διουρητικού, όπως η υδροχλωροθειαζίδη, θα μειώσει την αρτηριακή πίεση ακόμη περισσότερο σ' αυτούς τους ασθενείς.

Επιπλέον πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Ηλικιωμένοι

Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης για ηλικιωμένους ασθενείς

Νεφρική δυσλειτουργία

Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης για ενηλίκους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης >10 ml/λεπτό (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Diovan αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία, με χολική κίρρωση και σε ασθενείς με χολόσταση (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2). Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία χωρίς χολόσταση, η δόση της βαλσαρτάνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 80 mg.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρική υπέρταση

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 έως 18 ετών

Η αρχική δόση είναι 40 mg άπαξ ημερησίως για παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 35 kg και 80 mg άπαξ ημερησίως για εκείνα που ζυγίζουν 35 kg ή περισσότερο. Η δόση πρέπει να αναπροσαρμόζεται με βάση την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης. Για τις μέγιστες δόσεις που μελετήθηκαν σε κλινικές μελέτες, παρακαλούμε ανατρέξτε στον παρακάτω πίνακα.

Δόσεις υψηλότερες από εκείνες που αναφέρονται, δεν έχουν μελετηθεί και επομένως, δεν συνιστώνται.

Βάρος	Μέγιστη δόση που μελετήθηκε σε κλινικές μελέτες
$\geq 18 \text{ kg}$ έως $< 35 \text{ kg}$	80 mg
$\geq 35 \text{ kg}$ έως $< 80 \text{ kg}$	160 mg
$\geq 80 \text{ kg}$ έως $\leq 160 \text{ kg}$	320 mg

Παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών

Τα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2. Ωστόσο, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Diovan σε παιδιά ηλικίας 1 έως 6 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 18 ετών με νεφρική δυσλειτουργία

Χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης $< 30 \text{ ml/min}$ και παιδιατρικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε διύλιση δεν έχει μελετηθεί, επομένως η βαλσαρτάνη δε συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για παιδιατρικούς ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης $> 30 \text{ ml/min}$. Η νεφρική λειτουργία και το κάλιο ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2)

Χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 18 ετών με ηπατική δυσλειτουργία

Όπως στους ενηλίκους, το Diovan αντενδείκνυται σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση και σε ασθενείς με χολόσταση (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2). Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία με Diovan σε παιδιατρικούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η δόση της βαλσαρτάνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 80 mg σε αυτούς τους ασθενείς.

Καρδιακή ανεπάρκεια και πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου σε παιδιά

Το Diovan δεν συνιστάται για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας ή του πρόσφατου εμφράγματος του μυοκαρδίου σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

Μέθοδος χορήγησης

Το Diovan μπορεί να λαμβάνεται ανεξάρτητα από γεύμα και πρέπει να χορηγείται με νερό.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Βαριά ηπατική ανεπάρκεια, χολική κίρρωση και χολόσταση.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης (βλ. παραγράφους 4.4. και 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερκαλιαιμία

Η ταυτόχρονη χρήση με συμπληρώματα καλίου, καλιοπροστατευτικά διουρητικά, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ή άλλους παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου (ηπαρίνη κλπ.) δεν συνιστάται. Θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση του καλίου όπως απαιτείται.

Νεφρική δυσλειτουργία

Αυτή τη στιγμή δεν υπάρχει εμπειρία για την ασφαλή χρήση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης $< 10 \text{ ml/min}$ και ασθενείς που υποβάλλονται σε διύλιση, επομένως η βαλσαρτάνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για ενηλίκους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης $> 10 \text{ ml/min}$ (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία χωρίς χολόσταση, το Diovan πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ασθενείς με υπονατριαιμία ή/και υπο-ογκαιμία

Σε ασθενείς με σοβαρή υπονατριαιμία ή/και υπο-ογκαιμία, όπως εκείνοι που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών, μπορεί να παρουσιασθεί συμπτωματική υπόταση σε σπάνιες περιπτώσεις μετά από την έναρξη της θεραπείας με το Diovan. Η υπονατριαιμία ή/και η υπο-ογκαιμία πρέπει να αναταχθεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Diovan, για παράδειγμα μειώνοντας τη δόση του διουρητικού.

Στένωση της νεφρικής αρτηρίας

Σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή με στένωση σε μονήρη νεφρό, δεν έχει διαπιστωθεί η ασφαλής χρήση του Diovan.

Η βραχυπρόθεσμη χορήγηση του Diovan σε δώδεκα ασθενείς με νεφραγγειακή υπέρταση οφειλόμενη σε ετερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας δεν προκάλεσε σημαντικές μεταβολές στη νεφρική αιμοδυναμική, την κρεατινίνη του ορού, ή την ουρία αίματος (BUN). Ωστόσο, άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης μπορεί να αυξήσουν την ουρία του αίματος και την κρεατινίνη του ορού σε ασθενείς με ετερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας, επομένως συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας όταν χορηγείται βαλσαρτάνη στους ασθενείς.

Μεταμόσχευση νεφρού

Δεν υπάρχει επί του παρόντος εμπειρία για την ασφαλή χρήση του Diovan σε ασθενείς που υποβλήθηκαν προσφάτως σε μεταμόσχευση νεφρού.

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό δεν πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία με το Diovan, επειδή το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης σε αυτούς δεν είναι ενεργοποιημένο.

Στένωση της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως με όλα τα αγγειοδιασταλτικά, ενδείκνυται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από στένωση αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας ή αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (HOCM).

Κύηση

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AIIRA) δεν θα πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIRA θεωρηθεί απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να να μεταβούν σε εναλλακτικές αντισυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την εγκυμοσύνη. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIRA θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινάει μια εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου

Ο συνδυασμός καπτοπρίλης και βαλσαρτάνης δεν έδειξε κάποιο επιπλέον κλινικό όφελος, αντίθετα ο κίνδυνος ανεπιθύμητων συμβαμάτων αυξήθηκε σε σύγκριση με τη θεραπεία με κάθε ένα από τα φάρμακα ξεχωριστά (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1). Επομένως, ο συνδυασμός βαλσαρτάνης με κάποιο αναστολέα ΜΕΑ δεν συνιστάται.

Η έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Η αξιολόγηση των ασθενών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου πρέπει πάντα να περιλαμβάνει εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Η χρήση του Diovan σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου οδηγεί συνήθως σε κάποιουν βαθμού μείωση της αρτηριακής πίεσης, αλλά συνήθως δεν απαιτείται διακοπή της θεραπείας εξαιτίας συνεχιζόμενης συμπτωματικής υπότασης με την προϋπόθεση ότι τηρούνται οι οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία (βλ. παράγραφο 4.2).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ο τριπλός συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ, ενός β-αποκλειστή και του Diovan δεν έχει δείξει κλινικό όφελος (βλ. παράγραφο 5.1). Ο συνδυασμός αυτός εμφανώς αυξάνει τον κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες και συνεπώς δεν συνιστάται.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν αρχίζει η θεραπεία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει πάντα να περιλαμβάνει εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Η χρήση του Diovan σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οδηγεί συνήθως σε κάποιου βαθμού μείωση της αρτηριακής πίεσης, αλλά συνήθως δεν απαιτείται διακοπή της θεραπείας εξαιτίας συνεχιζόμενης συμπτωματικής υπότασης με την προϋπόθεση ότι τηρούνται οι οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς στους οποίους η νεφρική λειτουργία μπορεί να εξαρτάται από τη δραστικότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης έχει συσχετιστεί με ολιγουρία ή/και προοδευτική αζωθαμία και σε σπάνιες περιπτώσεις με οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή/και θάνατο. Καθώς η βαλσαρτάνη είναι ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η χρήση του Diovan μπορεί να συσχετιστεί με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου

Ο συνδυασμός καπτοπρίλης και βαλσαρτάνης δεν έδειξε κάποιο επιπλέον κλινικό όφελος, αντίθετα ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών αυξήθηκε σε σύγκριση με τη θεραπεία με κάθε ένα από τα φάρμακα ξεχωριστά (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1). Επομένως, ο συνδυασμός βαλσαρτάνης με κάποιο αναστολέα ΜΕΑ δεν συνιστάται.

Η έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Η αξιολόγηση των ασθενών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου πρέπει πάντα να περιλαμβάνει εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Η χρήση του Diovan σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου οδηγεί συνήθως σε κάποιου βαθμού μείωση της αρτηριακής πίεσης, αλλά συνήθως δεν απαιτείται διακοπή της θεραπείας εξαιτίας συνεχιζόμενης συμπτωματικής υπότασης με την προϋπόθεση ότι τηρούνται οι οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία (βλ. παράγραφο 4.2).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ο τριπλός συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ, ενός β-αποκλειστή και του Diovan δεν έχει δείξει κλινικό όφελος (βλ. παράγραφο 5.1). Ο συνδυασμός αυτός εμφανώς αυξάνει τον κίνδυνο για ανεπιθύμητα συμβάματα και συνεπώς δεν συνιστάται.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν αρχίζει η θεραπεία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει πάντα να περιλαμβάνει εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Η χρήση του Diovan σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οδηγεί συνήθως σε κάποιου βαθμού μείωση της αρτηριακής πίεσης, αλλά συνήθως δεν απαιτείται διακοπή της θεραπείας εξαιτίας συνεχιζόμενης συμπτωματικής υπότασης με την προϋπόθεση ότι τηρούνται οι οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς στους οποίους η νεφρική λειτουργία μπορεί να εξαρτάται από τη δραστικότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης έχει συσχετιστεί με ολιγουρία ή/και προοδευτική αζωθαμία και σε σπάνιες περιπτώσεις με οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή/και θάνατο. Καθώς η βαλσαρτάνη είναι ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η χρήση του Diovan μπορεί να συσχετιστεί με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου

Ο συνδυασμός καπτοπρίλης και βαλσαρτάνης δεν έδειξε κάποιο επιπλέον κλινικό όφελος, αντίθετα ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών αυξήθηκε σε σύγκριση με τη θεραπεία με κάθε ένα από τα φάρμακα ξεχωριστά (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1). Επομένως, ο συνδυασμός βαλσαρτάνης με κάποιο αναστολέα ΜΕΑ δεν συνιστάται.

Η έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Η αξιολόγηση των ασθενών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου πρέπει πάντα να περιλαμβάνει εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Η χρήση του Diovan σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου οδηγεί συνήθως σε κάποιου βαθμού μείωση της αρτηριακής πίεσης, αλλά συνήθως δεν απαιτείται διακοπή της θεραπείας εξαιτίας

συνεχιζόμενης συμπτωματικής υπότασης με την προϋπόθεση ότι τηρούνται οι οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία (βλ. παράγραφο 4.2).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ο τριπλός συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ, ενός β-αποκλειστή και του Diovan δεν έχει δείξει κλινικό όφελος (βλ. παράγραφο 5.1). Ο συνδυασμός αυτός εμφανώς αυξάνει τον κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες και συνεπώς δεν συνιστάται.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν αρχίζει η θεραπεία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει πάντα να περιλαμβάνει εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Η χρήση του Diovan σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οδηγεί συνήθως σε κάποιου βαθμού μείωση της αρτηριακής πίεσης, αλλά συνήθως δεν απαιτείται διακοπή της θεραπείας εξαιτίας συνεχιζόμενης συμπτωματικής υπότασης με την προϋπόθεση ότι τηρούνται οι οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς στους οποίους η νεφρική λειτουργία μπορεί να εξαρτάται από τη δραστικότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης έχει συσχετιστεί με ολιγουρία ή/και προοδευτική αζωθαιμία και σε σπάνιες περιπτώσεις με οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή/και θάνατο. Καθώς η βαλσαρτάνη είναι αποκλειστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η χρήση του Diovan μπορεί να συσχετιστεί με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

Άλλες καταστάσεις με διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης

Σε ασθενείς στους οποίους η νεφρική λειτουργία μπορεί να εξαρτάται από τη δραστικότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης έχει συσχετιστεί με ολιγουρία ή/και προοδευτική αζωθαιμία και σε σπάνιες περιπτώσεις με οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή/και θάνατο. Καθώς η βαλσαρτάνη είναι ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η χρήση του Diovan μπορεί να συσχετιστεί με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

Παιδιατρικός πληθυνσμός

Νεφρική δυσλειτουργία

Χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min και παιδιατρικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε διύλιση δεν έχει μελετηθεί, επομένως, η βαλσαρτάνη δε συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για παιδιατρικούς ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης >30 ml/min (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Η νεφρική λειτουργία και το κάλιο ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βαλσαρτάνη. Αυτό εφαρμόζεται κυρίως όταν η βαλσαρτάνη χορηγείται παρουσία άλλων καταστάσεων (πυρετός, αφυδάτωση) πιθανώς σε νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Όπως στους ενηλίκους, το Diovan αντενδείκνυται σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση και σε ασθενείς με χολόσταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2). Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία με Diovan σε παιδιατρικούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η δόση της βαλσαρτάνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 80 mg σε αυτούς τους ασθενείς.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση

Λίθιο

Αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου του ορού και τοξικότητα έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ. Λόγω της έλλειψης εμπειρίας με την

ταυτόχρονη χρήση βαλσαρτάνης και λιθίου, ο συνδυασμός αυτός δεν συνιστάται. Εάν ο συνδυασμός αποδειχτεί απαραίτητος, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό.

Καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος, που περιέχουν κάλιο και άλλες ουσίες, που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου
Εάν κάποιο φαρμακευτικό προϊόν που επηρεάζει τα επίπεδα καλίου θεωρείται απαραίτητο να ληφθεί σε συνδυασμό με τη βαλσαρτάνη, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στο πλάσμα.

Προσοχή απαιτείται με ταυτόχρονη χρήση

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2, των ακετυλοσαλικυλικού οξέως > 3 g/ημέρα και των μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ
Όταν οι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II χορηγούνται ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ, μπορεί να εμφανιστεί εξασθένιση της αντιυπερτασικής δράσης τους. Επιπλέον, η ταυτόχρονη χρήση των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και των ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και αύξησης του καλίου του ορού. Επομένως, συνιστάται να γίνεται έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας στην αρχή της θεραπείας καθώς και επαρκής ενυδάτωση του ασθενούς.

Άλλα

Σε μελέτες αλληλεπιδράσεων με βαλσαρτάνη, δεν βρέθηκαν αλληλεπιδράσεις κλινικής σημασίας με βαλσαρτάνη ή με οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ουσίες: σιμετιδίνη, βαρφαρίνη, φουροσεμίδη, διγοξίνη, ατενολόλη, ινδομεθακίνη, υδροχλωροθειαζίδη, αμλοδιπίνη, γκλιβενκλαμίδη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στην υπέρταση σε παιδιά και εφήβους, σε περιπτώσεις στις οποίες είναι συχνές υποκείμενες νεφρικές ανωμαλίες, συνιστάται προσοχή με την παράλληλη χρήση βαλσαρτάνης και άλλων ουσιών που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης αλδοστερόνης, γεγονός που μπορεί να αυξήσει το κάλιο ορού. Η νεφρική λειτουργία και το κάλιο ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II (ΑΙΙΡΑ) δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση ΑΙΙΡΑ αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης έπειτα από έκθεση σε αναστολέις ΜΕΑ κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης δεν ήταν αποδεικτικές, ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί κάποια μικρή αύξηση του κινδύνου. Αν και δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους ΑΥΑ, παρόμοιοι κίνδυνοι ενδέχεται να υπάρχουν για αυτή την κατηγορία φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με ΑΥΑ θεωρηθεί απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να μεταβούν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν καθιερωμένο προφίλ ασφάλεια για χρήση κατά την εγκυμοσύνη. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΥΑ θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινάει μια εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση στη θεραπεία με ΑΥΑ κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστερημένη οστεοποίηση του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). Βλέπε επίσης παράγραφο 5.3 «Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια».

Σε περίπτωση που η έκθεση σε ΑΥΑ έχει συμβεί από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται να πραγματοποιηθεί υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν πάρει ΑΥΑ θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. επίσης παραγράφους 4.3 και 4.4).

Γαλουχία

Επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της βαλσαρτάνης κατά το θηλασμό, το Diovan δεν συνιστάται και εναλλακτικές θεραπείες με πιο καθιερωμένα προφίλ ασφάλειας κατά το θηλασμό είναι προτιμότερες, ειδικά κατά το θηλασμό ενός νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Γονιμότητα

Η βαλσαρτάνη δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στην αναπαραγωγική ικανότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων σε από του στόματος δόσεις μέχρι 200 mg/kg/ημέρα. Αυτή η δόση είναι 6 φορές η μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο με βάση mg/m² (οι υπολογισμοί υποθέτουν από του στόματος δόση 320 mg/ημέρα και ασθενή 60-kg).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν γίνει μελέτες για τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης. Κατά την οδήγηση οχήματος ή το χειρισμό μηχανών, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι περιστασιακά μπορεί να εμφανισθεί ζάλη ή κόπωση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ενηλίκους ασθενείς με υπέρταση, τα συνολικά ποσοστά εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕΦ), ήταν συγκρίσιμα με αυτά του εικονικού φαρμάκου και ήταν συνεπή με τις φαρμακολογικές ιδιότητες της βαλσαρτάνης. Τα ποσοστά εμφάνισης των ΑΕΦ δεν έδειξαν να συσχετίζονται με τη δοσολογία ή τη διάρκεια της θεραπείας και επίσης δεν έδειξαν να συσχετίζονται με το φύλο, την ηλικία ή τη φυλή.

Οι ΑΕΦ που αναφέρθηκαν από κλινικές μελέτες, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος και από εργαστηριακά ευρήματα παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα σύμφωνα με κατηγορία οργάνου συστήματος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανά συχνότητα, με πρώτη την πιο συχνή, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$), πολύ σπάνιες ($<1/10.000$), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Για όλες τις ΑΕΦ που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος και από εργαστηριακά ευρήματα, δεν είναι δυνατό να ισχύσει κάποια συχνότητα ΑΕΦ και επομένως αναφέρονται με συχνότητα «μη γνωστή».

- Υπέρταση

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Μη γνωστές	Μείωση στην αιμοσφαιρίνη, Μείωση στον αιματοκρίτη, Ουδετεροπενία, Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Μη γνωστές	Υπερευαισθησία συμπεριλαμβανομένης της ορονοσίας
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Μη γνωστές	Αύξηση του καλίου ορού
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Όχι συχνές	Τλιγγος

Αγγειακές διαταραχές	
Μη γνωστές	Αγγειότιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Όχι συχνές	Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Όχι συχνές	Κοιλιακό άλγος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Μη γνωστές	Αύξηση των τιμών της ηπατικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένης της αύξησης της χολερυθρίνης ορού
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Μη γνωστές	Αγγειοοίδημα, Εξάνθημα, Κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Μη γνωστές	Μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Μη γνωστές	Νεφρική ανεπάρκεια και δυσλειτουργία, Αύξηση της κρεατινίνης ορού
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Όχι συχνές	Κόπωση

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπέρταση

Η αντιυπερτασική δράση της βαλσαρτάνης έχει αξιολογηθεί σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές κλινικές μελέτες σε 561 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 18 ετών. Με εξαίρεση μεμονωμένων γαστρεντερικών διαταραχών (όπως κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος) και ζάλη, δεν αναγνωρίστηκαν σχετικές διαφορές ως προς τον τύπο, τη συχνότητα και την βαρύτητα ανεπιθύμητων ενεργειών ανάμεσα στο προφίλ ασφαλειας για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 18 ετών και εκείνο που αναφέρθηκε στο παρελθόν για ενηλίκους ασθενείς.

Νευρογνωσιακή αξιολόγηση και αξιολόγηση της ανάπτυξης παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 6 έως 16 ετών δεν αποκάλυψε συνολική κλινικά σχετική ανεπιθύμητη επίδραση μετά από θεραπεία με Diovan μέχρι ένα έτος.

Σε μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη σε 90 παιδιά ηλικίας 1 έως 6 ετών, την οποία ακολούθησε παράταση ενός έτους ανοικτού τύπου, διαπιστώθηκαν δύο θάνατοι και μεμονωμένες περιπτώσεις σημαντικών αυξήσεων των τρανσαμινασών ορού. Αυτές οι περιπτώσεις παρουσιάστηκαν σε πληθυσμό, ο οποίος παρουσίαζε σημαντικές συν-νοσηρότητες. Αιτιολογική σχέση με το Diovan δεν τεκμηριώθηκε. Σε μια δεύτερη μελέτη, κατά την οποία τυχαιοποιήθηκαν 75 παιδιά ηλικίας 1 έως 6 ετών, δεν παρουσιάστηκαν σημαντικές αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών ή συμβάν θανάτου με θεραπεία με βαλσαρτάνη.

Υπερκαλιαιμία παρατηρήθηκε συχνότερα σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 18 ετών με υποκείμενη χρόνια νεφρική νόσο.

Το προφίλ ασφαλείας που παρατηρείται σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ενηλίκους ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου ή/και καρδιακή ανεπάρκεια διαφέρει από το συνολικό προφίλ ασφαλείας που παρατηρείται σε υπερτασικούς ασθενείς. Αυτό ενδέχεται να σχετίζεται με την υποκείμενη νόσο των ασθενών. Οι ΑΕΦ που παρατηρήθηκαν σε ενηλίκους ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου ή/και ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια καταγράφονται παρακάτω:

- Μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου ή/και καρδιακή ανεπάρκεια (μελετήθηκε μόνο σε ενηλίκους ασθενείς)

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Μη γνωστές	Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Μη γνωστές	Υπερευαισθησία συμπεριλαμβανομένης της ορονοσίας
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Όχι συχνές	Υπερκαλιαιμία
Μη γνωστές	Αύξηση του καλίου ορού
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Ζάλη, Ζάλη θέσης
Όχι συχνές	Συγκοπή, Κεφαλαλγία
Διαταραχές του ώτός και του λαβυρίνθου	
Όχι συχνές	Τλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές	Καρδιακή ανεπάρκεια
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Υπόταση, Ορθοστατική υπόταση
Μη γνωστές	Αγγείιτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Όχι συχνές	Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Όχι συχνές	Ναυτία, Διάρροια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Μη γνωστές	Αύξηση των τιμών της ηπατικής λειτουργίας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές	Αγγειοοίδημα
Μη γνωστές	Εξάνθημα, Κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Μη γνωστές	Μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια και δυσλειτουργία
Όχι συχνές	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, Αύξηση της κρεατινίνης ορού
Μη γνωστές	Αύξηση στο άζωτο ουρίας αίματος
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Όχι συχνές	Εξασθένιση, Κόπωση

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Υπερδοσολογία με Diovan μπορεί να καταλήξει σε αξιοσημείωτη υπόταση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένα επίπεδα συνείδησης, κυκλοφορική κατέρρειψη ή/και καταπληξία.

Θεραπεία

Τα θεραπευτικά μέτρα εξαρτώνται από το χρόνο της λήψης και τον τύπο και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Η σταθεροποίηση της κυκλοφορικής κατάστασης είναι πρωταρχικής σπουδαιότητας. Εάν παρουσιασθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση και να γίνει διόρθωση του όγκου του αίματος.

Η βαλσαρτάνη είναι απίθανο να αφαιρεθεί με αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, απλοί, κωδικός ATC: C09CA03

Η βαλσαρτάνη είναι ένας από του στόματος ενεργός, ισχυρός, και ειδικός ανταγωνιστής υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (Ang II). Δρα εκλεκτικά στον υπότυπο AT₁ του υποδοχέα, που είναι υπεύθυνος για τις γνωστές δράσεις της αγγειοτασίνης II. Τα αυξημένα επίπεδα της αγγειοτασίνης II στο πλάσμα, λόγω του αποκλεισμού του υποδοχέα AT₁ με τη βαλσαρτάνη μπορεί να διεγείρουν τον μη αποκλεισμένο υποδοχέα AT₂ ο οποίος εμφανίζεται να αντισταθμίζει τη δράση του υποδοχέα AT₁. Η βαλσαρτάνη δεν εμφανίζει καμιά μερική αγωνιστική δράση στον υποδοχέα AT₁ και έχει πολύ μεγαλύτερη χημική συγγένεια (περίπου 20.000 φορές) για τον υποδοχέα AT₁ από ό,τι για τον υποδοχέα AT₂. Η βαλσαρτάνη δε δεσμεύεται με ούτε αποκλείει άλλους υποδοχείς ορμονών ή διάυλους ιόντων, που είναι γνωστοί για τη σπουδαιότητά τους στην καρδιαγγειακή ρύθμιση. Η βαλσαρτάνη δεν αναστέλλει το MEA (γνωστό επίσης σαν κινινάση II) που μετατρέπει την αγγειοτασίνη I σε αγγειοτασίνη II και αποδομεί τη βραδυκινίνη. Καθώς δεν υπάρχει επίδραση στο MEA και ενίσχυση της βραδυκινίνης ή της ουσίας P, οι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II είναι απίθανο να σχετίζονται με το βήχα. Σε κλινικές δοκιμές, όπου η βαλσαρτάνη συγκρίθηκε με έναν αναστολέα του MEA, η συχνότητα εμφάνισης του ξηρού βήχα ήταν σημαντικά μικρότερη ($p < 0,05$) σε ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βαλσαρτάνη από ό,τι σε εκείνους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με έναν αναστολέα του MEA (2,6% έναντι 7,9% αντίστοιχα). Σε μία κλινική δοκιμή ασθενών με ιστορικό ξηρού βήχα κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολέα του MEA, το 19,5% των ατόμων της δοκιμής, που έλαβαν βαλσαρτάνη και το 19,0% εκείνων που πήραν ένα θειαζιδικό διουρητικό, είχαν βήχα σε σύγκριση με το 68,5% εκείνων, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με έναν αναστολέα του MEA ($p < 0,05$).

Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου

Η μελέτη VALsartan In Acute myocardial iNfarCTion (VALIANT) ήταν μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, πολυεθνική, διπλή-τυφλή μελέτη σε 14.703 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και σημεία, συμπτώματα ή ακτινολογικές ενδείξεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή/και ενδείξεις συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (που εκδηλώνεται ως κλάσμα εξώθησης $\leq 40\%$ στη κοιλιογραφία με ραδιονουκλεοτίδιο ή $\leq 35\%$ στο ηχοκαρδιογραφία ή στην κοιλιακή αγγειογραφία αντίθετης). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε διάστημα 12 ωρών έως 10 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων του εμφράγματος στη βαλσαρτάνη, στην καπτοπρίλη ή στο συνδυασμό τους. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν δύο χρόνια. Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο χρόνος μέχρι τη θνησιμότητα από κάθε αίτιο.

Η βαλσαρτάνη ήταν εξίσου αποτελεσματική με την καπτοπρίλη στη μείωση της θνησιμότητας από κάθε αίτιο μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η θνησιμότητα από κάθε αίτιο ήταν παρόμοια στις ομάδες της βαλσαρτάνης (19,9%), της καπτοπρίλης (19,5%), και της βαλσαρτάνης + καπτοπρίλης (19,3%). Ο συνδυασμός της βαλσαρτάνης και της καπτοπρίλης δεν πρόσθεσε κανένα επιπλέον όφελος σε σχέση με την καπτοπρίλη μόνο. Δεν υπήρξαν διαφορές μεταξύ βαλσαρτάνης και καπτοπρίλης αναφορικά με τη θνησιμότητα από όλα τα αίτια σε σχέση με την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τις θεραπείες αναφοράς ή την υποκείμενη νόσο. Η βαλσαρτάνη ήταν επίσης αποτελεσματική στην επιμήκυνση του χρόνου μέχρι την εμφάνιση θνησιμότητας καρδιοαγγειακής αιτιολογίας και στη μείωση της θνησιμότητας καρδιοαγγειακής αιτιολογίας, της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, του νέου εμφράγματος μυοκαρδίου, της καρδιακής παύσης που ανατάχτηκε και του μη-θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου (δευτερεύον σύνθετο τελικό σημείο).

Το προφίλ ασφαλείας της βαλσαρτάνης ήταν συνεπές με την κλινική πορεία των ασθενών που έλαβαν θεραπεία μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Σχετικά με τη νεφρική λειτουργία, διπλασιασμός της κρεατινίνης ορού παρατηρήθηκε σε 4,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη, 4,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη + καπτοπρίλη και 3,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καπτοπρίλη. Διακοπή της θεραπείας λόγω διαφόρων τύπων νεφρικής δυσλειτουργίας παρατηρήθηκε στο 1,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη, στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη + καπτοπρίλη, και στο

0,8 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καπτοπρίλη. Η αξιολόγηση των ασθενών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου πρέπει πάντα να περιλαμβάνει εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Δεν υπήρξε διαφορά στη θνησιμότητα από όλα τα αίτια, την θνησιμότητα καρδιοαγγειακής αιτιολογίας και τη νοσηρότητα όταν χορηγήθηκαν β-αποκλειστές μαζί με το συνδυασμό βαλσαρτάνης + καπτοπρίλης, βαλσαρτάνη μόνο ή καπτοπρίλη μόνο. Ανεξάρτητα από την ομάδα φαρμάκου της μελέτης, η θνησιμότητα ήταν χαμηλότερη στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με β-αποκλειστή, γεγονός που υποδεικνύει ότι το προταθέν όφελος από τους β-αποκλειστές στον πληθυσμό αυτό διατηρήθηκε και στη δοκιμή αυτή.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η Val-HeFT ήταν μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, πολυεθνική κλινική δοκιμή σύγκρισης της βαλσαρτάνης με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα σε 5.010 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, τάξης ΙΙ (62%), ΙΙΙ (36%) και ΙV (2%) κατά NYHA που λαμβάνουν τη συνήθη θεραπεία με LVEF <40% και εσωτερική διαστολική διάμετρο της αριστερής κοιλίας (LVIDD) >2,9 cm/m². Η θεραπεία αναφοράς περιελάμβανε αναστολές ΜΕΑ (93%), διουρητικά (86%), διγοξίνη (67%) και β-αναστολές (36%). Η μέση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν σχεδόν δύο χρόνια. Η μέση ημερήσια δόση Diovan στη μελέτη Val-HeFT ήταν 254 mg. Η μελέτη είχε δύο πρωτεύοντα τελικά σημεία: θνησιμότητα από οποιαδήποτε αίτια (χρόνος έως το θάνατο) και σύνθετη θνησιμότητα και νοσηρότητα από καρδιακή ανεπάρκεια (χρόνος έως το πρώτο συμβάν νοσηρότητας) που ορίζεται ως θάνατος, ως αιφνίδιος θάνατος με ανάνηψη, νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια ή χορήγηση ενδοφλέβιων ινοτρόπων ή αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων για τέσσερις ώρες ή περισσότερο χωρίς εισαγωγή στο νοσοκομείο.

Η θνησιμότητα ανεξαρτήτως αιτίας ήταν παρόμοια (p=NS) στις ομάδες της βαλσαρτάνης (19,7%) και του εικονικού φαρμάκου (19,4%). Το κύριο όφελος ήταν η κατά 27,5% (95% Δ.Ε.: 17 έως 37%) μείωση του κινδύνου που αφορά στο χρόνο μέχρι την πρώτη νοσηλεία για την καρδιακή ανεπάρκεια (13,9% έναντι 18,5%). Τα αποτελέσματα που φαίνονται ευνοϊκά για το εικονικό φάρμακο (η σύνθετη θνησιμότητα και νοσηρότητα ήταν 21,9% στο εικονικό φάρμακο έναντι 25,4% στην ομάδα βαλσαρτάνης) παρατηρήθηκαν στους ασθενείς εκείνους που ελάμβαναν τον τριπλό συνδυασμό, αναστολέα ΜΕΑ, β-αποκλειστή και βαλσαρτάνης.

Σε μια υποομάδα ασθενών που δεν ελάμβαναν αναστολέα ΜΕΑ (n=366), τα οφέλη νοσηρότητας ήταν τα μέγιστα. Σε αυτή την υποομάδα η θνησιμότητα από όλα τα αίτια μειώθηκε σημαντικά με τη βαλσαρτάνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά 33% (95% Δ.Ε.: -6% έως 58%) (17,3% βαλσαρτάνη έναντι 27,1% εικονικό φάρμακο) και ο κίνδυνος σύνθετης θνησιμότητας και νοσηρότητας μειώθηκε σημαντικά κατά 44% (24,9% βαλσαρτάνη έναντι 42,5% εικονικό φάρμακο). Στους ασθενείς που ελάμβαναν αναστολέα ΜΕΑ χωρίς κάποιο β-αποκλειστή, η νοσηρότητα από όλα τα αίτια μειώθηκε σημαντικά (p=NS) στην ομάδα βαλσαρτάνης (21,8%) και στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (22,5%). Ο κίνδυνος σύνθετης θνησιμότητας και νοσηρότητας μειώθηκε σημαντικά κατά 18,3% (95% Δ.Ε.: 8% έως 28%) με τη βαλσαρτάνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (31,0% έναντι 36,3%).

Στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης Val-HeFT, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στην κατηγορία κατά NYHA και στα σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένης της δύσπνοιας, της κόπωσης, του οιδήματος και των ρόγχων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που ελάμβαναν βαλσαρτάνη είχαν καλύτερη ποιότητα ζωής, όπως καταδείχτηκε στη βαθμολογία της κλίμακας 'Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life' από τη γραμμή αναφοράς έως το τελικό σημείο σε σύγκριση με τους ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Το κλάσμα εξώθησης στους ασθενείς που έλαβαν βαλσαρτάνη ήταν σημαντικά αυξημένο και η LVIDD σημαντικά μειωμένη από τη γραμμή αναφοράς έως το τελικό σημείο σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Υπέρταση

Η χορήγηση του Diovan σε ασθενείς με υπέρταση έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης χωρίς να επηρεασθεί η συχνότητα του σφυγμού.

Στους περισσότερους ασθενείς, μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης από το στόμα, η έναρξη της αντιυπερτασικής δράσης εμφανίζεται μέσα σε 2 ώρες και η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται μέσα σε 4-6 ώρες. Η αντιυπερτασική δράση διαρκεί για περισσότερες από 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Κατά τη χορήγηση επαναλαμβανόμενης δοσολογίας, η αντιυπερτασική

δράση εμφανίζεται ουσιαστικά εντός 2 εβδομάδων, και η μέγιστη επίδραση επιτυγχάνεται εντός 4 εβδομάδων και διατηρείται κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας. Σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη, επιτυγχάνεται σημαντική επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Η απότομη διακοπή του Diovan δεν έχει συσχετισθεί με υπερτασική αναπήδηση (rebound hypertension) ή με άλλα ανεπιθύμητα κλινικά συμβάντα.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και μικρολευκωματινουρία, η βαλσαρτάνη έχει φανεί ότι μειώνει την απέκκριση της λευκωματίνης στα ούρα. Η μελέτη MARVAL (μείωση μικρολευκωματινουρίας με βαλσαρτάνη) αξιολόγησε τη μείωση στην απέκκριση της λευκωματίνης στα ούρα (UAE) με βαλσαρτάνη (8-160 mg μία φορά την ημέρα) έναντι αμλοδιτίνης (5-10 mg μια φορά την ημέρα), σε 332 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (μέση ηλικία: 58 χρόνια, 265 άντρες) με μικρολευκωματινουρία (βαλσαρτάνη: 58 μg/min, αμλοδιτίνη: 55,4 μg/min), με φυσιολογική ή υψηλή αρτηριακή πίεση και με διατηρούμενη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη αίματος <120 μmol/l). Στις 24 εβδομάδες, η UAE μειώθηκε ($p<0,001$) κατά 42% ($-24,2 \mu\text{g}/\text{min}$, 95% Δ.Ε.: $-40,4$ έως $-19,1$) με βαλσαρτάνη και περίπου κατά 3% ($-1,7 \mu\text{g}/\text{min}$, 95% Δ.Ε.: $-5,6$ έως $14,9$) με αμλοδιτίνη παρά τους παρόμοιους ρυθμούς μείωσης της αρτηριακής πίεσης και στις δύο ομάδες.

Η μελέτη Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) εξέτασε περαιτέρω την αποτελεσματικότητα της βαλσαρτάνης στη μείωση της UAE σε 391 υπερτασικούς ασθενείς (αρτηριακή πίεση=150/88 mmHg) με διαβήτη τύπου 2, μικρολευκωματινουρία (μέση=102 μg/min, 20-700 μg/min) και διατηρούμενη νεφρική λειτουργία (μέση κρεατινίνη ορού = 80 μmol/l). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία από 3 δόσεις βαλσαρτάνης (160, 320 και 640 mg μία φορά την ημέρα) και έλαβαν θεραπεία για 30 εβδομάδες. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να καθορίσει τη βέλτιστη δόση της βαλσαρτάνης για τη μείωση της UAE σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Σε 30 εβδομάδες, το ποσοστό αλλαγής στην UAE μειώθηκε σημαντικά κατά 36% από τη γραμμή αναφοράς με βαλσαρτάνη 160 mg (95% Δ.Ε: 22 έως 47%), και κατά 44% με βαλσαρτάνη 320 mg (95%Δ.Ε.: 31 έως 54%). Προέκυψε ότι 160-320 mg βαλσαρτάνης προκάλεσαν κλινικά σχετικές μειώσεις στην UAE σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου

Η μελέτη VALsartan In Acute myocardial iNfarction (VALIANT) ήταν μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, πολυεθνική, διπλή-τυφλή μελέτη σε 14.703 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και σημεία, συμπτώματα ή ακτινολογικές ενδείξεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή/και ενδείξεις συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (που εκδηλώνεται ως κλάσμα εξώθησης $\leq 40\%$ στην κοιλιογραφία με ραδιονουκλεοτίδιο ή $\leq 35\%$ στο ηχοκαρδιογράφημα ή στην κοιλιακή αγγειογραφία αντίθετης). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε διάστημα 12 ωρών έως 10 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων του εμφράγματος του μυοκαρδίου στη βαλσαρτάνη, στην καπτοπρίλη ή στο συνδυασμό τους. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν δύο χρόνια. Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο χρόνος μέχρι τη θνησιμότητα από κάθε αίτιο.

Η βαλσαρτάνη ήταν εξίσου αποτελεσματική με την καπτοπρίλη στη μείωση της θνησιμότητας από κάθε αίτιο μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η θνησιμότητα από κάθε αίτιο ήταν παρόμοια στις ομάδες της βαλσαρτάνης (19,9 %), της καπτοπρίλης (19,5 %), και της βαλσαρτάνης + καπτοπρίλης (19,3 %). Ο συνδυασμός της βαλσαρτάνης και της καπτοπρίλης δεν πρόσθεσε κανένα επιπλέον όφελος σε σχέση με την καπτοπρίλη μόνο. Δεν υπήρξαν διαφορές μεταξύ βαλσαρτάνης και καπτοπρίλης αναφορικά με τη θνησιμότητα από κάθε αίτιο σε σχέση με την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τις θεραπείες αναφοράς ή την υποκείμενη νόσο. Η βαλσαρτάνη ήταν επίσης αποτελεσματική στην επιμήκυνση του χρόνου μέχρι την εμφάνιση θνησιμότητας καρδιοαγγειακής αιτιολογίας και στη μείωση της θνησιμότητας καρδιοαγγειακής αιτιολογίας, της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, του νέου εμφράγματος μυοκαρδίου, της καρδιακής πάνσης που ανατάχτηκε και του μη-θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου (δευτερεύον σύνθετο τελικό σημείο).

Το προφίλ ασφαλείας της βαλσαρτάνης ήταν συνεπές με την κλινική πορεία των ασθενών που έλαβαν θεραπεία μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Σχετικά με τη νεφρική λειτουργία, διπλασιασμός της κρεατινίνης ορού παρατηρήθηκε σε 4,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη, 4,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη + καπτοπρίλη και 3,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καπτοπρίλη. Διακοπή της θεραπείας λόγω διαφόρων τύπων νεφρικής δυσλειτουργίας παρατηρήθηκε το 1,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη, στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη + καπτοπρίλη, και στο 0,8 % των

ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καπτοπρίλη. Η αξιολόγηση των ασθενών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου πρέπει πάντα να περιλαμβάνει εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας.

Δεν υπήρξε διαφορά στη θνησιμότητα από όλα τα αίτια, την θνησιμότητα καρδιοαγγειακής αιτιολογίας και τη νοσηρότητα όταν χορηγήθηκαν β-αποκλειστές μαζί με το συνδυασμό βαλσαρτάνης + καπτοπρίλης, βαλσαρτάνη μόνο ή καπτοπρίλη μόνο. Ανεξάρτητα από την ομάδα φαρμάκου της μελέτης, η θνησιμότητα ήταν χαμηλότερη στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με β-αποκλειστή, γεγονός που υποδεικνύει ότι το προταθέν όφελος από τους β-αποκλειστές στον πληθυσμό αυτό διατηρήθηκε και στη δοκιμή αυτή.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η Val-HeFT ήταν μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, πολυεθνική κλινική δοκιμή σύγκρισης της βαλσαρτάνης με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα σε 5.010 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, τάξης II (62%), III (36%) και IV (2%) κατά NYHA που λαμβάνουν τη συνήθη θεραπεία με LVEF <40% και εσωτερική διαστολική διάμετρο της αριστερής κοιλίας (LVIDD) >2,9 cm/m². Η θεραπεία αναφοράς περιελάμβανε αναστολές ΜΕΑ (93%), διουρητικά (86%), διγοξίνη (67%) και β-αναστολές (36%). Η μέση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν σχεδόν δύο χρόνια. Η μέση ημερήσια δόση Diovan στη μελέτη Val-HeFT ήταν 254 mg. Η μελέτη είχε δύο πρωτεύοντα τελικά σημεία: θνησιμότητα από οποιαδήποτε αίτια (χρόνος έως το θάνατο) και σύνθετη θνησιμότητα και νοσηρότητα από καρδιακή ανεπάρκεια (χρόνος έως το πρώτο συμβάν νοσηρότητας) που ορίζεται ως θάνατος, ως αιφνίδιος θάνατος με ανάνηψη, νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια ή χορήγηση ενδοφλέβιων ινοτρόπων ή αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων για τέσσερις ώρες ή περισσότερο χωρίς εισαγωγή στο νοσοκομείο.

Η θνησιμότητα ανεξαρτήτως αιτίας ήταν παρόμοια (p=NS) στις ομάδες της βαλσαρτάνης (19,7%) και του εικονικού φαρμάκου (19,4%). Το κύριο όφελος ήταν η κατά 27,5% (95% Δ.Ε.: 17 έως 37%) μείωση του κινδύνου που αφορά στο χρόνο μέχρι την πρώτη νοσηλεία για την καρδιακή ανεπάρκεια (13,9% έναντι 18,5%). Τα αποτελέσματα που φαίνονται ευνοϊκά για το εικονικό φάρμακο (η σύνθετη θνησιμότητα και νοσηρότητα ήταν 21,9% στο εικονικό φάρμακο έναντι 25,4% στην ομάδα βαλσαρτάνης) παρατηρήθηκαν στους ασθενείς εκείνους που ελάμβαναν τον τριπλό συνδυασμό, αναστολέα ΜΕΑ, β-αποκλειστή και βαλσαρτάνης.

Σε μια υποομάδα ασθενών που δεν ελάμβαναν αναστολέα ΜΕΑ (n=366), τα οφέλη νοσηρότητας ήταν μέγιστα. Σε αυτή την υποομάδα η θνησιμότητα από όλα τα αίτια μειώθηκε σημαντικά με τη βαλσαρτάνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά 33% (95% Δ.Ε.: -6% έως 58%) (17,3% βαλσαρτάνη έναντι 27,1% εικονικό φάρμακο) και ο κίνδυνος σύνθετης θνησιμότητας και νοσηρότητας μειώθηκε σημαντικά κατά 44% (24,9% βαλσαρτάνη έναντι 42,5% εικονικό φάρμακο). Στους ασθενείς που ελάμβαναν αναστολέα ΜΕΑ χωρίς κάποιο β-αποκλειστή, η νοσηρότητα από όλα τα αίτια μειώθηκε σημαντικά (p=NS) στην ομάδα βαλσαρτάνης (21,8%) και στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (22,5%). Ο κίνδυνος σύνθετης θνησιμότητας και νοσηρότητας μειώθηκε σημαντικά κατά 18,3% (95% Δ.Ε.: 8% έως 28%) με τη βαλσαρτάνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (31,0% έναντι 36,3%).

Στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης Val-HeFT, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στην κατηγορία κατά NYHA και στα σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένης της δύσπνοιας, του αισθήματος κόπωσης, του οιδήματος και των ρόγχων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που ελάμβαναν βαλσαρτάνη είχαν καλύτερη ποιότητα ζωής, όπως καταδείχτηκε στη βαθμολογία της κλίμακας 'Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life' από τη γραμμή αναφοράς έως το τελικό σημείο σε σύγκριση με τους ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Το κλάσμα εξώθησης στους ασθενείς που έλαβαν βαλσαρτάνη ήταν σημαντικά αυξημένο και η LVIDD σημαντικά μειωμένη από την αρχική μέτρηση έως το τελικό σημείο σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Υπέρταση

Η χορήγηση του Diovan σε ασθενείς με υπέρταση έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης χωρίς να επηρεασθεί η συχνότητα του σφυγμού.

Στους περισσότερους ασθενείς, μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης από το στόμα, η έναρξη της αντιυπερτασικής δράσης εμφανίζεται μέσα σε 2 ώρες και η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται μέσα σε 4-6 ώρες. Η αντιυπερτασική δράση διαρκεί για περισσότερες από 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Κατά τη χορήγηση επαναλαμβανόμενης δοσολογίας, η αντιυπερτασική

δράση εμφανίζεται ουσιαστικά εντός 2 εβδομάδων, και η μέγιστη επίδραση επιτυγχάνεται εντός 4 εβδομάδων και διατηρείται κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας. Σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη, επιτυγχάνεται σημαντική επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Η απότομη διακοπή του Diovan δεν έχει συσχετισθεί με υπερτασική αναπήδηση (rebound hypertension) ή με άλλα ανεπιθύμητα κλινικά συμβάντα.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και μικρολευκωματινουρία, η βαλσαρτάνη έχει φανεί ότι μειώνει την απέκκριση της λευκωματίνης στα ούρα. Η μελέτη MARVAL (μείωση μικρολευκωματινουρίας με βαλσαρτάνη) αξιολόγησε τη μείωση της απέκκριση της λευκωματίνης στα ούρα (UAE) με βαλσαρτάνη (8-160 mg μία φορά την ημέρα) έναντι αμλοδιπίνης (5-10 mg μία φορά την ημέρα), σε 332 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (μέση ηλικία: 58 χρόνια, 265 άντρες) με μικρολευκωματινουρία (βαλσαρτάνη: 58 μg/min, αμλοδιπίνη: 55,4 μg/min), με φυσιολογική ή υψηλή αρτηριακή πίεση και με διατηρούμενη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη αίματος <120 μμολ/l). Στις 24 εβδομάδες, η UAE μειώθηκε ($p<0,001$) κατά 42% ($-24,2 \mu\text{g}/\text{min}$, 95% Δ.Ε.: $-40,4$ έως $-19,1$) με βαλσαρτάνη και περίπου κατά 3% ($-1,7 \mu\text{g}/\text{min}$, 95% Δ.Ε.: $-5,6$ έως $14,9$) με αμλοδιπίνη παρά τους παρόμοιους ρυθμούς μείωσης της αρτηριακής πίεσης και στις δύο ομάδες.

Η μελέτη Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) εξέτασε περαιτέρω την αποτελεσματικότητα της βαλσαρτάνης στη μείωση της UAE σε 391 υπερτασικούς ασθενείς (αρτηριακή πίεση=150/88 mmHg) με διαβήτη τύπου 2, μικρολευκωματινουρία (μέση=102 μg/min, 20-700 μg/min) και διατηρούμενη νεφρική λειτουργία (μέση κρεατινίνη ορού = 80 μμολ/l). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία από 3 δόσεις βαλσαρτάνης (160, 320 και 640 mg μία φορά την ημέρα) και έλαβαν θεραπεία για 30 εβδομάδες. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να καθορίσει τη βέλτιστη δόση της βαλσαρτάνης για τη μείωση της UAE σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Σε 30 εβδομάδες, το ποσοστό αλλαγής στην UAE μειώθηκε σημαντικά κατά 36% από τη γραμμή αναφοράς με βαλσαρτάνη 160 mg (95% Δ.Ε: 22 έως 47%), και κατά 44% με βαλσαρτάνη 320 mg (95%Δ.Ε.: 31 έως 54%). Προέκυψε ότι 160-320 mg βαλσαρτάνης προκάλεσαν κλινικά σχετικές μειώσεις στην UAE σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου

Η μελέτη VALsartan In Acute myocardial iNfarction (VALIANT) ήταν μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, πολυνεθνική, διπλή-τυφλή μελέτη σε 14.703 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και σημεία, συμπτώματα ή ακτινολογικές ενδείξεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή/και ενδείξεις συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (που εκδηλώνεται ως κλάσμα εξώθησης $\leq 40\%$ στη κοιλιογραφία με ραδιονουκλεοτίδιο ή $\leq 35\%$ στο υπερηχοκαρδιογράφημα ή στην κοιλιακή αγγειογραφία αντίθεσης). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε διάστημα 12 ωρών έως 10 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων του εμφράγματος στη βαλσαρτάνη, στην καπτοπρίλη ή στο συνδυασμό τους. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν δύο χρόνια. Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο χρόνος μέχρι τη θνησιμότητα από κάθε αίτιο.

Η βαλσαρτάνη ήταν εξίσου αποτελεσματική με την καπτοπρίλη στη μείωση της θνησιμότητας από κάθε αίτιο μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η θνησιμότητα από κάθε αίτιο ήταν παρόμοια στις ομάδες της βαλσαρτάνης (19,9%), της καπτοπρίλης (19,5%), και της βαλσαρτάνης + καπτοπρίλης (19,3%). Ο συνδυασμός της βαλσαρτάνης και της καπτοπρίλης δεν πρόσθεσε κανένα επιπλέον όφελος σε σχέση με την καπτοπρίλη μόνο. Δεν υπήρξαν διαφορές μεταξύ βαλσαρτάνης και καπτοπρίλης αναφορικά με τη θνησιμότητα από κάθε αίτιο σε σχέση με την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τις θεραπείες αναφοράς ή την υποκείμενη νόσο. Η βαλσαρτάνη ήταν επίσης αποτελεσματική στην επιμήκυνση του χρόνου μέχρι την εμφάνιση θνησιμότητας καρδιοαγγειακής αιτιολογίας και στη μείωση της θνησιμότητας καρδιοαγγειακής αιτιολογίας, της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, του νέου εμφράγματος μυοκαρδίου, της καρδιακής παύσης που ανατάχτηκε και του μη-θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου (δευτερεύον σύνθετο τελικό σημείο).

Το προφίλ ασφαλείας της βαλσαρτάνης ήταν συνεπές με την κλινική πορεία των ασθενών που έλαβαν θεραπεία μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Σχετικά με τη νεφρική λειτουργία, διπλασιασμός της κρεατινίνης ορού παρατηρήθηκε σε 4,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη, 4,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη + καπτοπρίλη και 3,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καπτοπρίλη. Διακοπή της θεραπείας λόγω διαφόρων τύπων νεφρικής δυσλειτουργίας παρατηρήθηκε στο 1,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη, στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη + καπτοπρίλη, και στο

0,8 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καπτοπρίλη. Η αξιολόγηση των ασθενών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου πρέπει πάντα να περιλαμβάνει εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Δεν υπήρξε διαφορά στη θνησιμότητα από όλα τα αίτια, την θνησιμότητα καρδιοαγγειακής αιτιολογίας και τη νοσηρότητα όταν χορηγήθηκαν β-αποκλειστές μαζί με το συνδυασμό βαλσαρτάνης + καπτοπρίλης, βαλσαρτάνη μόνο ή καπτοπρίλη μόνο. Ανεξάρτητα από την ομάδα φαρμάκου της μελέτης, η θνησιμότητα ήταν χαμηλότερη στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με β-αποκλειστή, γεγονός που υποδεικνύει ότι το προταθέν όφελος από τους β-αποκλειστές στον πληθυσμό αυτό διατηρήθηκε και στη δοκιμή αυτή.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η Val-HeFT ήταν μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, πολυεθνική κλινική δοκιμή σύγκρισης της βαλσαρτάνης με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα σε 5.010 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, τάξης II (62%), III (36%) και IV (2%) κατά NYHA που λαμβάνουν τη συνήθη θεραπεία με LVEF <40% και εσωτερική διαστολική διάμετρο της αριστερής κοιλίας (LVIDD) >2,9 cm/m². Η θεραπεία αναφοράς περιελάμβανε αναστολές ΜΕΑ (93%), διουρητικά (86%), διγοξίνη (67%) και β-αναστολές (36%). Η μέση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν σχεδόν δύο χρόνια. Η μέση ημερήσια δόση Diovan στη μελέτη Val-HeFT ήταν 254 mg. Η μελέτη είχε δύο πρωτεύοντα τελικά σημεία: θνησιμότητα από οποιαδήποτε αίτια (χρόνος έως το θάνατο) και σύνθετη θνησιμότητα και νοσηρότητα από καρδιακή ανεπάρκεια (χρόνος έως το πρώτο συμβάν νοσηρότητας) που ορίζεται ως θάνατος, ως αιφνίδιος θάνατος με ανάνηψη, νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια ή χορήγηση ενδοφλέβιων ινοτρόπων ή αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων για τέσσερις ώρες ή περισσότερο χωρίς εισαγωγή στο νοσοκομείο.

Η θνησιμότητα ανεξαρτήτως αιτίας ήταν παρόμοια (p=NS) στις ομάδες της βαλσαρτάνης (19,7%) και του εικονικού φαρμάκου (19,4%). Το κύριο όφελος ήταν η κατά 27,5% (95% Δ.Ε.: 17 έως 37%) μείωση του κινδύνου που αφορά στο χρόνο μέχρι την πρώτη νοσηλεία για την καρδιακή ανεπάρκεια (13,9% έναντι 18,5%). Τα αποτελέσματα που φαίνονται ευνοϊκά για το εικονικό φάρμακο (η σύνθετη θνησιμότητα και νοσηρότητα ήταν 21,9% στο εικονικό φάρμακο έναντι 25,4% στην ομάδα βαλσαρτάνης) παρατηρήθηκαν στους ασθενείς εκείνους που ελάμβαναν τον τριπλό συνδυασμό, αναστολέα ΜΕΑ, β-αποκλειστή και βαλσαρτάνης.

Σε μια υποομάδα ασθενών που δεν ελάμβαναν αναστολέα ΜΕΑ (n=366), τα οφέλη νοσηρότητας ήταν μέγιστα. Σε αυτή την υποομάδα η θνησιμότητα από όλα τα αίτια μειώθηκε σημαντικά με τη βαλσαρτάνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά 33% (95% Δ.Ε.: -6% έως 58%) (17,3% βαλσαρτάνη έναντι 27,1% εικονικό φάρμακο) και ο κίνδυνος σύνθετης θνησιμότητας και νοσηρότητας μειώθηκε σημαντικά κατά 44% (24,9% βαλσαρτάνη έναντι 42,5% εικονικό φάρμακο). Στους ασθενείς που ελάμβαναν αναστολέα ΜΕΑ χωρίς κάποιο β-αποκλειστή, η νοσηρότητα από όλα τα αίτια μειώθηκε σημαντικά (p=NS) στην ομάδα βαλσαρτάνης (21,8%) και στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (22,5%). Ο κίνδυνος σύνθετης θνησιμότητας και νοσηρότητας μειώθηκε σημαντικά κατά 18,3% (95% Δ.Ε.: 8% έως 28%) με τη βαλσαρτάνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (31,0% έναντι 36,3%).

Στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης Val-HeFT, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στην κατηγορία κατά NYHA και στα σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένης της δύσπνοιας, της κόπωσης, του οιδήματος και των ρόγχων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που ελάμβαναν βαλσαρτάνη είχαν καλύτερη ποιότητα ζωής, όπως καταδείχτηκε στη βαθμολογία της κλίμακας 'Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life' από τη γραμμή αναφοράς έως το τελικό σημείο σε σύγκριση με τους ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Το κλάσμα εξώθησης στους ασθενείς που έλαβαν βαλσαρτάνη ήταν σημαντικά αυξημένο και η LVIDD σημαντικά μειωμένη από την αρχική μέτρηση έως το τελικό σημείο σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Υπέρταση

Η χορήγηση του Diovan σε ασθενείς με υπέρταση έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης χωρίς να επηρεασθεί η συχνότητα του σφυγμού.

Στους περισσότερους ασθενείς, μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης από το στόμα, η έναρξη της αντιυπερτασικής δράσης εμφανίζεται μέσα σε 2 ώρες και η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται μέσα σε 4-6 ώρες. Η αντιυπερτασική δράση διαρκεί για περισσότερες από 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Κατά τη χορήγηση επαναλαμβανόμενης δοσολογίας, η αντιυπερτασική

δράση εμφανίζεται ουσιαστικά εντός 2 εβδομάδων, και η μέγιστη επίδραση επιτυγχάνεται εντός 4 εβδομάδων και διατηρείται κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας. Σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη, επιτυγχάνεται σημαντική επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Η απότομη διακοπή του Diovan δεν έχει συσχετισθεί με υπερτασική αναπήδηση (rebound hypertension) ή με άλλα ανεπιθύμητα κλινικά συμβάντα.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και μικρολευκωματινουρία, η βαλσαρτάνη έχει φανεί ότι μειώνει την απέκκριση της λευκωματίνης στα ούρα. Η μελέτη MARVAL (μείωση μικρολευκωματινουρίας με βαλσαρτάνη) αξιολόγησε τη μείωση της απέκκριση της λευκωματίνης στα ούρα (UAE) με βαλσαρτάνη (8-160 mg μία φορά την ημέρα) έναντι αμλοδιπίνης (5-10 mg μία φορά την ημέρα), σε 332 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (μέση ηλικία: 58 χρόνια, 265 άντρες) με μικρολευκωματινουρία (βαλσαρτάνη: 58 μg/min, αμλοδιπίνη: 55,4 μg/min), με φυσιολογική ή υψηλή αρτηριακή πίεση και με διατηρούμενη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη αίματος <120 μμολ/l). Στις 24 εβδομάδες, η UAE μειώθηκε ($p<0,001$) κατά 42% ($-24,2 \mu\text{g}/\text{min}$, 95% Δ.Ε.: $-40,4$ έως $-19,1$) με βαλσαρτάνη και περίπου κατά 3% ($-1,7 \mu\text{g}/\text{min}$, 95% Δ.Ε.: $-5,6$ έως $14,9$) με αμλοδιπίνη παρά τους παρόμοιους ρυθμούς μείωσης της αρτηριακής πίεσης και στις δύο ομάδες.

Η μελέτη Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) εξέτασε περαιτέρω την αποτελεσματικότητα της βαλσαρτάνης στη μείωση της UAE σε 391 υπερτασικούς ασθενείς (αρτηριακή πίεση=150/88 mmHg) με διαβήτη τύπου 2, μικρολευκωματινουρία (μέση=102 μg/min, 20-700 μg/min) και διατηρούμενη νεφρική λειτουργία (μέση κρεατινίνη ορού = 80 μμολ/l). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία από 3 δόσεις βαλσαρτάνης (160, 320 και 640 mg μία φορά την ημέρα) και έλαβαν θεραπεία για 30 εβδομάδες. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να καθορίσει τη βέλτιστη δόση της βαλσαρτάνης για τη μείωση της UAE σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Σε 30 εβδομάδες, το ποσοστό αλλαγής στην UAE μειώθηκε σημαντικά κατά 36% από τη γραμμή αναφοράς με βαλσαρτάνη 160 mg (95% Δ.Ε: 22 έως 47%), και κατά 44% με βαλσαρτάνη 320 mg (95%Δ.Ε.: 31 έως 54%). Προέκυψε ότι 160-320 mg βαλσαρτάνης προκάλεσαν κλινικά σχετικές μειώσεις στην UAE σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπέρταση

Η αντιυπέρτασική δράση της βαλσαρτάνης έχει αξιολογηθεί σε τέσσερις τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές κλινικές μελέτες σε 561 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 18 ετών και 165 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 έως 6 ετών. Νεφρικές και ουρολογικές διαταραχές και παχυσαρκία ήταν οι συχνότερες υποκείμενες ιατρικές καταστάσεις που ενδεχομένως συνέβαλαν στην υπέρταση στα παιδιά που εντάχθηκαν σε αυτές τις μελέτες.

Κλινική εμπειρία σε παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω

Σε μια κλινική μελέτη, στην οποία συμπεριελήφθησαν 261 υπερτασικοί παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 έως 16 ετών, ασθενείς που ζύγιζαν $<35 \text{ kg}$, έλαβαν δισκία βαλσαρτάνης των 10, 40 ή 80 mg (χαμηλή, μεσαία και υψηλή δόση) και ασθενείς που ζύγιζαν $\geq 35 \text{ kg}$, έλαβαν δισκία βαλσαρτάνης των 20, 80 και 160 mg ημερησίως (χαμηλή, μεσαία και υψηλή δόση). Στο πέρας των 2 εβδομάδων, η βαλσαρτάνη μείωσε τη συστολική και τη διαστολική αρτηριακή πίεση κατά τρόπο εξαρτώμενο από τη δόση. Συνολικά, τα τρία δοσολογικά επίπεδα βαλσαρτάνης (χαμηλό, μεσαίο και υψηλό) μείωσαν σημαντικά τη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 8, 10, 12 mmHg σε σχέση με την αρχική τιμή αντίστοιχα. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου για να συνεχίσουν να λαμβάνουν την ίδια δόση βαλσαρτάνης ή μετέβησαν σε εικονικό φάρμακο. Σε ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν τη μεσαία και υψηλή δόση βαλσαρτάνης, η συστολική αρτηριακή πίεση στην κατώτατη τιμή ήταν -4 και -7 mmHg χαμηλότερα σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Σε ασθενείς που έλαβαν τη χαμηλή δόση βαλσαρτάνης, η συστολική αρτηριακή πίεση στην κατώτατη τιμή ήταν παρόμοια με εκείνη ασθενών που έλαβαν τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Συνολικά, η εξαρτώμενη από τη δόση αντιυπέρτασική δράση της βαλσαρτάνης ήταν συνεπής σε όλες τις δημογραφικές υποομάδες.

Σε μια άλλη κλινική μελέτη, στην οποία συμπεριελήφθησαν 300 υπερτασικοί παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 έως 18 ετών, κατάλληλοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν δισκία βαλσαρτάνης ή

εναλαπρίλης για 12 εβδομάδες. Παιδιά που ζύγιζαν από ≥ 18 kg έως <35 kg, έλαβαν βαλσαρτάνη 80 mg ή εναλαπρίλη 10 mg. Εκείνα από ≥ 35 kg έως <80 kg έλαβαν βαλσαρτάνη 160 mg ή εναλαπρίλη 20 mg. Εκείνα ≥ 80 kg έλαβαν βαλσαρτάνη 320 mg ή εναλαπρίλη 40 mg. Μειώσεις της συστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν συγκρίσιμες σε ασθενείς που έλαβαν βαλσαρτάνη (15 mmHg) και εναλαπρίλη (14 mm Hg) (τιμή ρ μη κατωτερότητας $<0,0001$). Συνεπή αποτελέσματα παρατηρήθηκαν για τη διαστολική αρτηριακή πίεση με μειώσεις 9,1 mmHg και 8,5 mmHg με βαλσαρτάνη και εναλαπρίλη αντίστοιχα.

Κλινική εμπειρία σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών

Διεξήχθησαν δύο κλινικές μελέτες σε ασθενείς ηλικίας 1 έως 6 ετών με 90 και 75 ασθενείς αντίστοιχα. Σε αυτές τις μελέτες δεν εντάχθηκαν παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους. Στην πρώτη μελέτη, η αποτελεσματικότητα της βαλσαρτάνης επιβεβαιώθηκε σε σχέση με εικονικό φάρμακο, αλλά δεν ήταν δυνατό να καταδειχθεί ανταπόκριση στη δόση. Στη δεύτερη μελέτη, υψηλότερες δόσεις βαλσαρτάνης συσχετίστηκαν με μεγαλύτερες μειώσεις της ΑΠ, αλλά η τάση ανταπόκρισης στη δόση δεν πέτυχε στατιστική σημαντικότητα και η διαφορά ανάμεσα στις θεραπείες σε σχέση με το εικονικό φάρμακο δεν ήταν σημαντική. Λόγω αυτών των ασυνεπειών, δεν συνιστάται βαλσαρτάνη σε αυτή την ηλικιακή ομάδα (βλ. παράγραφο 4.8).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων παραιτήθηκε της υποχρέωσης υποβολής των αποτελεσμάτων μελετών με Diovan σε όλα τα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού σε καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακή ανεπάρκεια μετά από πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση:

Μετά από τους στόματος χορήγηση βαλσαρτάνης μόνο, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 2-4 ώρες με δισκία και 1-2 ώρες με σύνθεση διαλύματος. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 23% και 39% με δισκία και σύνθεση διαλύματος αντίστοιχα. Οι τροφές μειώνουν την έκθεση (όπως μετριέται από την AUC) στη βαλσαρτάνη κατά περίπου 40% και τις μέγιστες συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης στο πλάσμα (C_{max}) κατά περίπου 50%, παρόλο που 8 ώρες περίπου μετά τη χορήγηση των δόσεων οι συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης στο πλάσμα είναι παρόμοιες για την ομάδα που πήρε τροφή και αυτήν που βρισκόταν σε κατάσταση νηστείας. Αυτή η μείωση στην περιοχή συγκεντρώσεων κάτω από την καμπύλη (AUC), ωστόσο, δε συνοδεύεται από κλινικά σημαντική μείωση στη θεραπευτική δράση, επομένως η βαλσαρτάνη μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή:

Ο όγκος κατανομής σταθερής κατάστασης της βαλσαρτάνης έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση είναι περίπου 17 λίτρα, υποδεικνύοντας ότι η βαλσαρτάνη δεν κατανέμεται εκτενώς στους ιστούς. Η βαλσαρτάνη δεσμεύεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του ορού (94 - 97%), κυρίως με τη λευκωματίνη του ορού.

Βιομετασχηματισμός:

Η βαλσαρτάνη δεν βιομετασχηματίζεται σε υψηλό βαθμό καθώς περίπου μόνο το 20% της δόσης ανακτάται ως μεταβολίτες. Ένας υδροξυμεταβολίτης έχει αναγνωρισθεί στο πλάσμα σε χαμηλές συγκεντρώσεις (λιγότερο από το 10% των συγκεντρώσεων της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) της βαλσαρτάνης). Αυτός ο μεταβολίτης είναι φαρμακολογικά αδρανής.

Απέκκριση:

Η βαλσαρτάνη εμφανίζει πολυεκθετική φθίνουσα κινητική ($t_{1/2a} < 1$ ώρα και $t_{1/2b}$ περίπου 9 ώρες). Η βαλσαρτάνη απεκκρίνεται μέσω χολικής απέκκρισης κυρίως στα κόπρανα (περίπου το 83% της δόσης) και μέσω νεφρικής απέκκρισης στα ούρα (περίπου το 13% της δόσης), κυρίως σαν αμετάβλητο φάρμακο. Έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση, η κάθαρση της βαλσαρτάνης στο πλάσμα είναι περίπου 2 l/h και η νεφρικής της κάθαρση είναι 0,62 l/h (περίπου το 30% της συνολικής κάθαρσης). Ο χρόνος ημίσειας ζωής της βαλσαρτάνης είναι 6 ώρες.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια:

Ο μέσος χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση και ο χρόνος ημίσειας ζωής-απέκκρισης της βαλσαρτάνης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι παρόμοιοι με αυτούς που παρατηρούνται σε υγιείς εθελοντές. Οι τιμές AUC και Cmax της βαλσαρτάνης είναι σχεδόν ανάλογες με την αύξηση της δόσης στο εύρος δοσολογίας στην κλινική πράξη (40 έως 160 mg δύο φορές την ημέρα). Ο μέσος συντελεστής συσσώρευσης είναι περίπου 1,7. Η κάθαρση της βαλσαρτάνης που παρατηρείται μετά από χορήγηση από το στόμα είναι περίπου 4,5 l/h. Η ηλικία δεν επηρεάζει την φαινομενική κάθαρση στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια:

Ο μέσος χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση και ο χρόνος ημίσειας ζωής-απέκκρισης της βαλσαρτάνης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι παρόμοιοι με αυτούς που παρατηρούνται σε υγιείς εθελοντές. Οι τιμές AUC και Cmax της βαλσαρτάνης είναι σχεδόν ανάλογες με την αύξηση της δόσης στο εύρος δοσολογίας στην κλινική πράξη (40 έως 160 mg δύο φορές την ημέρα). Ο μέσος συντελεστής συσσώρευσης είναι περίπου 1,7. Η κάθαρση της βαλσαρτάνης που παρατηρείται μετά από χορήγηση από το στόμα είναι περίπου 4,5 l/h. Η ηλικία δεν επηρεάζει την φαινομενική κάθαρση στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια:

Ο μέσος χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση και ο χρόνος ημίσειας ζωής-απέκκρισης της βαλσαρτάνης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι παρόμοιοι με αυτούς που παρατηρούνται σε υγιείς εθελοντές. Οι τιμές AUC και Cmax της βαλσαρτάνης είναι σχεδόν ανάλογες με την αύξηση της δόσης στο εύρος δοσολογίας στην κλινική πράξη (40 έως 160 mg δύο φορές την ημέρα). Ο μέσος συντελεστής συσσώρευσης είναι περίπου 1,7. Η κάθαρση της βαλσαρτάνης που παρατηρείται μετά από χορήγηση από το στόμα είναι περίπου 4,5 l/h. Η ηλικία δεν επηρεάζει την φαινομενική κάθαρση στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Κάπως υψηλότερη συστηματική έκθεση στη βαλσαρτάνη παρατηρήθηκε σε ορισμένα ηλικιωμένα άτομα από ό,τι σε νέα άτομα. Ωστόσο, δεν έχει καταδειχθεί ότι αυτό έχει οποιαδήποτε κλινική σημασία.

Εκπωση της νεφρικής λειτουργίας

Όπως αναμένεται για μία ουσία, όπου η νεφρική κάθαρση είναι υπεύθυνη μόνο για το 30% της συνολικής κάθαρσης στο πλάσμα, δεν παρατηρήθηκε καμιά συσχέτιση μεταξύ νεφρικής λειτουργίας και συστηματικής έκθεσης στη βαλσαρτάνη. Δεν απαιτείται, κατά συνέπεια, προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης >10 ml/λεπτό). Επί του παρόντος δεν υπάρχει εμπειρία για την ασφαλή χρήση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <10 ml/λεπτό και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, επομένως η βαλσαρτάνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Η βαλσαρτάνη έχει υψηλή δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και είναι απίθανο να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Περίπου το 70% της απορροφούμενης δόσης απεκκρίνεται στη χολή, κυρίως σαν αναλλοίωτη ένωση. Η βαλσαρτάνη δεν υφίσταται αξιοσημείωτο βιομετασχηματισμό. Διπλασιασμός της έκθεσης (AUC) παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με υγιή άτομα. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της βαλσαρτάνης στο πλάσμα έναντι του βαθμού ηπατικής δυσλειτουργίας. Το Diovan δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια μελέτη 26 παιδιατρικών υπερτασικών ασθενών (ηλικίας 1 έως 16 ετών), στους οποίους χορηγήθηκε εφάπαξ δόση εναιωρήματος βαλσαρτάνης (μέση τιμή: 0,9 έως 2 mg/kg, με μέγιστη δόση

80 mg), η κάθαρση (λίτρα/h/kg) της βαλσαρτάνης ήταν συγκρίσιμη σε όλο το ηλικιακό εύρος 1 έως 16 ετών και παρόμοια με εκείνη των ενηλίκων που έλαβαν την ίδια σύνθεση.

Νεφρική δυσλειτουργία

Χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min και παιδιατρικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε διύλιση δεν έχει μελετηθεί, επομένως, η βαλσαρτάνη δε συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για παιδιατρικούς ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης >30 ml/min. Η νεφρική λειτουργία και το κάλιο ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Σε αρουραίους, μητρικές τοξικές δόσεις (600 mg/kg/ημέρα) κατά τις τελευταίες ημέρες της κύησης και κατά τη γαλουχία οδήγησαν σε μικρότερη επιβίωση, χαμηλότερη αύξηση βάρους και καθυστερημένη ανάπτυξη (αποκόλληση του πτερυγίου του ωτός και του έξω ακουστικού πόρου) των απογόνων (βλ. παράγραφο 4.6). Οι δόσεις αυτές σε αρουραίους (600 mg/kg/ημέρα) είναι περίπου 18 φορές η μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση σε βάση mg/m² (οι υπολογισμοί θεωρούν ως δεδομένη μια από του στόματος δόση των 320 mg/ημέρα και ασθενή 60 κιλών).

Σε μη κλινικές μελέτες για την ασφάλεια, υψηλές δόσεις βαλσαρτάνης (200 έως 600 mg/kg σωματικού βάρους) προκάλεσαν στους αρουραίους μείωση των παραμέτρων των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης) και ένδειξη μεταβολών στη νεφρική αιμοδυναμική (ελαφρά αυξημένη ουρία του πλάσματος, υπερπλασία των νεφρικών σωληναρίων και βασεοφιλία σε άρρενες). Οι δόσεις αυτές σε αρουραίους (200 και 600 mg/kg/ημέρα) είναι περίπου 6 και 18 φορές η μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση σε βάση mg/m² (οι υπολογισμοί θεωρούν ως δεδομένη μια από του στόματος δόση των 320 mg/ημέρα και ασθενή 60 κιλών).

Σε αρκτόμυες σε παρόμοιες δόσεις, οι μεταβολές ήταν παρόμοιες αν και σοβαρότερες, ιδιαίτερα στα νεφρά, όπου οι μεταβολές εξελίχθηκαν σε νεφροπάθεια, που περιλάμβανε αυξημένη ουρία και κρεατινίνη.

Υπερτροφία των παρασπειραματικών κυττάρων παρατηρήθηκε επίσης και στα δύο είδη ζώων. Όλες οι μεταβολές θεωρήθηκε ότι προκλήθηκαν από τη φαρμακολογική δράση της βαλσαρτάνης, που προκαλεί παρατεταμένη υπόταση, ιδιαίτερα στους αρκτόμυες. Για θεραπευτικές δόσεις βαλσαρτάνης στον άνθρωπο, η υπερτροφία των παρασπειραματικών κυττάρων δε φαίνεται να έχει καμία σχετική σημασία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ημερήσια από του στόματος χορήγηση δόσης βαλσαρτάνης σε νεογέννητους/έφηβους αρουραίους (από τη μεταγεννητική ημέρα 7 έως τη μεταγεννητική ημέρα 70) σε δόσεις τόσο χαμηλές όσο 1 mg/kg/ημέρα (περίπου 10-35% της μέγιστης συνιστώμενης παιδιατρικής δόσεις των 4 mg/kg/ημέρα με βάση συστηματική έκθεση) οδήγησε σε εμμένουσα, μη αναστρέψιμη νεφρική βλάβη. Αυτές οι δράσεις που αναφέρονται παραπάνω, αντιπροσωπεύουν αναμενόμενη υπερβολική φαρμακολογική δράση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και αποκλειστών τύπου 1 της αγγειοτασίνης II. Τέτοιες δράσεις παρατηρούνται εάν λάβουν θεραπεία αρουραίου κατά τις πρώτες 13 ημέρες ζωής. Αυτό το διάστημα συμπίπτει με 36 εβδομάδες κύησης στον άνθρωπο, το οποίο θα μπορούσε περιστασιακά να παραταθεί έως τις 44 εβδομάδες μετά από τη σύλληψη στον άνθρωπο. Οι αρουραίοι στην μελέτη εφήβων αρουραίων έλαβαν δόση μέχρι την ημέρα 70 και δεν μπορούν να αποκλειστούν επιδράσεις στη νεφρική ωρίμανση (μεταγεννητική 4-6 εβδομάδες). Η λειτουργική νεφρική ωρίμανση αποτελεί συνεχή διεργασία μέσα στο πρώτο έτος της ζωής στον άνθρωπο.

Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί κλινική συσχέτιση σε παιδιά <1 έτους ηλικίας, ενώ προκλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν θέμα ασφάλειας για παιδιά ηλικίας άνω του 1 έτους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.2 Ασυμβατότητες

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.3 Διάρκεια ζωής

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Diovan και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 40 mg

Diovan και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 80 mg

Diovan και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 160 mg

Diovan και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 320 mg

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Βαλσαρτάνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ισως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Diovan και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Diovan
3. Πώς να πάρετε το Diovan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Diovan
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ DIOVAN ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Diovan ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων, γνωστά ως ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, που βιοηθούν στον έλεγχο της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Η αγγειοτασίνη II είναι μια ουσία στον οργανισμό που προκαλεί τη σύσπαση των αιμοφόρων αγγείων, προκαλώντας έτσι αύξηση της αρτηριακής σας πίεσης. Το Diovan δρα αποκλείοντας τη δράση της αγγειοτασίνης II. Σαν αποτέλεσμα αυτού, τα αιμοφόρα αγγεία χαλαρώνουν και η αρτηριακή πίεση μειώνεται.

Τα επικαλυμμένα με υμένιο δισκία Diovan 40 mg μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τρεις διαφορετικές καταστάσεις:

- **για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 18 ετών.** Η υψηλή αρτηριακή πίεση αυξάνει το φόρτο εργασίας της καρδιάς και των αρτηριών. Εάν δεν αντιμετωπιστεί, μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου, της καρδιάς και των νεφρών και μπορεί να καταλήξει σε εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια ή νεφρική ανεπάρκεια. Η υψηλή αρτηριακή πίεση αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακών προσβολών. Μειώνοντας την αρτηριακή πίεσή σας στο φυσιολογικό, μειώνεται ο κίνδυνος ανάπτυξης των διαταραχών αυτών.
- **για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών μετά από πρόσφατη καρδιακή προσβολή (έμφραγμα του μυοκαρδίου).** Με τον όρο «πρόσφατο» εννοούμε εδώ διάστημα μεταξύ 12 ωρών και 10 ημερών.
- **για τη θεραπεία της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας σε ενηλίκους ασθενείς.** Το Diovan χρησιμοποιείται όταν δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια άλλη ομάδα φαρμάκων που

ονομάζονται αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (MEA) (φάρμακο για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας), ή μπορεί να χρησιμοποιηθεί επιπρόσθετα των αναστολέων MEA όταν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν β-αποκλειστές (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας).

Τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνουν δύσπνοια, και πρήξιμο των ποδιών και των κάτω άκρων λόγω συσσώρευσης υγρού. Καρδιακή ανεπάρκεια προκαλείται όταν ο καρδιακός μυς δεν μπορεί να αντλήσει το αίμα με την απαραίτητη δύναμη ώστε να εφοδιάσει το σώμα με το αίμα που χρειάζεται.

Τα επικαλυμμένα με υμένιο δισκία Diovan 80 mg μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τρεις διαφορετικές καταστάσεις:

- **για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης σε ενηλίκους και σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 18 ετών.** Η υψηλή αρτηριακή πίεση αυξάνει το φόρτο εργασίας της καρδιάς και των αρτηριών. Εάν δεν αντιμετωπιστεί, μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου, της καρδιάς και των νεφρών και μπορεί να καταλήξει σε εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια ή νεφρική ανεπάρκεια. Η υψηλή αρτηριακή πίεση αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακών προσβολών. Μειώνοντας την αρτηριακή πίεσή σας στο φυσιολογικό, μειώνεται ο κίνδυνος ανάπτυξης των διαταραχών αυτών.
 - **για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών έπειτα από πρόσφατη καρδιακή προσβολή** (έμφραγμα του μυοκαρδίου). Με τον όρο «πρόσφατο» εννοούμε εδώ διάστημα μεταξύ 12 ωρών και 10 ημερών.
 - **για τη θεραπεία της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας σε ενηλίκους ασθενείς.** Το Diovan χρησιμοποιείται όταν δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια άλλη ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (MEA) (φάρμακο για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας), ή μπορεί να χρησιμοποιηθεί επιπρόσθετα των αναστολέων MEA όταν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν β-αποκλειστές (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας).
- Τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνουν δύσπνοια, και πρήξιμο των ποδιών και των κάτω άκρων λόγω συσσώρευσης υγρού. Καρδιακή ανεπάρκεια προκαλείται όταν ο καρδιακός μυς δεν μπορεί να αντλήσει το αίμα με την απαραίτητη δύναμη ώστε να εφοδιάσει το σώμα με το αίμα που χρειάζεται.

Τα επικαλυμμένα με υμένιο δισκία Diovan 160 mg μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τρεις διαφορετικές καταστάσεις:

- **για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης σε ενηλίκους και σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 18 ετών.** Η υψηλή αρτηριακή πίεση αυξάνει το φόρτο εργασίας της καρδιάς και των αρτηριών. Εάν δεν αντιμετωπιστεί, μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου, της καρδιάς και των νεφρών και μπορεί να καταλήξει σε εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια ή νεφρική ανεπάρκεια. Η υψηλή αρτηριακή πίεση αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακών προσβολών. Μειώνοντας την αρτηριακή πίεσή σας στο φυσιολογικό, μειώνεται ο κίνδυνος ανάπτυξης των διαταραχών αυτών.
- **για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών έπειτα από πρόσφατη καρδιακή προσβολή** (έμφραγμα του μυοκαρδίου). Με τον όρο «πρόσφατο» εννοούμε εδώ διάστημα μεταξύ 12 ωρών και 10 ημερών.
- **για τη θεραπεία της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας σε ενηλίκους ασθενείς.** Το Diovan χρησιμοποιείται όταν δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια άλλη ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (MEA) (φάρμακο για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας), ή μπορεί να χρησιμοποιηθεί επιπρόσθετα των αναστολέων MEA όταν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν β-αποκλειστές (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας).

Τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνουν δύσπνοια, και πρήξιμο των ποδιών και των κάτω άκρων λόγω συσσώρευσης υγρού. Καρδιακή ανεπάρκεια προκαλείται όταν ο καρδιακός μυς δεν μπορεί να αντλήσει το αίμα με την απαραίτητη δύναμη ώστε να εφοδιάσει το σώμα με το αίμα που χρειάζεται.

Τα επικαλυμμένα με υμένιο δισκία Diovan 320 mg **μπορούν να χρησιμοποιηθούν**

- για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης σε ενηλίκους και σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 18 ετών. Η υψηλή αρτηριακή πίεση αυξάνει το φόρτο εργασίας της καρδιάς και των αρτηριών. Εάν δεν αντιμετωπίστε, μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου, της καρδιάς και των νεφρών και μπορεί να καταλήξει σε εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια ή νεφρική ανεπάρκεια. Η υψηλή αρτηριακή πίεση αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακών προσβολών. Μειώνοντας την αρτηριακή πίεσή σας στο φυσιολογικό, μειώνεται ο κίνδυνος ανάπτυξης των διαταραχών αυτών.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ DIOVAN

Μην πάρετε το Diovan:

- σε περίπτωση **αλλεργίας** (υπερευαισθησίας) στη βαλσαρτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Diovan που αναφέρεται στο τέλος του παρόντος φυλλαδίου.
- σε περίπτωση που **έχετε βαριά ηπατική νόσο**
- εάν είστε **πάνω από 3 μηνών έγκυος** (ακόμα καλύτερα αποφύγετε να πάρετε το Diovan κατά την αρχή της εγκυμοσύνης – βλέπε παράγραφο «Κύηση»).

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, μην πάρετε το Diovan

Προσέξτε ιδιαιτέρως με το Diovan:

- σε περίπτωση που **έχετε ηπατική νόσο**.
- σε περίπτωση που **έχετε βαριά ηπατοπάθεια ή εάν υποβάλλεστε σε αιμοκάθαρση**.
- σε περίπτωση που **πάσχετε από στένωση της νεφρικής αρτηρίας**.
- σε περίπτωση που **έχετε υποβληθεί πρόσφατα σε μεταμόσχευση νεφρού (λήψη νέου νεφρού)**.
- σε περίπτωση που **ακολουθείτε θεραπεία μετά από καρδιακή προσβολή ή για καρδιακή ανεπάρκεια, ο γιατρός σας ενδέχεται να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία**.
- σε περίπτωση που **έχετε βαριά καρδιοπάθεια εκτός από καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιακή προσβολή**.
- σε περίπτωση που **παίρνετε φάρμακα που αυξάνουν την ποσότητα καλίου στο αίμα σας**. Αυτά περιλαμβάνουν συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοπροστατευτικά σκευάσματα και ηπαρίνη Ισως να χρειαστεί έλεγχος των επιπέδων καλίου στο αίμα σας ανά τακτά χρονικά διαστήματα.
- εάν είστε **κάτω των 18 ετών** και **παίρνετε Diovan σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης αλδοστερόνης (φάρμακα που μειώνουν την αρτηριακή πίεση), ο γιατρός σας πιθανώς να ελέγχει ανά τακτά χρονικά διαστήματα τη νεφρική σας λειτουργία και την ποσότητα καλίου στο αίμα σας.**
- σε περίπτωση που **πάσχετε από αλδοστερονισμό**. Πρόκειται για μια ασθένεια στην οποία τα επινεφριδιά σας παράγουν υπερβολική ποσότητα της ορμόνης αλδοστερόνης. Εάν αυτό ισχύει για εσάς, δεν συνιστάται η χρήση του Diovan.
- σε περίπτωση που **έχετε χάσει πολλά υγρά (αφυδάτωση) λόγω διάρροιας, εμέτου ή υψηλών δόσεων διουρητικών δισκίων**.
- πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν πιστεύετε ότι είστε (ή ενδέχεται να μείνετε) **έγκυος**. Το Diovan δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης, και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είστε έγκυος άνω των 3 μηνών, καθώς ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο μωρό σας εάν χρησιμοποιηθεί σε αυτό το στάδιο (βλ. παράγραφο «Κύηση»).

Εάν κάτι από αυτά ισχύει για εσάς, ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε το Diovan.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας μπορεί να επηρεαστεί σε περίπτωση λήψης του Diovan ταυτόχρονα με ορισμένα άλλα φάρμακα. Μπορεί να χρειαστεί αλλαγή δόσης, λήψη άλλων

προφυλάξεων, ή σε ορισμένες περιπτώσεις διακοπή κάποιου εκ των φαρμάκων. Αυτό ισχύει για φάρμακα με και χωρίς ιατρική συνταγή, ιδιαίτερα:

- **άλλα φάρμακα που μειώνουν την αρτηριακή πίεση**, ειδικά τα **διουρητικά δισκία**.
- **φάρμακα που αυξάνουν την ποσότητα καλίου στο αίμα σας**. Αυτά περιλαμβάνουν συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοπροστατευτικά σκευάσματα και ηπαρίνη
- **κάποιο τύπο παυσίπονων** που ονομάζονται μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (**ΜΣΑΦ**).
- **λίθιο**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων ψυχιατρικών παθήσεων.

Επιπλέον:

- εάν ακολουθείτε **θεραπεία μετά από καρδιακή προσβολή**, δεν συνιστάται ο συνδυασμός με **αναστολείς ΜΕΑ** (φάρμακο για τη θεραπεία της καρδιακής προσβολής).
- εάν ακολουθείτε **θεραπεία μετά από καρδιακή ανεπάρκεια**, δεν συνιστάται ο τριπλός συνδυασμός με **αναστολείς ΜΕΑ και β-αποκλειστές** (φάρμακα για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας).

Επιπλέον:

- εάν ακολουθείτε **θεραπεία μετά από καρδιακή προσβολή**, δεν συνιστάται ο συνδυασμός με **αναστολείς ΜΕΑ** (φάρμακο για τη θεραπεία της καρδιακής προσβολής).
- εάν ακολουθείτε **θεραπεία μετά από καρδιακή ανεπάρκεια**, δεν συνιστάται ο τριπλός συνδυασμός με **αναστολείς ΜΕΑ και β-αποκλειστές** (φάρμακα για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας).

Επιπλέον:

- εάν ακολουθείτε **θεραπεία μετά από καρδιακή προσβολή**, δεν συνιστάται ο συνδυασμός με **αναστολείς ΜΕΑ** (φάρμακο για τη θεραπεία της καρδιακής προσβολής).
- εάν ακολουθείτε **θεραπεία μετά από καρδιακή ανεπάρκεια**, δεν συνιστάται ο τριπλός συνδυασμός με **αναστολείς ΜΕΑ και β-αποκλειστές** (φάρμακα για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας).

Λήψη του Diovan με τροφές και ποτά

Μπορείτε να παίρνετε το Diovan με ή χωρίς τροφή.

Κόηση και θηλασμός

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

- **Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν πιστεύετε ότι είστε (ή ενδέχεται να μείνετε) **έγκυος****. Ο γιατρός σας κατά κανόνα θα σας συμβουλέψει να σταματήσετε τη λήψη του Diovan προτού μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι είστε έγκυος, και θα σας συμβουλέψει να πάρετε κάποιο άλλο φάρμακο αντί του Diovan. Το Diovan δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης, και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είστε έγκυος άνω των 3 μηνών, καθώς ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο μωρό σας εάν χρησιμοποιηθεί μετά τον τρίτο μήνα της κύησης.
- **Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή πρόκειται να ξεκινήσετε το θηλασμό**. Το Diovan δεν συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν, και ο γιατρός σας ενδέχεται να επιλέξει κάποια άλλη θεραπεία για εσάς εάν επιθυμείτε να θηλάσετε, ειδικά εάν το μωρό σας είναι νεογέννητο, ή έχει γεννηθεί πρόωρα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Προτού οδηγήσετε κάποιο όχημα, χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή χειριστείτε μηχανήματα, ή κάνετε άλλες δραστηριότητες που απαιτούν συγκέντρωση, βεβαιωθείτε ότι γνωρίζετε πως επιδρά το Diovan σε εσάς. Όπως πολλά άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης, το Diovan μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να προκαλέσει ζάλη και να επηρεάσει την ικανότητα συγκέντρωσης.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα από τα συστατικά του Diovan [Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ DIOVAN

Ακολουθείτε πάντα τις συστάσεις του γιατρού σας ως προς τη λήψη του Diovan προκειμένου να έχετε καλύτερα αποτελέσματα και να αποφύγετε τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Άτομα με υψηλή αρτηριακή πίεση συχνά δεν παρουσιάζουν συμπτώματα ανάλογα της πάθησης αυτής. Πολλοί αισθάνονται αρκετά φυσιολογικά. Για το λόγο αυτό μην αμελείτε να επισκέπτεστε το γιατρό σας ακόμα και εάν αισθάνεστε καλά.

Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 6 έως 18 ετών) με υψηλή αρτηριακή πίεση

Σε ασθενείς που ζυγίζουν λιγότερο από 35 kg, η συνήθης δόση είναι 40 mg βαλσαρτάνης άπαξ ημερησίως.

Σε ασθενείς που ζυγίζουν 35 kg ή περισσότερο, η συνήθης αρχική δόση είναι 80 mg βαλσαρτάνης άπαξ ημερησίως.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο γιατρός σας μπορεί να χορηγήσει υψηλότερες δόσεις (η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 160 mg και το πολύ στα 320 mg).

Ενήλικοι ασθενείς μετά από πρόσφατη καρδιακή προσβολή: Μετά από καρδιακή προσβολή η θεραπεία αρχίζει συνήθως ακόμη και μετά από 12 ώρες, συνήθως με χαμηλή δόση 20 mg δύο φορές ημερησίως. Η δόση των 20 mg παρέχεται διαιρώντας το δισκίο των 40 mg. Ο γιατρός σας θα αυξήσει τη δόση αυτή βαθμιαία μέσα στις επόμενες εβδομάδες και η μέγιστη δόση θα φτάσει τα 160 mg δύο φορές ημερησίως. Η τελική δόση εξαρτάται από την ανοχή που έχετε ως μεμονωμένος ασθενής. Το Diovan μπορεί να δοθεί ταυτόχρονα με άλλη φαρμακευτική αγωγή για την καρδιακή προσβολή και ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια θεραπεία είναι κατάλληλη για εσάς.

Ενήλικοι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια: Η θεραπεία ξεκινά γενικώς με δόση 40 mg δύο φορές ημερησίως. Ο γιατρός σας θα αυξήσει τη δόση βαθμιαία μέσα στις επόμενες εβδομάδες και η μέγιστη δόση θα φτάσει τα 160 mg δύο φορές ημερησίως. Η τελική δόση εξαρτάται από την ανοχή που έχετε ως μεμονωμένος ασθενής.

Το Diovan μπορεί να δοθεί ταυτόχρονα με άλλη φαρμακευτική αγωγή για την καρδιακή ανεπάρκεια και ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια θεραπεία είναι κατάλληλη για εσάς.

Ενήλικοι ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση: Η συνήθης δόση είναι 80 mg ημερησίως. Σε ορισμένες περιπτώσεις ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει υψηλότερες δόσεις (π.χ. 160 mg ή 320 mg). Ενδέχεται επίσης να συνδυάσει το Diovan με επιπλέον φαρμακευτική αγωγή (π.χ. διουρητικό).

Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 6 έως 18 ετών) με υψηλή αρτηριακή πίεση

Σε ασθενείς που ζυγίζουν λιγότερο από 35 kg, η συνήθης δόση είναι 40 mg βαλσαρτάνης άπαξ ημερησίως.

Σε ασθενείς που ζυγίζουν 35 kg ή περισσότερο, η συνήθης αρχική δόση είναι 80 mg βαλσαρτάνης άπαξ ημερησίως.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο γιατρός σας μπορεί να χορηγήσει υψηλότερες δόσεις (η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 160 mg και το πολύ στα 320 mg).

Ενήλικοι ασθενείς μετά από πρόσφατη καρδιακή προσβολή: Μετά από καρδιακή προσβολή η θεραπεία αρχίζει συνήθως ακόμη και μετά από 12 ώρες, συνήθως με χαμηλή δόση 20 mg δύο φορές ημερησίως. Η δόση των 20 mg παρέχεται διαιρώντας το δισκίο των 40 mg. Ο γιατρός σας θα αυξήσει τη δόση αυτή βαθμιαία μέσα στις επόμενες εβδομάδες και η μέγιστη δόση θα φτάσει τα 160 mg δύο φορές ημερησίως. Η τελική δόση εξαρτάται από την ανοχή που έχετε ως μεμονωμένος ασθενής.

Το Diovan μπορεί να δοθεί ταυτόχρονα με άλλη φαρμακευτική αγωγή για την καρδιακή προσβολή και ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια θεραπεία είναι κατάλληλη για εσάς.

Ενήλικοι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια: Η θεραπεία ξεκινά γενικώς με δόση 40 mg δύο φορές ημερησίως. Ο γιατρός σας θα αυξήσει τη δόση βαθμιαία μέσα στις επόμενες εβδομάδες και η μέγιστη δόση θα φτάσει τα 160 mg δυο φορές ημερησίως. Η τελική δόση εξαρτάται από την ανοχή που έχετε ως μεμονωμένος ασθενής.

Το Diovan μπορεί να δοθεί ταυτόχρονα με άλλη φαρμακευτική αγωγή για την καρδιακή ανεπάρκεια και ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια θεραπεία είναι κατάλληλη για εσάς.

Ενήλικοι ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση: Η συνήθης δόση είναι 80 mg ημερησίως. Σε ορισμένες περιπτώσεις ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει υψηλότερες δόσεις (π.χ. 160 mg ή 320 mg). Ενδέχεται επίσης να συνδυάσει το Diovan με επιπλέον φαρμακευτική αγωγή (π.χ. διουρητικό).

Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 6 έως 18 ετών) με υψηλή αρτηριακή πίεση

Σε ασθενείς που ζυγίζουν λιγότερο από 35 kg, η συνήθης δόση είναι 40 mg βαλσαρτάνης άπαξ ημερησίως.

Σε ασθενείς που ζυγίζουν 35 kg ή περισσότερο, η συνήθης αρχική δόση είναι 80 mg βαλσαρτάνης άπαξ ημερησίως.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο γιατρός σας μπορεί να χορηγήσει υψηλότερες δόσεις (η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 160 mg και το πολύ στα 320 mg).

Ενήλικοι ασθενείς μετά από πρόσφατη καρδιακή προσβολή: Μετά από καρδιακή προσβολή η θεραπεία αρχίζει συνήθως ακόμη και μετά από 12 ώρες, συνήθως με χαμηλή δόση 20 mg δύο φορές ημερησίως. Η δόση των 20 mg παρέχεται διαιρώντας το δισκίο των 40 mg. Ο γιατρός σας θα αυξήσει τη δόση αυτή βαθμιαία μέσα στις επόμενες εβδομάδες και η μέγιστη δόση θα φτάσει τα 160 mg δυο φορές ημερησίως. Η τελική δόση εξαρτάται από την ανοχή που έχετε ως μεμονωμένος ασθενής.

Το Diovan μπορεί να δοθεί ταυτόχρονα με άλλη φαρμακευτική αγωγή για την καρδιακή προσβολή και ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια θεραπεία είναι κατάλληλη για εσάς.

Ενήλικοι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια: Η θεραπεία ξεκινά γενικώς με δόση 40 mg δύο φορές ημερησίως. Ο γιατρός σας θα αυξήσει τη δόση βαθμιαία μέσα στις επόμενες εβδομάδες και η μέγιστη δόση θα φτάσει τα 160 mg δυο φορές ημερησίως. Η τελική δόση εξαρτάται από την ανοχή που έχετε ως μεμονωμένος ασθενής.

Το Diovan μπορεί να δοθεί ταυτόχρονα με άλλη φαρμακευτική αγωγή για την καρδιακή ανεπάρκεια και ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια θεραπεία είναι κατάλληλη για εσάς.

Ενήλικοι ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση: Η συνήθης δόση είναι 80 mg ημερησίως. Σε ορισμένες περιπτώσεις ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει υψηλότερες δόσεις (π.χ. 160 mg ή 320 mg). Ενδέχεται επίσης να συνδυάσει το Diovan με επιπλέον φαρμακευτική αγωγή (π.χ. διουρητικό).

Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 6 έως 18 ετών) με υψηλή αρτηριακή πίεση

Σε ασθενείς που ζυγίζουν λιγότερο από 35 kg, η συνήθης δόση είναι 40 mg βαλσαρτάνης άπαξ ημερησίως.

Σε ασθενείς που ζυγίζουν 35 kg ή περισσότερο, η συνήθης αρχική δόση είναι 80 mg βαλσαρτάνης άπαξ ημερησίως.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο γιατρός σας μπορεί να χορηγήσει υψηλότερες δόσεις (η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 160 mg και το πολύ στα 320 mg).

Μπορείτε να παίρνετε το Diovan με ή χωρίς τροφή. Καταπίνετε το Diovan με ένα ποτήρι νερό. Να παίρνετε το Diovan περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Diovan από την κανονική

Εάν παρουσιαστεί έντονη ζάλη ή/και λιποθυμία, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας και ξαπλώστε. Εάν πήρατε κατά λάθος πολλά δισκία, απευθυνθείτε στο γιατρό, το φαρμακοποιό σας ή σε νοσοκομείο.

Εάν ξεχάστε να πάρετε το Diovan

Εάν ξεχάστε να πάρετε μια δόση, πάρτε το μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο, εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση σας, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Diovan

Η διακοπή της λήψης Diovan μπορεί να επιδεινώσει την κατάσταση της πάθησής σας. Μη διακόπτετε τη λήψη του φαρμάκου σας χωρίς προηγούμενη έγκριση από το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Diovan μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να παρουσιαστούν με ορισμένες συχνότητες, οι οποίες ορίζονται ως εξής:

- πολύ συχνές: επηρεάζουν λιγότερο από 1 χρήστη στους 10
- συχνές: επηρεάζει 1 έως 10 χρήστες στους 100
- όχι συχνές: επηρεάζει 1 έως 10 χρήστες στους 1.000
- σπάνιες: επηρεάζει 1 έως 10 χρήστες στους 10.000
- πολύ σπάνιες: επηρεάζουν λιγότερο από 1 χρήστη στους 10.000
- μη γνωστές: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα.

Μερικά συμπτώματα χρειάζονται άμεση ιατρική φροντίδα:

Ενδέχεται να παρουσιάσετε συμπτώματα αγγειοοιδήματος (ειδική αλλεργική αντίδραση), όπως

- διογκωμένο πρόσωπο, χείλη, γλώσσα ή λαιμός
- δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση
- εξάνθημα, κνησμός

Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω, επισκεφτείτε αμέσως κάποιο γιατρό.

Ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Συχνές

- ζάλη
- χαμηλή αρτηριακή πίεση με ή χωρίς συμπτώματα όπως ζάλη και λιποθυμία κατά την ορθοστασία
- μειωμένη νεφρική λειτουργία (σημεία νεφρικής ανεπάρκειας)

Όχι συχνές

- αγγειοοιδήμα (βλ. παράγραφο «μερικά συμπτώματα χρειάζονται άμεση ιατρική φροντίδα»)
- ξαφνική απώλεια συνείδησης (συγκοπή)
- αίσθημα περιστροφής (ιλιγγος)
- ιδιαίτερα μειωμένη νεφρική λειτουργία (σημεία οξείας νεφρικής ανεπάρκειας)
- μυϊκοί σπασμοί, μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός (σημεία υπερκαλιαιμίας)

- δύσπνοια, δυσκολία στην αναπνοή σε ύπτια θέση, διόγκωση των ποδιών και των κάτω άκρων (σημεία καρδιακής ανεπάρκειας)
- κεφαλαλγία
- βήχας
- κοιλιακό άλγος
- ναυτία
- διάρροια
- κόπωση
- αδυναμία

Μη γνωστές

- μπορεί να παρουσιαστούν αλλεργικές αντιδράσεις με εξάνθημα, κνησμό και κνίδωση. Συμπτώματα πυρετού, οιδηματώδεις αρθρώσεις και αρθραλγία, μυαλγία, διογκωμένοι λεμφαδένες ή/και συμπτώματα γρίπης (σημεία ορονοσίας)
- πορφυρο-κόκκινες κηλίδες, έντονος κνησμός (σημεία φλεγμονής των αιμοφόρων αγγείων που ονομάζεται και αγγειίτιδα)
- ασυνήθιστη αιμορραγία και μάλωπες (σημεία θρομβοπενίας)
- μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- πυρετός, ερεθισμός του φάρυγγα ή εξελκώσεις του στόματος λόγω λοιμώξεων (συμπτώματα χαμηλού επιπέδου λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζεται και ουδετεροπενία)
- μείωση στο επίπεδο της αιμοσφαιρίνης και μείωση του ποσοστού των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα (που μπορεί να οδηγήσει σε αναιμία σε σοβαρές περιπτώσεις)
- αύξηση στο επίπεδο του καλίου στο αίμα (που μπορεί να πυροδοτήσει μυϊκούς σπασμούς και μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό σε σοβαρές περιπτώσεις)
- αύξηση στο επίπεδο των τιμών της ηπατικής λειτουργίας (που μπορεί να υποδεικνύει ηπατική βλάβη) περιλαμβάνοντας αύξηση στο επίπεδο χολερυθρίνης στο αίμα (που μπορεί να πυροδοτήσει κιτρίνισμα του δέρματος και των οφθαλμών σε σοβαρές περιπτώσεις)
- αύξηση στα επίπεδα αζώτου ουρίας στο αίμα και αύξηση στο επίπεδο της κρεατινίνης ορού (που μπορεί να υποδεικνύει μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία)

Η συχνότητα ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με την κατάστασή σας. Για παράδειγμα, ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη, και μειωμένη νεφρική λειτουργία, παρατηρήθηκαν λιγότερο συχνά σε ενηλίκους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για υψηλή αρτηριακή πίεση παρά σε ενηλίκους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για καρδιακή ανεπάρκεια ή έπειτα από πρόσφατη καρδιακή προσβολή.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους είναι παρόμοιες με εκείνες που διαπιστώνονται σε ενηλίκους.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ DIOVAN

- [Δηλώσεις συνθηκών διατήρησης - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
- Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.
- Μην χρησιμοποιείτε το Diovan μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη συσκευασία. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.
- Να μην χρησιμοποιήσετε το Diovan εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία έχει υποστεί ζημιά ή υπάρχουν σημεία αλλοίωσης.

- Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Diovan

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Εμφάνιση του Diovan και περιεχόμενο της συσκευασίας

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παραγωγός

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Για πληροφορίες σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) με τις ακόλουθες ονομασίες:

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ III
ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Οι Εθνικές Αρχές Υγείας πρέπει να διασφαλίσουν ότι ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας πληρεί τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

Ο Αιτών δεσμεύεται ως προς τα ακόλουθα:

- Υποβολή Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου (ή της ενημέρωσής του) για το Diovan σε εθνικό επίπεδο, λαμβάνοντας υπόψη τα νέα παιδιατρικά δεδομένα και τις συστάσεις της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP). Το Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου πρέπει να περιλαμβάνει τα εξής:
 - Στις προδιαγραφές για την ασφάλεια:
 - Τα αποτελέσματα των μελετών ασφαλείας σε ανηλίκους σχετικά με τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας και τη σχέση της με τη χρήση του φαρμάκου σε διάφορες παιδιατρικές ομάδες
 - Την έκθεση παιδιατρικών ασθενών στο φάρμακο κατά τις κλινικές μελέτες και τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας με βάση την ηλικιακή ομάδα, την ένδειξη (περιλαμβανομένης της μη προβλεπόμενης χρήσης), τη δόση, τη διάρκεια χρήσης, το φύλο και την εθνότητα.
 - Στις ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια:
 - Εντοπισμένοι κίνδυνοι: Υπερκαλιαιμία και υπόταση
 - Δυνητικοί κίνδυνοι: νεφρική δυσλειτουργία, αύξηση των τιμών ηπατικής λειτουργίας, υπερευαισθησία συμπεριλαμβανομένου αγγειοοιδήματος και ορονοσίας, χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη και σφάλματα στη φαρμακευτική αγωγή, για παράδειγμα υπερδοσολογία
 - Ελλιπείς πληροφορίες: Κλινική διαχείριση και χρήση της φαρμακοθεραπείας σε περιπτώσεις παιδιατρικής καρδιακής ανεπάρκειας, σε πρόσφατα παιδιατρικά εμφράγματα του μυοκαρδίου, σε περιπτώσεις παιδιατρικής υπέρτασης με νεφρική δυσλειτουργία (με ρυθμό σπειραματικής διήθησης < 30 mL/min), και σε περιπτώσεις παιδιατρικής υπέρτασης με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια
 - Χορήγηση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών
 - Ανάγκη για προσαρμογή της δόσης όταν εναλλάσσεται ο τρόπος χορήγησης του φαρμάκου μεταξύ της μορφής πόσιμου διαλύματος και δισκίων.
 - Στο σχέδιο φαρμακοεπαγγύνησης:
 - Στοχευμένοι κατάλογοι για την παρακολούθηση των προαναφερθεισών ανεπιθύμητων ενεργειών ως δυνητικών κινδύνων στον παιδιατρικό πληθυσμό
 - Μελέτη με κύριο σκοπό την τεκμηρίωση της μακροχρόνιας ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς με και χωρίς χρόνια νεφρική νόσο (CKD). Το πρωτόκολλο της μελέτης θα υποβληθεί από τον αιτούντα το δεύτερο τρίμηνο του 2010 στην CHMP για έγκριση, μαζί με τα σχόλια από την Επιτροπή Παιδιατρικών Θεμάτων (PDCO). Η έκθεση της μελέτης θα ολοκληρωθεί το πρώτο τρίμηνο του 2014.
 - Έρευνα σε ιατρούς σχετικά με την κλινική διαχείριση και τις χρήσεις των φαρμακευτικών προϊόντων σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η τελική έκθεση της μελέτης θα πρέπει να υποβληθεί έως το τελευταίο τρίμηνο του 2010.
 - Μακροχρόνια μελέτη στην ομάδα με τους νεαρότερους ασθενείς (ηλικίας 1 έως 5 ετών). Έναρξη επιστημονικού διαλόγου από τον αιτούντα με τη στήριξη της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας της CHMP, σε συνεργασία με την Επιτροπή Παιδιατρικών Θεμάτων, για την κατάρτιση πρωτοκόλλου με σκοπό την απόκτηση περαιτέρω διευκρινιστικών στοιχείων από την κλινική μελέτη υπέρτασης σε παιδιά μικρότερης ηλικίας που λαμβάνουν βαλσατράνη, καθώς και για τον προσδιορισμό των στόχων και τον σχεδιασμό των παραμέτρων για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Έναρξη νέας μελέτης εντός ενός έτους, μετά την κατάρτιση εφικτού και αμοιβαίως συμφωνημένου σχεδίου μελέτης βάσει του διαλόγου.

- Διεξαγωγή συγκριτικής μελέτης βιοδιαθεσιμότητας για την επαλήθευση της σχετικής δόσης των δισκίων και του πόσιμου διαλύματος. Η έκθεση της μελέτης θα ολοκληρωθεί έως το τελευταίο τρίμηνο του 2010.
- Εκ νέου υποβολή της Έκθεσης Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για το Diovan ως εξής:
 - Έξι μηνιαίες εκθέσεις ΕΠΠΑ έως την απόκτηση εμπειρίας 2 ετών στην παιδιατρική ένδειξη στην ΕΕ
 - Ετήσιες εκθέσεις ΕΠΠΑ για τα επόμενα δύο έτη
 - Στη συνέχεια, υποβολή ανά τριετία.Οι ΕΠΠΑ πρέπει να εστιάζουν στη χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό.