

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V DRŽAVAH
ČLANICAH**

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>jakost</u>	<u>farmacevtska oblika</u>	<u>pot uporabe</u>
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 40 mg Filmtabletten	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 40 mg Filmtabletten	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 80 mg Filmtabletten	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 80 mg Filmtabletten	80 mg	filmsk obložene tablete	peroralna uporaba
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 160 mg Filmtabletten	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 160 mg Filmtabletten	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 320 mg Filmtabletten	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>jakost</u>	<u>farmacevtska oblika</u>	<u>pot uporabe</u>
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 320 mg Filmtabletten	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Belgija	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Belgija	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Belgija	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Belgija	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Bolgarija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Bolgarija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>jakost</u>	<u>farmacevtska oblika</u>	<u>pot uporabe</u>
Bolgarija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Bolgarija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Ciper	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Ciper	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Ciper	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>jakost</u>	<u>farmacevtska oblika</u>	<u>pot uporabe</u>
Ciper	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Češka	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Češka	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Danska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Danska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Danska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Danska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>jakost</u>	<u>farmacevtska oblika</u>	<u>pot uporabe</u>
Estonija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Estonija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Estonija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Estonija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Finska	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Finska	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Finska	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>jakost</u>	<u>farmacevtska oblika</u>	<u>pot uporabe</u>
Finska	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Francija	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON (Tel: +33-1-5547 60 00)	Tareg 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Francija	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON (Tel: +33-1-5547 60 00)	Tareg 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Francija	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON (Tel: +33-1-5547 60 00)	Tareg 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>jakost</u>	<u>farmacevtska oblika</u>	<u>pot uporabe</u>
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg protect	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg forte	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>jakost</u>	<u>farmacevtska oblika</u>	<u>pot uporabe</u>
Grčija	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Grčija	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Grčija	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Grčija	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Grčija	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	filmsko obložene tableta	peroralna uporaba
Grčija	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	filmsko obložene tableta	peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>jakost</u>	<u>farmacevtska oblika</u>	<u>pot uporabe</u>
Grčija	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	filmsko obložene tableta	peroralna uporaba
Grčija	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	filmsko obložene tableta	peroralna uporaba
Madžarska	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00)	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložena tablete	peroralna uporaba
Madžarska	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00)	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložena tablete	peroralna uporaba
Madžarska	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00)	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložena tablete	peroralna uporaba
Madžarska	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00)	Diovan 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Islandija	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denmark (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>jakost</u>	<u>farmacevtska oblika</u>	<u>pot uporabe</u>
Islandija	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denmark (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Islandija	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denmark (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Islandija	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denmark (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Irski	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Irski	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>jakost</u>	<u>farmacevtska oblika</u>	<u>pot uporabe</u>
Irska	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Irska	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Italija	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Italija	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Italija	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Italija	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 80 mg	80 mg	filmsko obložene tableta	peroralna uporaba
Italija	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 160 mg	160 mg	filmsko obložene tableta	peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>jakost</u>	<u>farmacevtska oblika</u>	<u>pot uporabe</u>
Italija	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 160 mg	160 mg	filmsko obložene tableta	peroralna uporaba
Italija	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 320 mg	320 mg	filmsko obložene tableta	peroralna uporaba
Italija	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 320 mg	320 mg	filmsko obložene tableta	peroralna uporaba
Latvija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložena tablete	peroralna uporaba
Latvija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložena tablete	peroralna uporaba
Latvija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Latvija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>jakost</u>	<u>farmacevtska oblika</u>	<u>pot uporabe</u>
Litva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 80 mg plêvele dengtos tabletês	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Litva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 160 mg plêvele dengtos tabletês	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Litva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 320 mg plêvele dengtos tabletês	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>jakost</u>	<u>farmacevtska oblika</u>	<u>pot uporabe</u>
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Malta	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Malta	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Malta	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Malta	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>jakost</u>	<u>farmacevtska oblika</u>	<u>pot uporabe</u>
Nizozemska	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 40	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Nizozemska	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6800 LZ Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 80	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Nizozemska	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 160	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Nizozemska	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 320	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Norveška	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00)	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Norveška	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00)	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Norveška	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00)	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>jakost</u>	<u>farmacevtska oblika</u>	<u>pot uporabe</u>
Norveška	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00)	Diovan 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Poljska	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Poljska	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Poljska	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Poljska	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>jakost</u>	<u>farmacevtska oblika</u>	<u>pot uporabe</u>
Portugalska	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Portugalska	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Portugalska	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Portugalska	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>jakost</u>	<u>farmacevtska oblika</u>	<u>pot uporabe</u>
Portugalska	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Portugalska	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Portugalska	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Romunija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg, film coated tablets	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Romunija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg, film coated tablets	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>jakost</u>	<u>farmacevtska oblika</u>	<u>pot uporabe</u>
Romunija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg, film coated tablets	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Slovaška	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Slovaška	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Slovaška	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Slovaška	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>jakost</u>	<u>farmacevtska oblika</u>	<u>pot uporabe</u>
Slovenija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg filmsko obložene tablete	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Slovenija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg filmsko obložene tablete	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Slovenija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg filmsko obložene tablete	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Slovenija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg filmsko obložene tablete	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Španija	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Španija	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>jakost</u>	<u>farmacevtska oblika</u>	<u>pot uporabe</u>
Španija	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Španija	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Španija	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Španija	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Španija	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Španija	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>jakost</u>	<u>farmacevtska oblika</u>	<u>pot uporabe</u>
Španija	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Španija	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Španija	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Španija	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	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Švedska	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Švedska	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>jakost</u>	<u>farmacevtska oblika</u>	<u>pot uporabe</u>
Švedska	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Švedska	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Švedska	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Švedska	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Švedska	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Švedska	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>jakost</u>	<u>farmacevtska oblika</u>	<u>pot uporabe</u>
Švedska	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Švedska	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Švedska	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Švedska	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>jakost</u>	<u>farmacevtska oblika</u>	<u>pot uporabe</u>
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

DODATEK II

DOPOLNILA POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA IN NAVODILA ZA UPORABO

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 40 mg filmsko obložene tablete

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 80 mg filmsko obložene tablete

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 160 mg filmsko obložene tablete

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 320 mg filmsko obložene tablete

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg valsartana.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg valsartana.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 160 mg valsartana.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 320 mg valsartana.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

[Izpolni država članica]

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

[Izpolni država članica]

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija

Zdravljenje hipertenzije pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 18 let.

Nedavni miokardni infarkt

Zdravljenje klinično stabilnih odraslih bolnikov s simptomatskim srčnim popuščanjem ali asimptomatsko sistolično disfunkcijo levega prekata po nedavnem miokardnem infarktu (12 ur – 10 dni) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Srčno popuščanje

Zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja pri odraslih bolnikih v primerih, ko ni mogoče uporabiti zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE), ali kot dodatno zdravljenje poleg zaviralcev ACE, ko ni mogoče uporabiti antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Hipertenzija

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih in hipertenzije pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 18 let.

Nedavni miokardni infarkt

Zdravljenje klinično stabilnih odraslih bolnikov s simptomatskim srčnim popuščanjem ali asimptomatsko sistolično disfunkcijo levega prekata po nedavnem miokardnem infarktu (12 ur – 10 dni) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Srčno popuščanje

Zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja pri odraslih bolnikih v primerih, ko ni mogoče uporabiti zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE) ali kot dodatno zdravljenje poleg zaviralcev ACE, ko ni mogoče uporabiti antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Hipertenzija

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih in hipertenzije pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 18 let.

Nedavni miokardni infarkt

Zdravljenje klinično stabilnih odraslih bolnikov s simptomatskim srčnim popuščanjem ali asimptomatsko sistolično disfunkcijo levega prekata po nedavnem miokardnem infarktu (12 ur – 10 dni) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Srčno popuščanje

Zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja pri odraslih bolnikih v primerih, ko ni mogoče uporabiti zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE) ali kot dodatno zdravljenje poleg zaviralcev ACE, ko ni mogoče uporabiti antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Hipertenzija

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih in hipertenzije pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 18 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Nedavni miokardni infarkt

Pri klinično stabilnih bolnikih je mogoče zdravljenje začeti že 12 ur po miokardnem infarktu. Po začetnem odmerku 20 mg dvakrat na dan je treba v naslednjih nekaj tednih odmerke valsartana postopno prilagajati na 40 mg, 80 mg in 160 mg dvakrat na dan. Začetni odmerek vzame bolnik v obliki 40-miligramske deljive tablete.

Največji ciljni odmerek je 160 mg dvakrat na dan. Na splošno je priporočeno, da bolniki dosežejo raven odmerka 80 mg dvakrat na dan v dveh tednih po začetku zdravljenja in da dosežejo največji ciljni odmerek 160 mg dvakrat na dan v treh mesecih glede na to, kako bolnik odmerjanje prenaša. Če pride do simptomatske hipotenzije ali ledvične disfunkcije, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka. Valsartan lahko uporabljajo bolniki, ki se zdravijo z drugimi zdravili po miokardnem infarktu, npr. s trombolitiki, z acetilsalicilno kislino, z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, s statini in z diuretiki. Kombinacija z zaviralci ACE ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Pregled bolnikov po miokardnem infarktu mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije.

Srčno popuščanje

Priporočen začetni odmerek zdravila Diovan je 40 mg dvakrat na dan. Večanje odmerka na 80 mg in 160 mg dvakrat na dan mora potekati najmanj v dvotedenskih intervalih do največjega odmerka, glede na to, kako bolnik odmerjanje prenaša. Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerkov sočasno uporabljenih diuretikov. Največjidnevni odmerek, ki so ga uporabili v kliničnih preskušanjih, je bil 320 mg v razdeljenih odmerkih.

Valsartan je mogoče uporabljati skupaj z drugimi zdravili za srčno popuščanje. Vendar trojna kombinacija zaviralca ACE, antagonista adrenergičnih receptorjev beta in valsartana ni priporočena (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pregled bolnikov s srčnim popuščanjem mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije.

Hipertenzija

Priporočen začetni odmerek zdravila Diovan je 80 mg enkrat na dan. Do znatnega antihipertenzivnega učinka pride v 2 tednih, do največjega učinka pa v 4 tednih. Bolnikom, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen, je mogoče odmerek zvečati na 160 mg in na največ 320 mg.

Zdravilo Diovan je mogoče uporabljati z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Dodajanje diuretika, kot je hidroklorotiazid, pri teh bolnikih še bolj zniža krvni tlak.

Nedavni miokardni infarkt

Pri klinično stabilnih bolnikih je mogoče zdravljenje začeti že 12 ur po miokardnem infarktu. Po začetnem odmerku 20 mg dvakrat na dan je treba v naslednjih nekaj tednih valsartan titrirati na 40 mg, 80 mg in 160 mg dvakrat na dan. Začetni odmerek vzame bolnik v obliki 40-miligramske deljive tablete.

Največji ciljni odmerek je 160 mg dvakrat na dan. Na splošno je priporočeno, da bolniki dosežejo raven odmerka 80 mg dvakrat na dan v dveh tednih po začetku zdravljenja in da dosežejo največji ciljni odmerek, 160 mg dvakrat na dan v treh mesecih glede na to, kako bolnik odmerjanje prenaša. Če pride do simptomatske hipotenzije ali ledvične disfunkcije, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka. Valsartan lahko uporabljajo bolniki, ki se zdravijo z drugimi zdravili po miokardnem infarktu, npr. s trombolitiki, z acetilsalicilno kislino, z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, s statini in z diuretiki. Kombinacija z zaviralci ACE ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pregled bolnikov po miokardnem infarktu mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije.

Srčno popuščanje

Priporočen začetni odmerek zdravila Diovan je 40 mg dvakrat na dan. Večanje odmerka na 80 mg in 160 mg dvakrat na dan mora potekati v vsaj dvotedenskim intervalih do največjega odmerka, glede na to, kako bolnik odmerjanje prenaša. Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerkov sočasno uporabljenih diuretikov. Največji dnevni odmerek, ki so ga uporabili v kliničnih preskušanjih, je bil 320 mg v razdeljenih odmerkih.

Valsartan je mogoče uporabljati skupaj z drugimi zdravili za srčno popuščanje. Vendar trojna kombinacija zaviralca ACE, antagonista adrenergičnih receptorjev beta in valsartana ni priporočena (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pregled bolnikov s srčnim popuščanjem mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije.

Hipertenzija

Priporočen začetni odmerek zdravila Diovan je 80 mg enkrat na dan. Do znatnega antihipertenzivnega učinka pride v 2 tednih, do največjega učinka pa v 4 tednih. Bolnikom, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen, je mogoče odmerek zvečati na 160 mg in na največ 320 mg.

Zdravilo Diovan je mogoče uporabljati z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Dodajanje diuretika, kot je hidroklorotiazid, pri teh bolnikih še bolj zniža krvni tlak.

Nedavni miokardni infarkt

Pri klinično stabilnih bolnikih je mogoče zdravljenje začeti že 12 ur po miokardnem infarktu. Po začetnem odmerku 20 mg dvakrat na dan je treba v naslednjih nekaj tednih valsartan titrirati na 40 mg, 80 mg in 160 mg dvakrat na dan. Začetni odmerek vzame bolnik v obliki 40-miligramske deljive tablete.

Največji ciljni odmerek je 160 mg dvakrat na dan. Na splošno je priporočeno, da bolniki dosežejo raven odmerka 80 mg dvakrat na dan v dveh tednih po začetku zdravljenja in da dosežejo največji ciljni odmerek, 160 mg dvakrat na dan, v treh mesecih glede na to, kako bolnik odmerjanje prenaša. Če pride do simptomatske hipotenzije ali ledvične disfunkcije, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Valsartan lahko uporabljajo bolniki, ki se zdravijo z drugimi zdravili po miokardnem infarktu, npr. s trombolitiki, z acetilsalicilno kislino, z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, s statini in z diuretiki. Kombinacija z zaviralci ACE ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pregled bolnikov po miokardnem infarktu mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije.

Srčno popuščanje

Priporočen začetni odmerek zdravila Diovan je 40 mg dvakrat na dan. Večanje odmerka na 80 mg in 160 mg dvakrat na dan mora potekati v vsaj dvotedenskim intervalih do največjega odmerka, glede na to, kako bolnik odmerjanje prenaša. Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerkov sočasno uporabljenih diuretikov. Največji dnevni odmerek, ki so ga uporabili v kliničnih preskušanjih, je bil 320 mg v razdeljenih odmerkih.

Valsartan je mogoče uporabljati skupaj z drugimi zdravili za srčno popuščanje. Vendar trojna kombinacija zaviralca ACE, antagonist adrenergičnih receptorjev beta in valsartana ni priporočena (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pregled bolnikov s srčnim popuščanjem mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije.

Hipertenzija

Priporočen začetni odmerek zdravila Diovan je 80 mg enkrat na dan. Do znatnega antihipertenzivnega učinka pride v 2 tednih, do največjega učinka pa v 4 tednih. Bolnikom, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen, je mogoče odmerek zvečati na 160 mg in na največ 320 mg.

Zdravilo Diovan je mogoče uporabljati z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Dodajanje diuretika, kot je hidroklorotiazid, pri teh bolnikih še bolj zniža krvni tlak.

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih ni treba prilagajati odmerka.

Okvara ledvic

Pri odraslih bolnikih z očistkom kreatinina > 10 ml/min (glejte poglavji 4.4 in 5.2) ni treba prilagajati odmerka.

Okvara jeter

Zdravilo Diovan je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter, z biliarno cirozo in pri bolnikih s holestazo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze odmerek valsartana ne sme presegati 80 mg.

Pediatrična populacija

Hipertenzija pri pediatričnih bolnikih

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 18 let

Za otroke s telesno maso pod 35 kg je začetni odmerek 40 mg enkrat na dan, za tiste s telesno maso 35 kg ali več pa 80 mg enkrat na dan. Odmerek je treba prilagoditi glede na odziv krvnega tlaka. Najvišji odmerki, ki so jih proučevali v kliničnih preskušanjih, so navedeni v spodnji preglednici. Odmerkov, ki presegajo navedene v preglednici, niso proučevali in jih zato ni priporočeno uporabljati.

Telesna masa	najvišji odmerek, ki so ga proučevali v kliničnih preskušanjih
≥ 18 kg do < 35 kg	80 mg
≥ 35 kg do < 80 kg	160 mg
≥ 80 kg do ≤ 160 kg	320 mg

Otroci, stari manj kot 6 let

Razpoložljivi podatki so navedeni v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar varnost in učinkovitost zdravila Diovan pri otrocih, ki so stari od 1 leta do 6 let, nista dokazani.

Uporaba pri pediatričnih bolnikih, ki so stari od 6 do 18 let in imajo okvaro ledvic

Pri pediatričnih bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min in pri pediatričnih bolnikih, ki se zdravijo z dializo, uporabe valsartana niso proučevali, zato pri teh bolnikih ni priporočena. Pri pediatričnih bolnikih z očistkom kreatinina > 30 ml/min odmerkov ni treba prilagajati. Natančno je treba spremljati delovanje ledvic in vrednosti kalija v serumu (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Uporaba pri pediatričnih bolnikih, ki so stari od 6 do 18 let in imajo okvaro jeter

Kot pri odraslih je zdravilo Diovan kontraindicirano pri pediatričnih bolnikih s hudo okvaro jeter, z biliarno cirozo in pri bolnikih s holestazo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Obseg kliničnih izkušenj z

uporabo zdravila Diovan pri pediatričnih bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je omejen. Pri teh bolnikih odmerki valsartana ne sme presegati 80 mg.

Srčno popuščanje in nedavni miokardni infarkt pri pediatričnih bolnikih

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Diovan ni priporočljiva za zdravljenje srčnega popuščanja ali nedavnega miokardnega infarkta pri otrocih in mladostnikih, ki so mlajši od 18 let.

Način uporabe

Zdravilo Diovan je mogoče jemati neodvisno od obrokov, treba pa ga je zaužiti z vodo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
- Huda okvara jeter, biliarna ciroza in holestaza.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hiperkaliemija

Sočasna uporaba kalijevih nadomestkov, diuretikov, ki varčujejo kalij, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povzročijo zvečanje koncentracije kalija (heparin, itd.), ni priporočena. Potrebno je ustrezno spremljanje koncentracije kalija.

Moteno delovanje ledvic

Trenutno ni izkušenj z varno uporabo pri bolnikih z očistkom kreatinina < 10 ml/min in pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, zato je treba valsartan pri teh bolnikih uporabljati previdno. Pri odraslih bolnikih z očistkom kreatinina > 10 ml/min odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je treba zdravilo Diovan uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo

Pri bolnikih s hudim pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo, ki prejemajo velike odmerke diuretikov, lahko v redkih primerih po začetku zdravljenja z zdravilom Diovan pride do simptomatske hipotenzije. Pomanjkanje natrija in hipovolemijo je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Diovan odpraviti, na primer z zmanjšanjem odmerka diuretika.

Stenoza ledvične arterije

Varnosti uporabe zdravila Diovan pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije solitarne ledvice niso ugotavljali.

Kratkotrajna uporaba zdravila Diovan pri dvanajstih bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije in renovaskularno hipertenzijo ni povzročila pomembnih sprememb ledvične hemodinamike, koncentracije kreatinina v serumu ali dušika sečnine v krvi (*blood urea nitrogen* - BUN). Vendar pa lahko druga zdravila, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem, povečajo vrednosti dušika sečnine v krvi in kreatinina v serumu pri bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije, zato je med zdravljenjem bolnikov z valsartanom priporočeno spremljanje ledvične funkcije.

Presaditev ledvic

Trenutno ni izkušenj o varni uporabi zdravila Diovan pri bolnikih, ki so jim nedavno presadili ledvico.

Primarni hiperaldosteronizem

Bolnikov s primarnim hiperaldosteronizmom se ne sme zdraviti z zdravilom Diovan, saj njihov renin-angiotenzinski sistem ni aktiviran.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kot pri uporabi drugih vazodilatatorjev je potrebna posebna pozornost pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali s hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo (*hypertrophic obstructive cardiomyopathy* - HOCM).

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Nedavni miokardni infarkt

Uporaba kombinacije kaptoprila in valsartana ni pokazala dodatnih kliničnih koristi, povečalo pa se je tveganje za neželene učinke v primerjavi z uporabo posameznih zdravil (glejte poglavji 4.2 in 5.1). Zato uporaba kombinacije valsartana z zaviralcem ACE ni priporočena. Pri uvajanju zdravljenja pri bolnikih po miokardnem infarktu je potrebna previdnost. Pregled bolnikov po miokardnem infarktu mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije (glejte poglavje 4.2). Uporaba zdravila Diovan pri bolnikih po miokardnem infarktu pogosto povzroči določeno znižanje krvnega tlaka, vendar zaradi vztrajne simptomatske hipotenzije običajno ni potrebno prekiniti zdravljenja, če bolnik uporablja zdravilo v skladu z navodili za odmerjanje (glejte poglavje 4.2).

Srčno popuščanje

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem uporaba trojne kombinacije zaviralca ACE, antagonista adrenergičnih receptorjev beta in zdravila Diovan ni pokazala kliničnih koristi (glejte poglavje 5.1). Kaže, da ta kombinacija povečuje tveganje za neželene učinke, zato ni priporočena. Pri uvajanju zdravljenja bolnikom s srčnim popuščanjem je potrebna previdnost. Pregled bolnikov s srčnim popuščanjem mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije (glejte poglavje 4.2). Uporaba zdravila Diovan pri bolnikih s srčnim popuščanjem pogosto povzroči določeno znižanje krvnega tlaka, vendar zaradi vztrajne simptomatske hipotenzije običajno ni potrebno prekiniti zdravljenja, če bolnik uporablja zdravilo v skladu z navodili za odmerjanje (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti renin-angiotenzinskega sistema, (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem), je bilo zdravljenje z zaviralcem angiotenzinske konvertaze povezano z oligurijo in/ali s progresivno azotemijo, v redkih primerih tudi z akutno odpovedjo ledvic in/ali s smrtjo. Ker je valsartan antagonist angiotenzina II, ni mogoče izključiti, da je uporaba zdravila Diovan lahko povezana z okvaro delovanja ledvic.

Nedavni miokardni infarkt

Uporaba kombinacije kaptoprila in valsartana ni pokazala dodatnih kliničnih koristi, povečalo pa se je tveganje za neželene učinke v primerjavi z uporabo posameznih zdravil (glejte poglavji 4.2 in 5.1). Zato uporaba kombinacije valsartana z zaviralcem ACE ni priporočena. Pri uvajanju zdravljenja pri bolnikih po miokardnem infarktu je potrebna previdnost. Pregled bolnikov po miokardnem infarktu mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije (glejte poglavje 4.2). Uporaba zdravila Diovan pri bolnikih po miokardnem infarktu pogosto povzroči določeno znižanje krvnega tlaka, vendar zaradi vztrajne simptomatske hipotenzije običajno ni potrebno prekiniti zdravljenja, če bolnik uporablja zdravilo v skladu z navodili za odmerjanje (glejte poglavje 4.2).

Srčno popuščanje

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem uporaba trojne kombinacije zaviralca ACE, antagonista adrenergičnih receptorjev beta in zdravila Diovan ni pokazala kliničnih koristi (glejte poglavje 5.1). Kaže, da ta kombinacija povečuje tveganje za neželene učinke, zato ni priporočena. Pri uvajanju zdravljenja bolnikom s srčnim popuščanjem je potrebna previdnost. Pregled bolnikov s srčnim popuščanjem mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije (glejte poglavje 4.2).

Uporaba zdravila Diovan pri bolnikih s srčnim popuščanjem pogosto povzroči določeno znižanje krvnega tlaka, vendar zaradi vztrajne simptomatske hipotenzije običajno ni potrebno prekiniti zdravljenja, če bolnik uporablja zdravilo v skladu z navodili za odmerjanje (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti renin-angiotenzinskega sistema, (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem), je bilo zdravljenje z zaviralcem angiotenzinske konvertaze povezano z oligurijo in/ali s progresivno azotemijo, v redkih primerih tudi z akutno odpovedjo ledvic in/ali s smrtjo. Ker je valsartan antagonist angiotenzina II, ni mogoče izključiti, da je uporaba zdravila Diovan lahko povezana z okvaro delovanja ledvic.

Nedavni miokardni infarkt

Uporaba kombinacije kaptoprila in valsartana ni pokazala dodatnih kliničnih koristi, povečalo pa se je tveganje za neželene učinke v primerjavi z uporabo posameznih zdravil (glejte poglavji 4.2 in 5.1). Zato uporaba kombinacije valsartana z zaviralcem ACE ni priporočena.

Pri uvajanju zdravljenja pri bolnikih po miokardnem infarktu je potrebna previdnost. Pregled bolnikov po miokardnem infarktu mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije (glejte poglavje 4.2).

Uporaba zdravila Diovan pri bolnikih po miokardnem infarktu pogosto povzroči določeno znižanje krvnega tlaka, vendar zaradi vztrajne simptomatske hipotenzije običajno ni potrebno prekiniti zdravljenja, če bolnik uporablja zdravilo v skladu z navodili za odmerjanje (glejte poglavje 4.2).

Srčno popuščanje

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem uporaba trojne kombinacije zaviralca ACE, antagonista adrenergičnih receptorjev beta in zdravila Diovan ni pokazala kliničnih koristi (glejte poglavje 5.1). Kaže, da ta kombinacija povečuje tveganje za neželene učinke, zato ni priporočena.

Pri uvajanju zdravljenja bolnikom s srčnim popuščanjem je potrebna previdnost. Pregled bolnikov s srčnim popuščanjem mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije (glejte poglavje 4.2).

Uporaba zdravila Diovan pri bolnikih s srčnim popuščanjem pogosto povzroči določeno znižanje krvnega tlaka, vendar zaradi vztrajne simptomatske hipotenzije običajno ni potrebno prekiniti zdravljenja, če bolnik uporablja zdravilo v skladu z navodili za odmerjanje (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti renin-angiotenzinskega sistema, (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem), je bilo zdravljenje z zaviralcem angiotenzinske konvertaze povezano z oligurijo in/ali s progresivno azotemijo, v redkih primerih tudi z akutno odpovedjo ledvic in/ali s smrtjo. Ker je valsartan antagonist angiotenzina II, ni mogoče izključiti, da je uporaba zdravila Diovan lahko povezana z okvaro delovanja ledvic.

Druge bolezni, pri katerih je stimuliran renin-angiotenzinski sistem

Pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti renin-angiotenzinskega sistema, (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem), je bilo zdravljenje z zaviralcem angiotenzinske konvertaze povezano z oligurijo in/ali s progresivno azotemijo, v redkih primerih tudi z akutno odpovedjo ledvic in/ali s smrtjo. Ker je valsartan antagonist angiotenzina II, ni mogoče izključiti, da je uporaba zdravila Diovan lahko sorodna z okvaro delovanja ledvic.

Pediatrična populacija

Moteno delovanje ledvic

Uporabe valsartana pri pediatričnih bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min in pri pediatričnih bolnikih, ki se zdravijo z dializo, niso proučevali, zato pri teh bolnikih ni priporočena. Pri pediatričnih bolnikih z očistkom kreatinina > 30 ml/min odmerkov ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Med zdravljenjem z valsartanom je treba natančno spremljati delovanje ledvic in vrednosti kalija v serumu. To je zlasti pomembno, če ima bolnik, ki prejema valsartan, še druge težave, ki lahko ovirajo delovanje ledvic (če ima zvišano telesno temperaturo ali je dehidriran).

Moteno delovanje jeter

Kot pri odraslih je zdravilo Diovan kontraindicirano pri pediatričnih bolnikih s hudo okvaro jeter, z biliarno cirozo in pri bolnikih s holestazo (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Obseg kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Diovan pri pediatričnih bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je omejen. Pri teh bolnikih odmerki valsartana ne sme presegati 80 mg.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba ni priporočena

Litij

Pri sočasni uporabi z zaviralci ACE so poročali o reverzibilnem zvišanju koncentracije litija v serumu in o toksičnosti. Zaradi pomanjkanja izkušenj o sočasni uporabi valsartana in litija ta kombinacija ni priporočena. Če se izkaže, da je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je priporočeno skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijeve nadomestki, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in druge snovi, ki lahko zvišajo koncentracijo kalija

Če je ocenjeno, da je zdravilo, ki vpliva na koncentracijo kalija, potrebno uporabiti v kombinaciji z valsartanom, je priporočeno spremljanje koncentracije kalija v plazmi.

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, z acetilsalicilno kislino >3 g/dan in z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs)

Pri sočasni uporabi antagonistov angiotenzina II z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko pride do zmanjšanja antihipertenzivnega učinka. Poleg tega lahko sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in nesteroidnih protivnetnih zdravil povzroči povečano tveganje za poslabšanje delovanja ledvic in zvišanje koncentracije kalija v serumu. Zato sta na začetku zdravljenja priporočena spremljanje ledvične funkcije in zadosten vnos tekočin.

Drugo

Pri študijah medsebojnega delovanja zdravil z valsartanom niso opazili klinično pomembnih interakcij z valsartanom ali katero koli od naslednjih učinkovin: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipin in glibenklamid.

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih s hipertenzijo, pri katerih so pogosto prisotne tudi bolezenske spremembe ledvic, je priporočena previdnost pri sočasni uporabi valsartana in drugih učinkovin, ki zavirajo delovanje sistema renin-angiotenzin-aldosteron, kar lahko zviša koncentracijo kalija v serumu. Natančno je treba spremljati delovanje ledvic in vrednosti kalija v serumu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II iz kontroliranih epidemioloških študij, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje. Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij,

zaznala zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte tudi poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje je priporočen ultrazvočni pregled delovanja ledvic in lobanje.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II je treba skrbno opazovati glede hipotenzije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ni podatkov o uporabi valsartana med dojenjem, zato uporaba zdravila Diovan med dojenjem ni priporočena. Boljša izbira so alternativna zdravila z uveljavljenim boljšim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem, še zlasti pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

Plodnost

Valsartan v peroralnih odmerkih do 200 mg/kg/dan ni neugodno vplival na sposobnost razmnoževanja podganjih samic in samcev. Navedeni odmerek 6-krat presega najvišji priporočeni odmerek na osnovi enote mg/m² pri ljudeh (izračun temelji na predpostavki, da 60-kilogramski bolnik zaužije 320 mg valsartana na dan).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Pri vožnji ali upravljanju s stroji je treba upoštevati, da se lahko občasno pojavi omotičnost ali občutek utrujenosti.

4.8 Neželeni učinki

V kontroliranih kliničnih študijah pri odraslih bolnikih s hipertenzijo je bila pogostnost vseh neželenih učinkov primerljiva s tisto pri placebo in v skladu s farmakologijo valsartana. Pogostnost neželenih učinkov ni videti sorodna z velikostjo odmerka ali s trajanjem zdravljenja, pa tudi ne s spolom, starostjo ali raso.

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah, na podlagi izkušenj po začetku trženja zdravila in laboratorijskih izvidov, so po organskih sistemih naštetih v spodnji preglednici.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po pogostnosti, najbolj pogosti najprej, in sicer po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), vključno s posamičnimi poročili. Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Za vse neželene učinke, o katerih so poročali na podlagi izkušenj po začetku trženja zdravila in laboratorijskih izvidov, pogostnosti ni mogoče ugotoviti, zato je njihova pogostnost navedena kot "neznana".

- Hipertenzija

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
neznana	znižana koncentracija hemoglobina, zmanjšanje hematokrita, nevtropenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
neznana	preobčutljivost, vključno s serumsko boleznijo
Presnovne in prehranske motnje	
neznana	zvišana koncentracija kalija v serumu
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
občasni	vertoglavica
Žilne bolezni	
neznana	vaskulitis

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni	kašelj
Bolezni prebavil	
Občasni	bolečine v trebuhu
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
neznana	zvišane vrednosti jetrnih testov vključno z zvišano koncentracijo bilirubina v serumu
Bolezni kože in podkožja	
neznana	angioedem, izpuščaj, srbenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Neznana	mialgija
Bolezni sečil	
neznana	odpoved ali okvara ledvic, zvišana koncentracija kreatinina v serumu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
občasni	utrujenost

Pediatrična populacija

Hipertenzija

Antihipertenzivno delovanje valsartana so ocenjevali v dveh randomiziranih, dvojno slepih kliničnih študijah s 561 pediatričnimi bolniki v starosti od 6 do 18 let. Razen posameznih prebavnih motenj (kot so bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje) in omotičnosti, med varnostnimi lastnostmi zdravila pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 18 let, in že opisanimi varnostnimi lastnostmi pri odraslih, niso ugotovili bistvenih razlik glede vrste, pogostnosti ali izraženosti neželenih učinkov.

Pri ocenjevanju nevrokognitivnih sposobnosti in razvoja pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 16 let, po zdravljenju z zdravilom Diovan v obdobju do 1 leta niso opazili nobenega neugodnega vpliva, ki bi bil v celoti klinično pomemben.

V dvojno slepi randomizirani študiji z 90 otroci, ki so bili stari od 1 leta do 6 let, in v enoletnem odprtem podaljšanju te študije so zabeležili dva primera smrti in posamezne primere izrazitega zvišanja koncentracije jetrnih aminotransferaz. Do tega je prišlo v populaciji otrok, ki so imeli sočasno še druge pomembne bolezni. Vzročne povezanosti z zdravilom Diovan niso ugotovili. V drugi študiji, v kateri so randomizirali 75 otrok, starih od 1 leta do 6 let, pri zdravljenju z valsartanom ni prišlo do bistvenega zvišanja koncentracije jetrnih aminotransferaz ali do smrti.

Pri otrocih in mladostnikih, ki so bili stari od 6 do 18 let in so že imeli kronično bolezen ledvic, so pogosteje opazili hiperkaliemijo.

Varnostni profil iz kontroliranih kliničnih študij pri odraslih bolnikih po miokardnem infarktu in/ali s srčnim popuščanjem se razlikuje od splošnega profila varnosti pri hipertenzivnih bolnikih. To je morda povezano z osnovno boleznijo bolnikov. Neželeni učinki, ki so se pojavljali pri odraslih bolnikih po miokardnem infarktu in/ali pri bolnikih s srčnim popuščanjem, so navedeni spodaj:

- Stanje po miokardnem infarktu in/ali srčno popuščanje (proučevano samo pri odraslih bolnikih)

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
neznana	trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
neznana	preobčutljivost vključno s serumsko boleznijo
Presnovne in prehranske motnje	
občasni	hiperkaliemija
neznana	zvišana koncentracija kalija v serumu
Bolezni živčevja	
pogosti	omotičnost, ortostatska omotičnost
občasni	sinkopa, glavobol
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
občasni	vertoglavica
Srčne bolezni	
občasni	odpoved srca
Žilne bolezni	
pogosti	hipotenzija, ortostatska hipotenzija
neznana	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni	kašelj
Bolezni prebavil	
občasni	navzea, diareja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
neznana	zvišane vrednosti jetrnih testov
Bolezni kože in podkožja	
občasni	angioedem
neznana	izpuščaj, pruritus
Bolezni mišično-skeletnega sistema	
neznana	mialgija
Bolezni sečil	
pogosti	odpoved in okvara ledvic
občasni	akutna ledvična odpoved, zvišana raven kreatinina v serumu
neznana	zvečanje dušik sečnine v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
občasni	astenija, utrujenost

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Preveliko odmerjanje zdravila Diovan lahko povzroči izrazito hipotenzijo, ki lahko vodi v motnje zavesti, cirkulacijski kolaps in/ali šok.

Zdravljenje

Ukrepi zdravljenja so odvisni od časa zaužitja in vrste ter izraženosti simptomov; pri tem je najbolj pomembno stabilizirati stanje krvnega obtoka.

Če pride do hipotenzije, je treba bolnika položiti vznak in ustrezno popraviti volumen krvi.

Ni verjetno, da bi se valsartan lahko izločil s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: C09CA03

Valsartan je peroralno aktiven, močan in specifičen antagonist receptorjev angiotenzina II. Deluje selektivno na receptorje podvrste AT₁, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II. Po zaviranju receptorja AT₁ z valsartanom lahko zvišana koncentracija angiotenzina II v plazmi stimulira nezavrtre receptorje podvrste AT₂, ki, kot kaže, izravnava učinek receptorjev AT₁. Valsartan nima delnega agonističnega učinka na receptorje AT₁ in ima veliko (približno 20.000-kratno) večjo afiniteto za receptorje AT₁ kot za receptorje AT₂. Ni znano, da bi valsartan vezal ali zaviral druge receptorje hormonov ali ionske kanalčke, ki so pomembni za kardiovaskularno regulacijo.

Valsartan ne zavira angiotenzinske konvertaze ACE (znane tudi kot kininaza II), ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II in razkrajja bradikinin. Ker antagonisti angiotenzina II ne delujejo na ACE in ker ne stopnjujejo delovanja bradikinitina ali snovi P, ni verjetno, da bi bili povezani s kašljanjem. V kliničnih preskušanjih, v katerih so valsartan primerjali z zaviralcem ACE, je bila pogostnost suhega kašlja pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, statistično značilno manjša kot pri tistih, ki so prejeli zaviralec ACE (2,6 % v primerjavi s 7,9 %, $p < 0,05$). V kliničnem preskušanju pri bolnikih, ki so imeli v anamnezi suh kašelj v času zdravljenja z zaviralcem ACE, je do kašlja prišlo pri 19,5 % preiskovancev, ki so dobivali valsartan, pri 19,0 % tistih, ki so prejeli tiazidni diuretik, in pri 68,5 % preiskovancev, ki so dobivali zaviralec ACE ($p < 0,05$).

Nedavni miokardni infarkt

VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) je bilo randomizirano, kontrolirano, multinacionalno, dvojno slepo preskušanje, v katerem je sodelovalo 14.703 bolnikov z akutnim miokardnim infarkt, ki so imeli znake, simptome ali radiološke dokaze kongestivnega srčnega popuščanja in/ali znake sistolične disfunkcije levega prekata (kar se kaže kot iztisna frakcija ≤ 40 % pri radionuklidni ventrikulografiji ali ≤ 35 % pri ehokardiografiji ali kontrastni angiografiji prekata). Po nastopu simptomov miokardnega infarkta so bili bolniki v roku 12 ur do 10 dni randomizirani v skupino z valsartanom, s kaptoprilom ali s kombinacijo obeh. Zdravljenje je trajalo povprečno dve leti. Primarni cilj opazovanja je bil čas do smrti (umrljivost iz vseh vzrokov).

Valsartan je bil pri zmanjševanju umrljivosti iz vseh vzrokov po miokardnem infarktu enako učinkovit kot kaptopril. Umrljivost iz vseh vzrokov je bila podobna v skupini z valsartanom (19,9 %), s kaptoprilom (19,5 %) in v skupini s kombinacijo valsartana in kaptoprila (19,3 %). Kombinacija valsartana s kaptoprilom ni prinesla dodatnih koristi v primerjavi z uporabo le kaptoprila. Med valsartanom in kaptoprilom ni bilo razlik glede umrljivosti iz vseh vzrokov po starosti, spolu, rasi, predhodnem zdravljenju in osnovni bolezni. Valsartan je bil učinkovit tudi pri podaljšanju časa do kardiovaskularne smrti in zmanjševanju kardiovaskularne umrljivosti, hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, ponovitev miokardnega infarkta, zastoja srca z uspešnim oživljanjem in možganske kapi, ki ni smrtna (sekundarni sestavljen cilj opazovanja).

Varnostne lastnosti valsartana so se ujemale s kliničnim potekom pri bolnikih, ki so jih zdravili v okviru zdravljenja po miokardnem infarktu. Glede delovanja ledvic so opazili podvojitev koncentracije kreatinina v serumu pri 4,2 % bolnikov, ki so se zdravili z valsartanom, pri 4,8 % bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo valsartana in kaptoprila, in pri 3,4 % bolnikov, ki so se zdravili s kaptoprilom. Do prekinitve zdravljenja zaradi različnih vrst ledvične disfunkcije je prišlo pri 1,1 % bolnikov, ki so se zdravili z valsartanom, pri 1,3 % bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo valsartana in kaptoprila, in pri 0,8 % bolnikov, ki so se zdravili s kaptoprilom. Pregled bolnikov po miokardnem infarktu mora vključevati oceno ledvične funkcije.

Pri sočasni uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta v kombinaciji z valsartanom in kaptoprilom, skupaj samo z valsartanom ali skupaj samo s kaptoprilom ni bilo razlik v umrljivosti iz vseh vzrokov ter v kardiovaskularni umrljivosti in obolevnosti. Ne glede na vrsto zdravljenja je bila umrljivost manjša v skupini bolnikov, ki so se zdravili z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta,

kar kaže, da so se znane koristi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta v tej skupini bolnikov v tem preskušanju ohranile.

Srčno popuščanje

Val-HeFT je bilo randomizirano, kontrolirano, multinacionalno klinično preskušanje valsartana v primerjavi s placebom glede obolevnosti in umrljivosti pri 5.010 bolnikih s srčnim popuščanjem razreda NYHA II (62 %), III (36 %) in IV (2 %), ki so prejeli običajno zdravljenje in so imeli iztisni delež levega prekata < 40 % in notranji diastolični premer levega prekata (*left ventricular internal diastolic diameter* - LVIDD) > 2,9 cm/m². Osnovno zdravljenje je vključevalo zaviralce ACE (93 %), diuretike (86 %), digoksin (67 %) in antagoniste adrenergičnih receptorjev beta (36 %). Bolnike so v povprečju spremljali skoraj dve leti. Povprečni odmerek zdravila Diovan na dan v študiji Val-HeFT je bil 254 mg. Študija je imela dva primarna cilja opazovanja: umrljivost iz vseh vzrokov (čas do smrti) in cilj opazovanja, sestavljen iz umrljivosti in obolevnosti zaradi srčnega popuščanja (čas do prvega bolezenskega dogodka), ki je bil opredeljen kot smrt, nenadna smrt z oživljanjem, hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja ali dajanje intravenskih inotropnih zdravil ali vazodilatatorjev štiri ure ali več brez hospitalizacije.

Umrljivost iz vseh vzrokov je bila podobna ($p = \text{NS}$) v skupini z valsartanom (19,7 %) in s placebom (19,4 %). Primarna korist je bilo 27,5 % (95 % IZ: 17 do 37 %) manjše tveganje glede časa do prve hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja (13,9 % v primerjavi z 18,5 %). Opazili so rezultate v korist placeba (sestavljena umrljivost in obolevnost je bila 21,9 % pri placebu v primerjavi s 25,4 % v skupini z valsartanom) pri bolnikih, ki so prejeli trojno kombinacijo zaviralca ACE, antagonista adrenergičnih receptorjev beta in valsartana.

Koristi v zvezi z obolevnostjo so bile največje v podskupini bolnikov, ki niso prejeli zaviralca ACE ($n = 366$). V tej podskupini je bila umrljivost iz vseh vzrokov z valsartanom statistično značilno manjša za 33 % v primerjavi s placebom (95 % IZ: -6 % do 58 %) (17,3 % pri valsartanu v primerjavi s 27,1 % pri placebu), tveganje glede sestavljene umrljivosti in obolevnosti pa je bilo statistično značilno manjše za 44 % (24,9 % pri valsartanu v primerjavi z 42,5 % pri placebu).

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralec ACE brez antagonista adrenergičnih receptorjev beta, je bila umrljivost iz vseh vzrokov podobna ($p = \text{NS}$) v skupini z valsartanom (21,8 %) in s placebom (22,5 %). Tveganje glede sestavljene umrljivosti in obolevnosti je bilo z valsartanom značilno manjše za 18,3 % (95 % IZ: 8% do 28%) v primerjavi s placebom (31,0% v primerjavi z 36,3%).

V celotni populaciji študije Val-HeFT se je pri bolnikih, zdravljenih z valsartanom, pokazalo značilno izboljšanje po razvrstitvi NYHA in v znakih ter simptomih srčnega popuščanja, vključno z dispnejo, utrujenostjo, edemom in s piskanjem pri dihanju v primerjavi s placebom. Bolniki z valsartanom so imeli ob zaključku študije boljšo kakovost življenja v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, kot je pokazala sprememba rezultata Minnesotske lestvice kakovosti življenja za bolnike s srčnim popuščanjem od izhodišča do konca študije (Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life). Iztisni delež se je ob zaključku študije pri bolnikih, zdravljenih z valsartanom, zvečal, LVIDD pa zmanjšal glede na izhodišče, oba statistično značilno v primerjavi s placebom.

Hipertenzija

Pri bolnikih s hipertenzijo zdravilo Diovan zniža krvni tlak, ne da bi vplivalo na srčno frekvenco.

Pri večini bolnikov pride do antihipertenzivnega učinka v 2 urah po vnosu posamičnega peroralnega odmerka, do največjega znižanja krvnega tlaka pa pride v 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja 24 ur po odmerjanju. Po večkratnem odmerjanju pride do znatnega znižanja krvnega tlaka v 2 tednih, v 4 tednih pa do največjega učinka, ki se med dolgotrajnim zdravljenjem ohranja. V kombinaciji s hidroklorotiazidom je mogoče doseči pomembno dodatno znižanje krvnega tlaka.

Po nenadni prekinitvi jemanja zdravila Diovan ni prišlo do povratne hipertenzije ali drugih neželenih kliničnih dogodkov.

Pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z mikroalbuminurijo se je pokazalo, da valsartan zmanjša izločanje albumina v urinu. V študiji MARVAL (Zmanjšanje mikroalbuminurije z valsartanom - *Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) so ocenili zmanjšanje izločanja albumina z urinom (*urinary albumin excretion* - UAE) z valsartanom (v odmerku 80-160 mg/enkrat na dan) v primerjavi z amlodipinom (v odmerku 5-10 mg/enkrat na dan), pri 332 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (povprečna starost: 58 let; 265 moških) z mikroalbuminurijo (v skupini z valsartanom: 58 µg/min; v skupini z amlodipinom: 55,4 µg/min), z normalnim ali zvišanim krvnim tlakom in z

ohranjenim delovanjem ledvic (koncentracija kreatinina v krvi $< 120 \mu\text{mol/l}$). Po 24 tednih se je izločanje albumina z urinom zmanjšalo ($p < 0,001$) za 42 % ($-24,2 \mu\text{g/min}$; 95 % IZ: $-40,4$ do $-19,1$) z valsartanom in približno za 3 % ($-1,7 \mu\text{g/min}$; 95 % IZ: $-5,6$ do $14,9$) z amlodipinom kljub podobnemu obsegu zmanjšanja krvnega tlaka pri obeh skupinah.

V študiji zmanjševanja proteinurije z zdravilom Diovan (*Diovan Reduction of Proteinuria - DROP*) so naprej preučevali učinkovitost valsartana pri zmanjšanju izločanja albumina z urinom pri 391 hipertenzivnih bolnikih (s krvnim tlakom 150/88 mmHg), s sladkorno boleznijo tipa 2, z albuminurijo (v povprečju $102 \mu\text{g/min}$; v obsegu $20-700 \mu\text{g/min}$) in z ohranjenim delovanjem ledvic (s povprečno koncentracijo kreatinina v serumu $80 \mu\text{mol/l}$). Bolniki so bili randomizirani v eno od 3 skupin z odmerki valsartana 160, 320 ali 640 mg enkrat na dan, ki so jih prejeli 30 tednov. Namen študije je bil določiti optimalni odmerek valsartana za zmanjšanje izločanja albumina z urinom pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Po 30 tednih je bila z valsartanom 160 mg sprememba izločanja albumina z urinom v odstotkih značilno manjša za 36 % od izhodiščne vrednosti (95 % IZ: 22 do 47 %), z valsartanom 320 mg pa za 44 % (95 % IZ: 31 do 54 %). Zaključili so, da je 160-320 mg valsartana doseže klinično pomembno zmanjšanje izločanja albumina z urinom pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Nedavni miokardni infarkt

VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) je bilo randomizirano, kontrolirano, multinacionalno, dvojno slepo preskušanje, v katerem je sodelovalo 14.703 bolnikov z akutnim miokardnim infarktom, ki so imeli znake, simptome ali radiološke dokaze kongestivnega srčnega popuščanja in/ali znake sistolične disfunkcije levega prekata (kar se kaže kot iztisna frakcija ≤ 40 % pri radionuklidni ventrikulografiji ali ≤ 35 % pri ehokardiografiji ali kontrastni angiografiji prekata). Po nastopu simptomov miokardnega infarkta so bili bolniki v roku 12 ur do 10 dni randomizirani v skupino z valsartanom, s kaptoprilom ali s kombinacijo obeh. Zdravljenje je trajalo povprečno dve leti. Primarni cilj opazovanja je bil čas do smrti (umrljivost iz vseh vzrokov).

Valsartan je bil pri zmanjševanju umrljivosti iz vseh vzrokov po miokardnem infarktu enako učinkovit kot kaptopril. Umrljivost iz vseh vzrokov je bila podobna v skupini z valsartanom (19,9 %), s kaptoprilom (19,5 %) in v skupini s kombinacijo valsartana in kaptoprila (19,3 %). Kombinacija valsartana s kaptoprilom ni prinesla dodatnih koristi v primerjavi z uporabo samo kaptoprila. Med valsartanom in kaptoprilom ni bilo razlik glede umrljivosti iz vseh vzrokov po starosti, spolu, rasi, predhodnem zdravljenju in osnovni bolezni. Valsartan je bil učinkovit tudi pri podaljšanju časa do kardiovaskularne smrti in zmanjševanju kardiovaskularne umrljivosti, hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, ponovitev miokardnega infarkta, zastoja srca z uspešnim oživljanjem in možganske kapi, ki ni smrtna (sekundarni sestavljen cilj opazovanja).

Varnostne lastnosti valsartana so se ujemale s kliničnim potekom pri bolnikih, ki so jih zdravili v okviru zdravljenja po miokardnem infarktu. Glede delovanja ledvic so opazili podvojitev koncentracije kreatinina v serumu pri 4,2 % bolnikov, ki so se zdravili z valsartanom, pri 4,8 % bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo valsartana in kaptoprila, in pri 3,4 % bolnikov, ki so se zdravili s kaptoprilom. Do prekinitve zdravljenja zaradi različnih vrst ledvične disfunkcije je prišlo pri 1,1 % bolnikov, ki so se zdravili z valsartanom, pri 1,3 % bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo valsartana in kaptoprila, in pri 0,8 % bolnikov, ki so se zdravili s kaptoprilom. Pregled bolnikov po miokardnem infarktu mora vključevati oceno ledvične funkcije.

Pri sočasni uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta v kombinaciji z valsartanom in kaptoprilom, skupaj samo z valsartanom ali skupaj samo s kaptoprilom ni bilo razlik v umrljivosti iz vseh vzrokov ter v kardiovaskularni umrljivosti in obolevnosti. Ne glede na vrsto zdravljenja je bila umrljivost manjša v skupini bolnikov, ki so se zdravili z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta, kar kaže, da so se znane koristi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta v tej skupini bolnikov v tem preskušanju ohranile.

Srčno popuščanje

Val-HeFT je bilo randomizirano, kontrolirano, multinacionalno klinično preskušanje valsartana v primerjavi s placebom glede obolevnosti in umrljivosti pri 5.010 bolnikih s srčnim popuščanjem razreda NYHA II (62 %), III (36 %) in IV (2 %), ki so prejeli običajno terapijo in so imeli iztisni delež levega prekata < 40 % in notranji diastolični premer levega prekata (left ventricular internal diastolic diameter - LVIDD) $> 2,9 \text{ cm/m}^2$. Osnovno zdravljenje je vključevalo zaviralce ACE (93 %),

diuretike (86 %), digoksin (67 %) in antagoniste adrenergičnih receptorjev beta (36 %). Bolnike so v povprečju spremljali skoraj dve leti. Povprečni odmerek zdravila Diovan na dan v študiji Val-HeFT je bil 254 mg. Študija je imela dva primarna cilja opazovanja: umrljivost iz vseh vzrokov (čas do smrti) in cilj opazovanja, sestavljen iz umrljivosti in obolevnosti zaradi srčnega popuščanja (čas do prvega bolezenskega dogodka), ki je bil opredeljen kot smrt, nenadna smrt z oživljanjem, hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja ali dajanje intravenskih inotropnih zdravil ali vazodilatatorjev štiri ure ali več brez hospitalizacije.

Umrlijivost iz vseh vzrokov je bila podobna ($p = \text{NS}$) v skupini z valsartanom (19,7 %) in s placebom (19,4 %). Primarna korist je bilo 27,5 % (95 % IZ: 17 do 37 %) manjše tveganje glede časa do prve hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja (13,9 % v primerjavi z 18,5 %). Opazili so rezultate v korist placeba (sestavljena umrljivost in obolevnost je bila 21,9 % pri placebu v primerjavi s 25,4 % v skupini z valsartanom) pri bolnikih, ki so prejeli trojno kombinacijo zaviralca ACE, antagonista adrenergičnih receptorjev beta in valsartana.

Koristi v zvezi z obolevnostjo so bile največje v podskupini bolnikov, ki niso prejeli zaviralca ACE ($n = 366$). V tej podskupini je bila umrljivost iz vseh vzrokov z valsartanom statistično značilno manjša za 33 % v primerjavi s placebom (95 % IZ: -6 % do 58 %) (17,3 % pri valsartanu v primerjavi s 27,1 % pri placebu), tveganje glede sestavljene umrljivosti in obolevnosti pa je bilo statistično značilno manjše za 44 % (24,9 % pri valsartanu v primerjavi z 42,5 % pri placebu).

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralec ACE brez antagonista adrenergičnih receptorjev beta, je bila umrljivost iz vseh vzrokov podobna ($p = \text{NS}$) v skupini z valsartanom (21,8 %) in s placebom (22,5 %). Tveganje glede sestavljene umrljivosti in obolevnosti je bilo z valsartanom značilno manjše za 18,3 % (95 % IZ: 8% do 28%) v primerjavi s placebom (31,0% v primerjavi z 36,3%).

V celotni populaciji študije Val-HeFT se je pri bolnikih, zdravljenih z valsartanom, pokazalo značilno izboljšanje po razvrstitvi NYHA in v znakih ter simptomih srčnega popuščanja, vključno z dispnejo, utrujenostjo, edemom in s piskanjem pri dihanju v primerjavi s placebom. Bolniki z valsartanom so imeli ob zaključku študije boljše kakovost življenja v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, kot je pokazala sprememba rezultata Minnesotske lestvice kakovosti življenja za bolnike s srčnim popuščanjem od izhodišča do konca študije (Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life). Iztisni delež se je ob zaključku študije pri bolnikih, zdravljenih z valsartanom, zvečal, LVIDD pa zmanjšal glede na izhodišče, oba statistično značilno v primerjavi s placebom.

Hipertenzija

Pri bolnikih s hipertenzijo zdravilo Diovan zniža krvni tlak, ne da bi vplivalo na srčno frekvenco. Pri večini bolnikov pride do antihipertenzivnega učinka v 2 urah po vnosu posamičnega peroralnega odmerka, do največjega znižanja krvnega tlaka pa pride v 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja 24 ur po odmerjanju. Po večkratnem odmerjanju pride do znatnega znižanja krvnega tlaka v 2 tednih, v 4 tednih pa do največjega učinka, ki se med dolgotrajnim zdravljenjem ohranja. V kombinaciji s hidroklorotiazidom je mogoče doseči pomembno dodatno znižanje krvnega tlaka.

Po nenadni prekinitvi jemanja zdravila Diovan ni prišlo do povratne hipertenzije ali drugih neželenih kliničnih dogodkov.

Pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z mikroalbuminurijo se je pokazalo, da valsartan zmanjša izločanje albumina v urinu. V študiji MARVAL (Zmanjšanje mikroalbuminurije z valsartanom - Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) so ocenili zmanjšanje izločanja albumina z urinom (urinary albumin excretion - UAE) z valsartanom (v odmerku 80-160 mg/enkrat na dan) v primerjavi z amlodipinom (v odmerku 5-10 mg/enkrat na dan), pri 332 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (povprečna starost: 58 let; 265 moških) z mikroalbuminurijo (v skupini z valsartanom: 58 $\mu\text{g}/\text{min}$; v skupini z amlodipinom: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), z normalnim ali zvišanim krvnim tlakom in z ohranjenim delovanjem ledvic (koncentracija kreatinina v krvi $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$). Po 24 tednih se je izločanje albumina z urinom zmanjšalo ($p < 0,001$) za 42 % (-24,2 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95 % IZ: -40,4 do -19,1) z valsartanom in približno za 3 % (-1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95 % IZ: -5,6 do 14,9) z amlodipinom kljub podobnemu obsegu zmanjšanja krvnega tlaka pri obeh skupinah.

V študiji zmanjševanja proteinurije z zdravilom Diovan (Diovan Reduction of Proteinuria - DROP) so naprej preučevali učinkovitost valsartana pri zmanjšanju izločanja albumina z urinom pri 391 hipertenzivnih bolnikih (s krvnim tlakom 150/88 mmHg), s sladkorno boleznijo tipa 2, z albuminurijo (v povprečju 102 $\mu\text{g}/\text{min}$; v obsegu 20-700 $\mu\text{g}/\text{min}$) in z ohranjenim delovanjem ledvic (s povprečno koncentracijo kreatinina v serumu 80 $\mu\text{mol}/\text{l}$). Bolniki so bili randomizirani v eno od

3 skupin z odmerki valsartana 160, 320 ali 640 mg enkrat na dan, ki so jih prejeli 30 tednov. Namen študije je bil določiti optimalni odmerek valsartana za zmanjšanje izločanja albumina z urinom pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Po 30 tednih je bila z valsartanom 160 mg sprememba izločanja albumina z urinom v odstotkih značilno manjša za 36 % od izhodiščne vrednosti (95 % IZ: 22 do 47 %), z valsartanom 320 mg pa za 44 % (95 % IZ: 31 do 54 %). Zaključili so, da je 160-320 mg valsartana doseže klinično pomembno zmanjšanje izločanja albumina z urinom pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Nedavni miokardni infarkt

VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) je bilo randomizirano, kontrolirano, multinacionalno, dvojno slepo preskušanje, v kateri je sodelovalo 14.703 bolnikov z akutnim miokardnim infarktom, ki so imeli znake, simptome ali radiološke dokaze kongestivnega srčnega popuščanja in/ali znake sistolične disfunkcije levega prekata (kar se kaže kot iztisna frakcija ≤ 40 % pri radionuklidni ventrikulografiji ali ≤ 35 % pri ehokardiografiji ali kontrastni angiografiji prekata). Po nastopu simptomov miokardnega infarkta so bili bolniki v roku 12 ur do 10 dni randomizirani v skupino z valsartanom, s kaptoprilom ali s kombinacijo obeh. Zdravljenje je trajalo povprečno dve leti. Primarni cilj opazovanja je bil čas do smrti (umrljivost iz vseh vzrokov).

Valsartan je bil pri zmanjševanju umrljivosti iz vseh vzrokov po miokardnem infarktu enako učinkovit kot kaptopril. Umrljivost iz vseh vzrokov je bila podobna v skupini z valsartanom (19,9 %), s kaptoprilom (19,5 %) in v skupini s kombinacijo valsartana in kaptoprila (19,3 %). Kombinacija valsartana s kaptoprilom ni prinesla dodatnih koristi v primerjavi z uporabo samo kaptoprila. Med valsartanom in kaptoprilom ni bilo razlik glede umrljivosti iz vseh vzrokov po starosti, spolu, rasi, predhodnem zdravljenju in osnovni bolezni. Valsartan je bil učinkovit tudi pri podaljšanju časa do kardiovaskularne smrti in zmanjševanju kardiovaskularne umrljivosti, hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, ponovitev miokardnega infarkta, zastoja srca z uspešnim ožvljanjem in možganske kapi, ki ni smrtna (sekundarni sestavljen cilj opazovanja).

Varnostne lastnosti valsartana so se ujemale s kliničnim potekom pri bolnikih, ki so jih zdravili v okviru zdravljenja po miokardnem infarktu. Glede delovanja ledvic so opazili podvojitev koncentracije kreatinina v serumu pri 4,2 % bolnikov, ki so se zdravili z valsartanom, pri 4,8 % bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo valsartana in kaptoprila, in pri 3,4 % bolnikov, ki so se zdravili s kaptoprilom. Do prekinitve zdravljenja zaradi različnih vrst ledvične disfunkcije je prišlo pri 1,1 % bolnikov, ki so se zdravili z valsartanom, pri 1,3 % bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo valsartana in kaptoprila, in pri 0,8 % bolnikov, ki so se zdravili s kaptoprilom. Pregled bolnikov po miokardnem infarktu mora vključevati oceno ledvične funkcije.

Pri sočasni uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta v kombinaciji z valsartanom in kaptoprilom, skupaj samo z valsartanom ali skupaj samo s kaptoprilom ni bilo razlik v umrljivosti iz vseh vzrokov ter v kardiovaskularni umrljivosti in obolevnosti. Ne glede na vrsto zdravljenja je bila umrljivost manjša v skupini bolnikov, ki so se zdravili z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta, kar kaže, da so se znane koristi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta v tej skupini bolnikov v tem preskušanju ohranile.

Srčno popuščanje

Val-HeFT je bilo randomizirano, kontrolirano, multinacionalno klinično preskušanje valsartana v primerjavi s placebom glede obolevnosti in umrljivosti pri 5.010 bolnikih s srčnim popuščanjem razreda NYHA II (62 %), III (36 %) in IV (2 %), ki so prejeli običajno terapijo in so imeli iztisni delež levega prekata < 40 % in notranji diastolični premer levega prekata (left ventricular internal diastolic diameter - LVIDD) $> 2,9$ cm/m². Osnovno zdravljenje je vključevalo zaviralce ACE (93 %), diuretike (86 %), digoksin (67 %) in antagoniste adrenergičnih receptorjev beta (36 %). Bolnike so v povprečju spremljali skoraj dve leti. Povprečni odmerek zdravila Diovan na dan v študiji Val-HeFT je bil 254 mg. Študija je imela dva primarna cilja opazovanja: umrljivost iz vseh vzrokov (čas do smrti) in cilj opazovanja, sestavljen iz umrljivosti in obolevnosti zaradi srčnega popuščanja (čas do prvega bolezenskega dogodka), ki je bil opredeljen kot smrt, nenadna smrt z ožvljanjem, hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja ali dajanje intravenskih inotropnih zdravil ali vazodilatorjev štiri ure ali več brez hospitalizacije.

Umrljivost iz vseh vzrokov je bila podobna ($p = NS$) v skupini z valsartanom (19,7 %) in s placebom (19,4 %). Primarna korist je bilo 27,5 % (95 % IZ: 17 do 37 %) manjše tveganje glede časa do prve

hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja (13,9 % v primerjavi z 18,5 %). Opazili so rezultate v korist placeba (sestavljena umrljivost in obolevnost je bila 21,9 % pri placebu v primerjavi s 25,4 % v skupini z valsartanom) pri bolnikih, ki so prejeli trojno kombinacijo zaviralca ACE, antagonist adrenergičnih receptorjev beta in valsartana.

Koristi v zvezi z obolevnostjo so bile največje v podskupini bolnikov, ki niso prejeli zaviralca ACE (n = 366). V tej podskupini je bila umrljivost iz vseh vzrokov z valsartanom statistično značilno manjša za 33 % v primerjavi s placebom (95 % IZ: -6 % do 58 %) (17,3 % pri valsartanu v primerjavi s 27,1 % pri placebu), tveganje glede sestavljene umrljivosti in obolevnosti pa je bilo statistično značilno manjše za 44 % (24,9 % pri valsartanu v primerjavi z 42,5 % pri placebu).

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralec ACE brez antagonist adrenergičnih receptorjev beta, je bila umrljivost iz vseh vzrokov podobna (p = NS) v skupini z valsartanom (21,8 %) in s placebom (22,5 %). Tveganje glede sestavljene umrljivosti in obolevnosti je bilo z valsartanom značilno manjše za 18,3 % (95 % IZ: 8% do 28%) v primerjavi s placebom (31,0% v primerjavi z 36,3%).

V celotni populaciji študije Val-HeFT se je pri bolnikih, zdravljenih z valsartanom, pokazalo značilno izboljšanje po razvrstitvi NYHA in v znakih ter simptomih srčnega popuščanja, vključno z dispnejo, utrujenostjo, edemom in s piskanjem pri dihanju v primerjavi s placebom. Bolniki z valsartanom so imeli ob zaključku študije boljšo kakovost življenja v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, kot je pokazala sprememba rezultata Minnesotske lestvice kakovosti življenja za bolnike s srčnim popuščanjem od izhodišča do konca študije (Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life). Iztisni delež se je ob zaključku študije pri bolnikih, zdravljenih z valsartanom, zvečal, LVIDD pa zmanjšal glede na izhodišče, oba statistično značilno v primerjavi s placebom.

Hipertenzija

Pri bolnikih s hipertenzijo zdravilo Diovan zniža krvni tlak, ne da bi vplivalo na srčno frekvenco.

Pri večini bolnikov pride do antihipertenzivnega učinka v 2 urah po vnosu posamičnega peroralnega odmerka, do največjega znižanja krvnega tlaka pa pride v 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja 24 ur po odmerjanju. Po večkratnem odmerjanju pride do znatnega znižanja krvnega tlaka v 2 tednih, v 4 tednih pa do največjega učinka, ki se med dolgotrajnim zdravljenjem ohranja. V kombinaciji s hidroklorotiazidom je mogoče doseči pomembno dodatno znižanje krvnega tlaka.

Po nenadni prekinitvi jemanja zdravila Diovan ni prišlo do povratne hipertenzije ali drugih neželenih kliničnih dogodkov.

Pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z mikroalbuminurijo se je pokazalo, da valsartan zmanjša izločanje albumina v urinu. V študiji MARVAL (Zmanjšanje mikroalbuminurije z valsartanom - Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) so ocenili zmanjšanje izločanja albumina z urinom (urinary albumin excretion - UAE) z valsartanom (v odmerku 80-160 mg/enkrat na dan) v primerjavi z amlodipinom (v odmerku 5-10 mg/enkrat na dan), pri 332 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (povprečna starost: 58 let; 265 moških) z mikroalbuminurijo (v skupini z valsartanom: 58 µg/min; v skupini z amlodipinom: 55,4 µg/min), z normalnim ali zvišanim krvnim tlakom in z ohranjenim delovanjem ledvic (koncentracija kreatinina v krvi < 120 µmol/l). Po 24 tednih se je izločanje albumina z urinom zmanjšalo (p < 0,001) za 42 % (-24,2 µg/min; 95 % IZ: -40,4 do -19,1) z valsartanom in približno za 3 % (-1,7 µg/min; 95 % IZ: -5,6 do 14,9) z amlodipinom kljub podobnemu obsegu zmanjšanja krvnega tlaka pri obeh skupinah.

V študiji zmanjševanja proteinurije z zdravilom Diovan (Diovan Reduction of Proteinuria - DROP) so naprej preučevali učinkovitost valsartana pri zmanjšanju izločanja albumina z urinom pri 391 hipertenzivnih bolnikih (s krvnim tlakom 150/88 mmHg), s sladkorno boleznijo tipa 2, z albuminurijo (v povprečju 102 µg/min; v obsegu 20-700 µg/min) in z ohranjenim delovanjem ledvic (s povprečno koncentracijo kreatinina v serumu 80 µmol/l). Bolniki so bili randomizirani v eno od 3 skupin z odmerki valsartana 160, 320 ali 640 mg enkrat na dan, ki so jih prejeli 30 tednov. Namen študije je bil določiti optimalni odmerek valsartana za zmanjšanje izločanja albumina z urinom pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Po 30 tednih je bila z valsartanom 160 mg sprememba izločanja albumina z urinom v odstotkih značilno manjša za 36 % od izhodiščne vrednosti (95 % IZ: 22 do 47 %), z valsartanom 320 mg pa za 44 % (95 % IZ: 31 do 54 %). Zaključili so, da je 160-320 mg valsartana doseže klinično pomembno zmanjšanje izločanja albumina z urinom pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Pediatrična populacija

Hipertenzija

Antihipertenzivno delovanje valsartana so ocenjevali v štirih randomiziranih, dvojno slepih kliničnih študijah s 561 pediatričnimi bolniki v starosti od 6 do 18 let in s 165 pediatričnimi bolniki v starosti od 1 leta do 6 let. Med osnovnimi boleznimi, ki bi pri otrocih v teh študijah lahko prispevale k razvoju hipertenzije, so bile najbolj pogoste bolezni sečil in debelost.

Klinične izkušnje pri otrocih, starih 6 let ali več

V klinični študiji, v katero je bilo vključenih 261 hipertenzivnih pediatričnih bolnikov v starosti od 6 do 16 let, so bolniki s telesno maso < 35 kg v obliki tablet prejeli 10, 40 ali 80 mg valsartana na dan (nizke, srednje ali visoke odmerke), bolniki s telesno maso \geq 35 kg pa so v obliki tablet prejeli 20, 80 ali 160 mg valsartana na dan (nizke, srednje ali visoke odmerke). Po dveh tednih je valsartan v odvisnosti od odmerka znižal tako sistolični kot diastolični krvni tlak. V celoti je pri treh ravneh odmerkov valsartana (nizki, srednji in visoki) prišlo do pomembnega znižanja sistoličnega krvnega tlaka za 8, 10 oziroma 12 mmHg od izhodiščnih vrednosti. Bolnike so ponovno randomizirali, tako da so bodisi nadaljevali z istim odmerkom valsartana ali pa so prešli na placebo. Pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje s srednje visokimi in z visokimi odmerki valsartana, je bila najnižja vrednost sistoličnega krvnega tlaka nižja za 4 oziroma 7 mmHg od vrednosti pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so prejeli nizke odmerke valsartana, je bila najnižja vrednost sistoličnega krvnega tlaka podobna vrednosti pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V celoti je bilo od odmerka odvisno antihipertenzivno delovanje valsartana skladno po vseh demografskih podskupinah.

V drugi klinični študiji, v katero je bilo vključenih 300 hipertenzivnih pediatričnih bolnikov v starosti od 6 do 18 let, so bolnike, ki so bili primerni za vključitev, randomizirali tako, da so 12 tednov prejeli tablete z bodisi valsartanom ali enalaprilom. Otroci s telesno maso med \geq 18 in < 35 kg so prejeli valsartan v odmerku 80 mg ali enalapril v odmerku 10 mg; tisti s telesno maso med \geq 35 kg in < 80 kg so prejeli valsartan v odmerku 160 mg ali enalapril v odmerku 20 mg; tisti s telesno maso \geq 80 kg pa so prejeli valsartan v odmerku 320 mg ali enalapril v odmerku 40 mg. Znižanje sistoličnega krvnega tlaka je bilo pri bolnikih, ki so prejeli valsartan (za 15 mmHg) primerljivo s tistim pri bolnikih, ki so prejeli enalapril (za 14 mmHg) (vrednost p za ne-inferiornost <0,0001). S tem so se ujeli tudi rezultati meritev diastoličnega tlaka, ki ga je valsartan znižal za 9,1 mmHg, enalapril pa za 8,5 mmHg.

Klinične izkušnje pri otrocih, mlajših od 6 let

Pri bolnikih v starosti od 1 leta do 6 let so izvedli dve klinični študiji: v eno je bilo vključenih 90 bolnikov, v drugo pa 75. V ti dve študiji niso vključevali otrok, ki bi bili mlajši od 1 leta. V prvi študiji so dokazali učinkovitost valsartana v primerjavi s placebom, niso pa mogli potrditi odvisnosti odziva od odmerka. V drugi študiji se je pokazala povezava med višjimi odmerki in večjim znižanjem krvnega tlaka, vendar trend odvisnosti odziva od odmerka ni dosegel statistične značilnosti, pa tudi razlika zaradi zdravljenja v primerjavi s placebom ni bila statistično značilna. Zaradi navedenih neskladnosti v rezultatih uporaba valsartana ni priporočena za to starostno skupino (glejte poglavje 4.8).

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Diovan za vse skupine pediatrične populacije za srčno popuščanje in za srčno popuščanje po nedavnem miokardnem infarktu. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Po peroralni uporabi samo valsartana doseže ta najvišjo koncentracijo v plazmi v 2–4 urah po zaužitju tablet in v 1-2 urah po zaužitju raztopine. Povprečna absolutna biološka uporabnost je 23 % po zaužitju tablet in 39 % po zaužitju raztopine. Hrana zmanjša izpostavljenost valsartanu (merjeno z

AUC) za okrog 40 % in njegovo najvišjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) za okrog 50 %, vendar pa je od približno 8. ure po odmerjanju koncentracija valsartana v plazmi približno enaka pri skupini preiskovancev, ki so jedli, in pri tistih, ki so vzeli zdravilo na tešče. Tega zmanjšanja AUC pa ne spremlja klinično pomembno zmanjšanje terapevtskega učinka, zato je valsartan mogoče dajati bodisi s hrano ali brez nje.

Porazdelitev:

Volumen porazdelitve valsartana v stanju dinamičnega ravnovesja je po intravenskem vnosu okrog 17 litrov, kar kaže, da se valsartan v tkiva ne porazdeli v veliki meri. Valsartan je močno vezan na beljakovine v serumu (94-97 %), predvsem na albumin v serumu.

Biotransformacija:

Valsartan se biološko ne transformira v veliki meri, saj je le približno 20 % odmerka mogoče presteči v obliki metabolitov. V plazmi so ugotovili majhno koncentracijo hidroksimetabolita (manj kot 10 % AUC valsartana). Metabolit je farmakološko neaktiven.

Izločanje:

Valsartan kaže multieksponentno kinetiko upadanja ($t_{1/2\alpha} < 1$ ura in $t_{1/2\beta}$ približno 9 ur). Valsartan se izloča predvsem z blatom (približno 83 % odmerka) in preko ledvic z urinom (približno 13 % odmerka), večinoma v obliki nespremenjenega zdravila. Po intravenski uporabi je plazemski očistek valsartana približno 2 l/uro, njegov ledvični očistek pa 0,62 l/uro (približno 30 % celotnega očistka). Razpolovni čas valsartana je približno 6 ur.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem:

Povprečni čas do najvišje koncentracije in razpolovni čas izločanja valsartana pri bolnikih s srčnim popuščanjem sta podobna kot pri zdravih prostovoljcih. Vrednosti AUC in C_{max} valsartana se povečujejo linearno in so v mejah kliničnega odmerjanja (40 do 160 mg dvakrat na dan) skoraj sorazmerne večanju odmerka. Povprečni akumulacijski faktor je okrog 1,7. Navidezni očistek valsartana po peroralni aplikaciji je približno 4,5 l/h. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem starost ne vpliva na navidezni očistek.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem:

Povprečni čas do najvišje koncentracije in razpolovni čas izločanja valsartana pri bolnikih s srčnim popuščanjem sta podobna kot pri zdravih prostovoljcih. Vrednosti AUC in C_{max} valsartana se povečujejo linearno in so v mejah kliničnega odmerjanja (40 do 160 mg dvakrat na dan) skoraj sorazmerne večanju odmerka. Povprečni akumulacijski faktor je okrog 1,7. Navidezni očistek valsartana po peroralni aplikaciji je približno 4,5 l/h. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem starost ne vpliva na navidezni očistek.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem:

Povprečni čas do najvišje koncentracije in razpolovni čas izločanja valsartana pri bolnikih s srčnim popuščanjem sta podobna kot pri zdravih prostovoljcih. Vrednosti AUC in C_{max} valsartana se povečujejo linearno in so v mejah kliničnega odmerjanja (40 do 160 mg dvakrat na dan) skoraj sorazmerne večanju odmerka. Povprečni akumulacijski faktor je okrog 1,7. Navidezni očistek valsartana po peroralni aplikaciji je približno 4,5 l/h. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem starost ne vpliva na navidezni očistek.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri nekaterih starejših bolnikih so opazili nekoliko večjo sistemsko izpostavljenost valsartanu v primerjavi z mladimi osebami; vendar se ni pokazalo, da bi imelo to kakšen kliničen pomen.

Okvarjeno delovanje ledvic

V skladu s pričakovanji za spojino, katere ledvični očistek predstavlja samo 30 % celotnega očistka plazme, niso našli nikakršne korelacije med delovanjem ledvic in sistemsko izpostavljenostjo valsartanu. Zato pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagajati (očistek

kreatinina > 10 ml/min). Trenutno ni izkušenj o varni uporabi pri bolnikih z očistkom kreatinina < 10 ml/min in pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, zato je treba pri teh bolnikih valsartan uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Valsartan je v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi, zato ni verjetno, da bi se izločal med dializo.

Jetrna okvara

Okrog 70 % absorbiranega odmerka se izloči z žolčem, večinoma v obliki nespremenjene spojine. Valsartan se biološko ne transformira v veliki meri. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro so v primerjavi z zdravimi osebami opazili podvojitev izpostavljenosti (AUC). Vendar pa korelacije med koncentracijami valsartana v plazmi v primerjavi s stopnjo jetrne disfunkcije niso opazili. Študij z zdravilom Diovan pri bolnikih z hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.4) niso izvedli.

Pediatrična populacija

V študiji s 26 pediatričnimi hipertenzivnimi bolniki (v starosti od 1 leta do 16 let), ki so prejeli en sam odmerek valsartana v obliki suspenzije (povprečno 0,9 do 2 mg/kg, pri čemer je bil najvišji odmerek 80 mg), je bilo izločanje valsartana (v litrih na uro na kilogram) primerljivo pri vseh starostih od 1 leta do 16 let, in podobno izločanju pri odraslih, ki uporabljajo isto obliko zdravila.

Moteno delovanje ledvic

Pri pediatričnih bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min in pri pediatričnih bolnikih, ki se zdravijo z dializo, uporabe valsartana niso proučevali, zato pri teh bolnikih ni priporočena. Pri pediatričnih bolnikih z očistkom kreatinina > 30 ml/min odmerkov ni treba prilagajati. Natančno je treba spremljati delovanje ledvic in vrednosti kalija v serumu (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in karcinogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri podganah so odmerki, toksični za mater, (600 mg/kg/dan) v zadnjih dneh brejosti in med dojenjem povzročili zmanjšano preživetje, nižjo telesno maso, upočasnitev razvoja (nepriprasel uhelj in odprt ušesni kanal) (glejte poglavje 4.6) pri potomstvu. Ti odmerki pri podganah (600 mg/kg/dan) so približno 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m² (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

V nekliničnih študijah varnosti so visoki odmerki valsartana (200 do 600 mg/kg telesne mase) pri podganah povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (ertirotocitov, hemoglobina, hematokrita) in znake spremenjene ledvične hemodinamike (nekoliko zvišana sečnina v plazmi in hiperplazija ledvičnih tubulov ter bazofilija pri samcih). Ti odmerki pri podganah (200 do 600 mg/kg/dan) so približno 6-krat in 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m² (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

Pri marmozetkah so bile pri podobnih odmerkih spremembe podobne, vendar bolj resne, še zlasti v ledvicah, kjer so se pojavile spremembe, podobne nefropatiji, ki so vključevale zvišanje ravni sečnine in kreatinina.

Pri obeh vrstah so opazili tudi hipertrofijo ledvičnih jukstaglomerularnih celic. Vse spremembe so pripisali farmakološkemu učinku valsartana, ki povzroča podaljšano hipotenzijo, še zlasti pri marmozetkah. Kaže, da terapevtski odmerki valsartana pri ljudeh ne vplivajo na hipertrofijo ledvičnih jukstaglomerularnih celic.

Pediatrična populacija

Vsakodnevno peroralno odmerjanje valsartana novorojenim/mladim podganam (od 7. do 70. dne po porodu) v višini samo 1 mg/kg/dan (kar je približno 10-35 % najvišjega priporočenega pediatričnega odmerka 4 mg/kg/dan glede na sistemsko izpostavljenost zdravilu) je povzročilo persistentno neozdravljivo okvaro ledvic. Navedeni učinki so pričakovani prekomerno izraženi farmakološki učinki zaviralcev angiotenzinske konvertaze in antagonistov receptorjev tipa 1 angiotenzina II. Take učinke opažajo v primeru, da podgane prejemajo učinkovino v prvih 13 dneh življenja. To obdobje se ujema s 36 tedni nosečnosti pri ljudeh, kar bi včasih lahko podaljšali tudi do 44. tedna po spočetju pri ljudeh. V študiji valsartana pri mladih živalih so podgane prejemale valsartan tudi do 70. dne in vpliva

na dozorevanje ledvic (v 4. do 6. tednu po rojstvu) ni mogoče izključiti. Pri ljudeh poteka funkcionalno dozorevanje ledvic še celo prvo leto življenja. Iz tega razloga ni mogoče izključiti možnosti, da bi bili navedeni pojavi lahko klinično pomembni pri otrocih, ki so mlajši od 1 leta, hkrati pa zaradi predkliničnih podatkov ni nobenih pomislekov glede varne uporabe zdravila pri otrocih, ki so starejši od 1 leta.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

[Izpolni država članica]

6.2 Inkompatibilnosti

[Izpolni država članica]

6.3 Rok uporabnosti

[Izpolni država članica]

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

[Izpolni država članica]

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

[Izpolni država članica]

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[Izpolni država članica]

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 40 mg filmsko obložene tablete

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 80 mg filmsko obložene tablete

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 160 mg filmsko obložene tablete

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 320 mg filmsko obložene tablete

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

valsartan

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Diovan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Diovan
3. Kako jemati zdravilo Diovan
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Diovan
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO DIOVAN IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Diovan sodi v skupino zdravil, znano pod imenom antagonisti receptorjev angiotenzina II, ki pomagajo uravnati visok krvni tlak. Angiotenzin II je snov v telesu, ki povzroči, da se krvne žile stisnejo, kar povzroči zvišanje krvnega tlaka. Zdravilo Diovan deluje tako, da zavira delovanje angiotenzina II. Zato se krvne žile sprostito in krvni tlak se zniža.

Diovan 40 mg filmsko obložene tablete je mogoče uporabljati pri zdravljenju treh bolezni:

- **Za zdravljenje visokega krvnega tlaka pri otrocih in mladostnikih, ki so stari 6 do 18 let.** Visok krvni tlak povečuje obremenitev srca in arterij. Če ga ne zdravimo, lahko poškoduje krvne žile v možganih, srcu in ledvicah, kar lahko povzroči možgansko kap, srčno popuščanje ali odpoved ledvic. Visok krvni tlak povečuje tveganje za srčni napad. Z znižanjem krvnega tlaka na normalne vrednosti, se zmanjša tveganje za razvoj teh bolezni.
- **Za zdravljenje odraslih bolnikov po nedavnem srčnem infarktu** (miokardni infarkt). "Nedavni" to pomeni pred 12 urami do 10 dnevi.
- **Za zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja pri odraslih bolnikih.** Zdravilo Diovan uporabimo takrat, kadar ne moremo uporabiti zdravil iz skupine, ki se imenujejo zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) (zdravila pri zdravljenju srčnega popuščanja), lahko pa ga uporabimo poleg zaviralcev ACE, kadar ne moremo uporabiti antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (druga vrsta zdravil pri zdravljenju srčnega popuščanja). Simptomi srčnega popuščanja vključujejo zadihanost ter otekanje stopal in nog zaradi zastajanja tekočine. Do tega pride takrat, ko srčna črpalka ne more črpati dovolj krvi, da bi s krvjo oskrbela celotno telo.

Diovan 80 mg filmsko obložene tablete je mogoče uporabljati pri zdravljenju treh bolezni:

- **Za zdravljenje visokega krvnega tlaka pri odraslih in pri otrocih ter mladostnikih, ki so stari od 6 do 18 let.** Visok krvni tlak povečuje obremenitev srca in arterij. Če ga ne zdravimo, lahko poškoduje krvne žile v možganih, srcu in ledvicah, kar lahko povzroči možgansko kap,

srčno popuščanje ali odpoved ledvic. Visok krvni tlak povečuje tveganje za srčni napad. Z znižanjem krvnega tlaka na normalne vrednosti, se zmanjša tveganje za razvoj teh bolezni.

- **Za zdravljenje odraslih bolnikov po nedavnem srčnem infarktu** (miokardni infarkt). "Nedavni" to pomeni pred 12 urami do 10 dnevi.
- **Za zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja pri odraslih bolnikih.** Zdravilo Diovan uporabimo takrat, kadar ne moremo uporabiti zdravil iz skupine, ki se imenujejo zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) (zdravila pri zdravljenju srčnega popuščanja), lahko pa ga uporabimo poleg zaviralca ACE, kadar ne moremo uporabiti antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (druga vrsta zdravil pri zdravljenju srčnega popuščanja). Simptomi srčnega popuščanja vključujejo zadihanost ter otekanje stopal in nog zaradi zastajanja tekočine. Do tega pride takrat, ko srčna črpalka ne more črpati dovolj krvi, da bi s krvjo oskrbela celotno telo.

Diovan 160 mg filmsko obložene tablete **je mogoče uporabljati pri zdravljenju treh bolezni:**

- **Za zdravljenje visokega krvnega tlaka pri odraslih in pri otrocih ter mladostnikih, ki so stari od 6 do 18 let.** Visok krvni tlak povečuje obremenitev srca in arterij. Če ga ne zdravimo, lahko poškoduje krvne žile v možganih, srcu in ledvicah, kar lahko povzroči možgansko kap, srčno popuščanje ali odpoved ledvic. Visok krvni tlak povečuje tveganje za srčni napad. Z znižanjem krvnega tlaka na normalne vrednosti, se zmanjša tveganje za razvoj teh bolezni.
- **Za zdravljenje odraslih bolnikov po nedavnem srčnem infarktu** (miokardni infarkt). "Nedavni" pri tem pomeni pred 12 urami do 10 dnevi.
- **Za zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja pri odraslih bolnikih.** Zdravilo Diovan uporabimo takrat, kadar ne moremo uporabiti zdravila iz skupine, ki se imenuje zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) (zdravila pri zdravljenju srčnega popuščanja), lahko pa ga uporabimo poleg zaviralca ACE, kadar ne moremo uporabiti antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (druga vrsta zdravil pri zdravljenju srčnega popuščanja). Simptomi srčnega popuščanja vključujejo zadihanost ter otekanje stopal in nog zaradi zastajanja tekočine. Do tega pride takrat, ko srčna črpalka ne more črpati dovolj krvi, da bi s krvjo oskrbela celotno telo.

Diovan 320 mg filmsko obložene tablete **je mogoče uporabljati:**

- **Za zdravljenje visokega krvnega tlaka pri odraslih in pri otrocih ter mladostnikih, ki so stari od 6 do 18 let.** Visok krvni tlak povečuje obremenitev srca in arterij. Če ga ne zdravimo, lahko poškoduje krvne žile v možganih, srcu in ledvicah, kar lahko povzroči možgansko kap, srčno popuščanje ali odpoved ledvic. Visok krvni tlak povečuje tveganje za srčni napad. Z znižanjem krvnega tlaka na normalne vrednosti, se zmanjša tveganje za razvoj teh bolezni.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO DIOVAN

Ne jemljite zdravila Diovan:

- če ste alergični (preobčutljivi) na valsartan ali katerekoli sestavine zdravila Diovan, ki so navedene na koncu tega navodila,
- če imate **hudo bolezen jeter,**
- če ste noseči **več kot 3 mesece** (tudi v zgodnji nosečnosti raje ne jemljite zdravila Diovan) – glejte poglavje nosečnost.

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas, ne jemljite zdravila Diovan.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Diovan:

- če imate bolezen jeter,
- če imate hude težave z ledvicami ali če se zdravite z dializo,
- če imate zožanje ledvične arterije,
- če so vam pred kratkim presadili ledvico (dobili ste novo ledvico),

- če se zdravite po srčnem napadu ali zaradi srčnega popuščanja, bo morda zdravnik preveril delovanje vaših ledvic,
- če imate hudo bolezen srca, razen srčnega popuščanja in srčnega napada,
- če jemljete zdravila, ki povečujejo količino kalija v krvi. To vključuje kalijeve nadomestke ali nadomestke soli, ki vsebujejo kalij, zdravila, ki varčujejo s kalijem in heparin. Morda bo treba v rednih intervalih preverjati količino kalija v vaši krvi,
- če ste stari manj kot 18 let in jemljete zdravilo Diovan v kombinaciji z drugimi zdravili, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron (zdravila, ki znižujejo krvni tlak), vam bo morda zdravnik v rednih intervalih preverjal delovanje vaših ledvic in količino kalija v vaši krvi,
- če imate aldosteronizem. To je bolezen, pri kateri vaše nadledvične žleze tvorijo preveč hormona aldosterona. Če pride do tega pri vas, uporaba zdravila Diovan ni priporočena,
- če izgubite veliko tekočine (dehidracija) zaradi driske, bruhanja ali velikih odmerkov tablet za odvajanje vode (diuretikov),
- zdravniku morate povedati če mislite, da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Uporaba zdravila Diovan ni priporočljiva v zgodnjem obdobju nosečnosti, po tretjem mesecu nosečnosti pa lahko povzroči resno škodo vašemu otroku (glejte poglavje Nosečnost in dojenje).

Če karkoli od naštetega velja za vas, obvestite svojega zdravnika, preden uporabite zdravilo Diovan.

Jemanje drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Sočasno jemanje nekaterih drugih zdravil lahko vpliva na učinek zdravljenja z zdravilom Diovan. V nekaterih primerih bo treba spremeniti odmerek, izvesti druge ukrepe ali celo prekiniti jemanje katerega od teh zdravil. To velja tako za zdravila na recept kot za tista v prosti prodaji, še zlasti za:

- **druga zdravila za znižanje krvnega tlaka**, posebno **tablete za odvajanje vode** (diuretike),
- **zdravila, ki lahko zvišajo količino kalija** v vaši krvi. To vključuje kalijeve nadomestke, nadomestke soli, ki vsebujejo kalij, zdravila, ki varčujejo s kalijem in heparin,
- **nekatero vrsto zdravil za lajšanje bolečin**, ki se imenujejo nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs).
- **litij**, zdravilo za zdravljenje nekaterih vrst psihiatričnih bolezni.

Poleg tega:

- Če se **zdravite po srčnem napadu**, ni priporočena uporaba kombinacije z **zaviralci ACE** (zdravila za zdravljenje srčnega napada).
- Če se **zdravite zaradi srčnega popuščanja**, ni priporočena uporaba trojne kombinacija z **zaviralci ACE in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta** (zdravila za zdravljenje srčnega popuščanja).

Poleg tega:

- Če se **zdravite po srčnem napadu**, ni priporočena uporaba kombinacije z **zaviralci ACE** (zdravila za zdravljenje srčnega napada).
- Če se **zdravite zaradi srčnega popuščanja**, ni priporočena uporaba trojne kombinacija z **zaviralci ACE in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta** (zdravila za zdravljenje srčnega popuščanja).

Poleg tega:

- Če se **zdravite po srčnem napadu**, ni priporočena uporaba kombinacije z **zaviralci ACE** (zdravila za zdravljenje srčnega napada).
- Če se **zdravite zaradi srčnega popuščanja**, ni priporočena uporaba trojne kombinacija z **zaviralci ACE in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta** (zdravila za zdravljenje srčnega popuščanja).

Jemanje zdravila Diovan skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Diovan je mogoče jemati s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Svojemu zdravniku morate povedati, če mislite da ste noseči ali če načrtujete nosečnost.

Zdravnik vam bo praviloma svetoval jemanje drugega zdravila namesto zdravila Diovan, saj jemanje zdravila Diovan v zgodnjem obdobju nosečnosti ni priporočljivo in lahko po tretjem mesecu nosečnosti povzroči resno škodo vašemu otroku. V primeru načrtovanja nosečnosti je treba praviloma preiti na drugo vrsto zdravljenja proti zvišanemu krvnemu tlaku. Zdravila Diovan ne smete jemati v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti. Če zanosite med zdravljenjem z zdravilom Diovan takoj obvestite svojega zdravnika.

- **Povejte svojemu zdravniku, če dojite ali nameravate začeti dojit.** Uporaba zdravila Diovan ni priporočena za matere, ki dojijo, zato lahko vaš zdravnik izbere drugo zdravljenje, če želite dojit, še zlasti, če gre za novorojenčka ali nedonošenčka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Preden začnete voziti, uporabljati orodje, upravljati stroje ali izvajati druge dejavnosti, ki zahtevajo zbranost, morate zagotovo vedeti, kako zdravilo Diovan deluje na vas. Kot številna druga zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka lahko zdravilo Diovan v redkih primerih povzroči omotičnost in vpliva na sposobnost koncentracije.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Diovan

[Izpolni država članica]

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO DIOVAN

Pri jemanju zdravila Diovan natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Tako bodo rezultati najboljši in tveganje neželenih učinkov najmanjše. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Ljudje z visokim krvnim tlakom pogosto ne čutijo nobenih težav, povezanih s tem. Veliko se jih lahko počuti povsem normalno. Zato je zelo pomembno, da hodite na preglede k zdravniku, tudi če se počutite dobro.

Otroci in mladostniki (stari od 6 do 18 let) z visokim krvnim tlakom

Za bolnike s telesno maso pod 35 kg je običajni odmerek 40 mg valsartana enkrat na dan.

Za bolnike s telesno maso 35 kg ali več je običajni začetni odmerek 80 mg valsartana enkrat na dan.

V nekaterih primerih lahko zdravnik predpiše višje odmerke (odmerke lahko zviša na 160 mg oziroma na največ 320 mg).

Odrasli bolniki po nedavnem srčnem napadu: Po srčnem napadu zdravljenje večinoma začnemo že 12 ur po napadu z nizkimi odmerki 20 mg dvakrat na dan. Odmerek 20 mg dobite tako, da razpolovite 40-miligramsko tableto. Zdravnik bo odmerek v obdobju več tednov postopoma zviševal do največ 160 mg dvakrat na dan. Končni odmerek je odvisen od tega, kako prenašate zdravilo.

Zdravilo Diovan je mogoče jemati skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje srčnega napada. O tem, katero zdravljenje je primerno za vas, se bo odločil vaš zdravnik.

Odrasli bolniki s srčnim popuščanjem: Zdravljenje običajno začnemo s 40 mg dvakrat na dan. Zdravnik bo odmerek v obdobju več tednov postopoma zviševal do največ 160 mg dvakrat na dan. Končni odmerek je odvisen od tega, kako prenašate zdravilo.

Zdravilo Diovan je mogoče jemati skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje srčnega popuščanja. O tem, katero zdravljenje je primerno za vas, se bo odločil vaš zdravnik.

Odrasli bolniki z visokim krvnim tlakom: Običajni odmerek je 80 mg na dan. V nekaterih primerih lahko zdravnik predpiše višje odmerke (npr. 160 mg ali 320 mg). Zdravilu Diovan lahko doda tudi druga zdravila (npr. diuretike).

Otroci in mladostniki (stari od 6 do 18 let) z visokim krvnim tlakom

Za bolnike s telesno maso pod 35 kg je običajni odmerek 40 mg valsartana enkrat na dan.

Za bolnike s telesno maso 35 kg ali več je običajni začetni odmerek 80 mg valsartana enkrat na dan.

V nekaterih primerih lahko zdravnik predpiše višje odmerke (odmerke lahko zviša na 160 mg oziroma na največ 320 mg).

Odrasli bolniki po nedavnem srčnem napadu: Po srčnem napadu zdravljenje večinoma začnemo že 12 ur po napadu z nizkimi odmerki 20 mg dvakrat na dan. Odmerek 20 mg dobite tako, da razpolovite 40-miligramsko tableto. Zdravnik bo odmerek v obdobju več tednov postopoma zviševal do največ 160 mg dvakrat na dan. Končni odmerek je odvisen od tega, kako prenašate zdravilo.

Zdravilo Diovan je mogoče jemati skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje srčnega napada. O tem, katero zdravljenje je primerno za vas, se bo odločil vaš zdravnik.

Odrasli bolniki s srčnim popuščanjem: Zdravljenje običajno začnemo s 40 mg dvakrat na dan.

Zdravnik bo odmerek v obdobju več tednov postopoma zviševal do največ 160 mg dvakrat na dan.

Končni odmerek je odvisen od tega, kako prenašate zdravilo.

Zdravilo Diovan je mogoče jemati skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje srčnega popuščanja. O tem, katero zdravljenje je primerno za vas, se bo odločil vaš zdravnik.

Odrasli bolniki z visokim krvnim tlakom: Običajni odmerek je 80 mg na dan. V nekaterih primerih lahko zdravnik predpiše višje odmerke (npr. 160 mg ali 320 mg). Zdravilu Diovan lahko doda tudi druga zdravila (npr. diuretike).

Otroci in mladostniki (stari od 6 do 18 let) z visokim krvnim tlakom

Za bolnike s telesno maso pod 35 kg je običajni odmerek 40 mg valsartana enkrat na dan.

Za bolnike s telesno maso 35 kg ali več je običajni začetni odmerek 80 mg valsartana enkrat na dan.

V nekaterih primerih lahko zdravnik predpiše višje odmerke (odmerke lahko zviša na 160 mg oziroma na največ 320 mg).

Odrasli bolniki po nedavnem srčnem napadu: Po srčnem napadu zdravljenje večinoma začnemo že 12 ur po napadu z nizkimi odmerki 20 mg dvakrat na dan. Odmerek 20 mg dobite tako, da razpolovite 40-miligramsko tableto. Zdravnik bo odmerek v obdobju več tednov postopoma zviševal do največ 160 mg dvakrat na dan. Končni odmerek je odvisen od tega, kako prenašate zdravilo.

Zdravilo Diovan je mogoče jemati skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje srčnega napada. O tem, katero zdravljenje je primerno za vas, se bo odločil vaš zdravnik.

Odrasli bolniki s srčnim popuščanjem: Zdravljenje običajno začnemo s 40 mg dvakrat na dan.

Zdravnik bo odmerek v obdobju več tednov postopoma zviševal do največ 160 mg dvakrat na dan.

Končni odmerek je odvisen od tega, kako prenašate zdravilo.

Zdravilo Diovan je mogoče jemati skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje srčnega popuščanja. O tem, katero zdravljenje je primerno za vas, se bo odločil vaš zdravnik.

Odrasli bolniki z visokim krvnim tlakom: Običajni odmerek je 80 mg na dan. V nekaterih primerih lahko zdravnik predpiše višje odmerke (npr. 160 mg ali 320 mg). Zdravilu Diovan lahko doda tudi druga zdravila (npr. diuretike).

Otroci in mladostniki (stari od 6 do 18 let) z visokim krvnim tlakom

Za bolnike s telesno maso pod 35 kg je običajni odmerek 40 mg valsartana enkrat na dan.

Za bolnike s telesno maso 35 kg ali več je običajni začetni odmerek 80 mg valsartana enkrat na dan.

V nekaterih primerih lahko zdravnik predpiše višje odmerke (odmerke lahko zviša na 160 mg oziroma na največ 320 mg).

Zdravilo Diovan je mogoče jemati s hrano ali brez nje. Tablete zdravila Diovan vzemite s kozarcem vode

Zdravilo Diovan vzemite vsak dan ob približno istem času.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Diovan, kot bi smeli

Če občutite hudo omotičnost in/ali omedlevico, se takoj povežite s svojim zdravnikom in se ulezite. Če nehote vzamete preveč tablet, pokličite svojega zdravnika, farmacevta ali v bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Diovan

Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, preskočite odmerek, ki ste ga pozabili vzeti.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če prenehate jemati zdravilo Diovan

Prenehanje zdravljenja z zdravilom Diovan lahko povzroči poslabšanje vaše bolezni. Ne prenehajte jemati zdravila, razen če vam je tako naročil zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Diovan neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki se pojavljajo s pogostnostjo, ki je opredeljena spodaj:

- zelo pogosti: prizadenejo več kot 1 od 10 uporabnikov
- pogosti: prizadenejo 1 do 10 od 100 uporabnikov
- občasni: prizadenejo 1 do 10 od 1.000 uporabnikov
- redki: prizadenejo 1 do 10 od 10.000 uporabnikov
- zelo redki: prizadenejo manj kot 1 od 10.000 uporabnikov
- neznan: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Nekateri simptomi zahtevajo takojšnjo zdravstveno oskrbo:

Pojavijo se lahko simptomi angioedema (to je posebna vrsta alergijske reakcije), kot so

- oteklina obraza, ustnic, jezika ali grla
- težave z dihanjem ali s požiranjem
- koprivnica, srbenje

Če opazite kateregakoli od teh simptomov, pojdite takoj k zdravniku.

Neželeni učinki vključujejo:

Pogosti

- omotičnost
- nizek krvni pritisk s simptomi, kot sta omotičnost in izguba zavesti pri vstajanju, ali brez teh simptomov
- zmanjšano delovanje ledvic (znak ledvične okvare)

Občasni

- angioedem (glejte poglavje “ Nekateri simptomi zahtevajo takojšnjo zdravstveno oskrbo”)
- nenadna izguba zavesti (sinkopa)
- občutek vrtenja (vrtoglavica)
- zelo zmanjšano delovanje ledvic (znak akutne ledvične odpovedi)
- mišični krči, nenormalen srčni ritem (znaki hiperkaliemije)
- zadihanost, težave z dihanjem v ležečem položaju, oteklina stopal in nog (znaki srčnega popuščanja)
- glavobol

- kašelj
- bolečine v trebuhu
- navzea
- diareja
- utrujenost
- oslabelost

Neznana

- lahko pride do alergijskih reakcij z izpuščajem, s srbenjem in s koprivnico; simptomov zvišane telesne temperature, otekanja sklepov in bolečin v sklepih, bolečin v mišicah, otekanja bezgavk in/ali simptomov, podobnih gripi (znaki serumske bolezni)
- škrlatno-rdeči madeži, zvišana telesna temperatura, srbenje (znaki vnetja krvnih žil, imenovanega vaskulitis)
- nenavadne krvavitve ali modrice (znaki trombocitopenije)
- bolečine v mišicah (mialgija)
- zvišana telesna temperatura, vneto grlo ali razjede v ustih zaradi okužbe (simptomi nizke koncentracije belih krvnih celic, imenovane tudi nevtropenija)
- zmanjšana koncentracija hemoglobina in zmanjšan odstotek rdečih krvnih celic v krvi (ki lahko v hudih primerih povzroči anemijo)
- zvišana koncentracija kalija v krvi (ki lahko v hudih primerih sproži mišične krče in nenormalen srčni ritem)
- zvišane vrednosti jetrnih testov (kar lahko kaže na poškodbo jeter), vključno z zvišano koncentracijo bilirubina v krvi (ki lahko v hudih primerih povzroči porumenelost kože in oči)
- zvišana koncentracija dušika sečnine v krvi in zvišana koncentracija kreatinina v serumu (kar lahko kaže na nenormalno delovanje ledvic)

Pogostnost nekaterih neželenih učinkov lahko niha glede na vaše stanje. Tako so na primer neželeni učinki kot sta omotičnost ali zmanjšano delovanje ledvic manj pogosta pri odraslih bolnikih, ki se zdravijo zaradi visokega krvnega pritiska, kot pri odraslih bolnikih, ki se zdravijo zaradi srčnega popuščanja ali po nedavnem srčnem infarktu.

Pri otrocih in mladostnikih so neželeni učinki podobni kot pri odraslih.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA DIOVAN

- [Pogoji shranjevanja – izpolni država članica]
- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravila Diovan ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Ne uporabljajte zdravila Diovan, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali opazite, da je bila že odprta.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Diovan

[Izpolni država članica]

Izgled zdravila Diovan in vsebina pakiranja

[Izpolni država članica]

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Navodilo je bilo odobreno

Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:

[Izpolni država članica]

DODATEK III
POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Nacionalni zdravstveni organi so dolžni zagotoviti, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izpolnjuje naslednje pogoje:

Predlagatelj se zavezuje, da bo:

- predložil načrt za obvladovanje tveganja (ali njegovo posodobitev) za zdravilo Diovan na nacionalni ravni ob upoštevanju novih pediatričnih podatkov in priporočil CHMP. Načrt za obvladovanje tveganja mora vključevati:
 - v specifikaciji varnosti zdravila:
 - rezultate študij varnosti pri mladostnikih glede tveganja za nefrotoksičnost in pomena tega tveganja za uporabo pri različnih pediatričnih skupinah,
 - izpostavljenost pediatričnih bolnikov zdravilu v kliničnih preskušanjih in pri uporabi v času trženja zdravila glede na starostno skupino, indikacijo (vključno z uporabo izven obsega indikacij), odmerek, trajanje uporabe, spol in etnično pripadnost,
 - v okviru pomislekov glede varnosti zdravila:
 - opredeljena tveganja: hiperkaliemija in hipotenzija,
 - potencialna tveganja: okvara ledvic, povišanje vrednosti testov jeterne funkcije, preobčutljivost, vključno z angioedemi in serumsko boleznijo, znižane vrednosti hemoglobina/hematokrita in napačna uporaba zdravila, vključno s prevelikim odmerjanjem,
 - manjkajoče informacije: klinična obravnava in uporaba zdravil pri srčnem popuščanju pri pediatričnih bolnikih, pri nedavnem miokardnem infarktu pri pediatričnih bolnikih, pri hipertenziji z okvaro ledvic pri pediatričnih bolnikih (hitrost glomerulne filtracije < 30 ml/min) in pri hipertenziji z blago do zmerno okvaro jeter pri pediatričnih bolnikih,
 - uporabo pri otrocih, mlajših od šest let,
 - potrebo po prilagoditvi odmerka ob prehodu s peroralne raztopine na tablete in obratno,
 - pri načrtu farmakovigilance:
 - ciljno usmerjene sezname za preverjanje pri nadaljnjem spremljanju neželenih dogodkov, ki so navedeni zgoraj kot potencialna tveganja v pediatrični populaciji,
 - študijo, katere primarni cilj je vzpostaviti dolgoročno varnost pri pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic in pri pediatričnih bolnikih brez kronične bolezni ledvic. Protokol študije bo predlagatelj predložil v drugem četrtletju leta 2010 za pridobitev soglasja odbora CHMP ob upoštevanju mnenja Odbora za pediatrijo (PDCO). Poročilo o študiji bo dokončano v prvem četrtletju leta 2014,
 - raziskavo med zdravniki o klinični obravnavi in uporabi zdravil pri pediatričnih bolnikih s srčnim popuščanjem. Zaključno poročilo o študiji mora biti predloženo najpozneje do zadnjega četrtletja leta 2010,
 - dolgoročno študijo v mlajši starostni skupini (starost otrok od 1 do 5 let). Predlagatelj bo začel strokovni dialog s pomočjo strokovnih nasvetov odbora CHMP ob vključitvi odbora PDCO za pomoč pri protokolu, katerega cilj je pridobiti nadaljnji vpogled v klinično preskušanje hipertenzije pri majhnih otrocih, ki prejemajo valsartan, ter določiti cilje in oblikovati parametre za proučevanje učinkovitosti zdravila v tej populaciji. Če bo rezultat dialoga izvedljiv in obojestransko sprejet načrt za študijo, se bo nova študija začela izvajati v roku enega leta,
 - izvesti je treba primerjalno študijo biološke razpoložljivosti, ki bi potrdila relativno odmerjanje tablet in peroralne raztopine. Poročilo o študiji bo zaključeno do četrtega četrtletja leta 2010.
- ponovno začel cikel rednega predlaganja posodobljenih poročil o varnosti zdravila Diovan, kot sledi:
 - enkrat na 6 mesecev je treba predložiti posodobljena poročila o varnosti zdravila, dokler ne bodo na voljo izkušnje s pediatrično indikacijo v EU za obdobje dveh celih let,

- v nadaljnjih dveh letih je treba predložiti posodobljena poročila o varnosti zdravila enkrat na leto,
- nato sledi predložitev poročil v triletnih intervalih.

Poudarek rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila mora biti na uporabi pri pediatrični populaciji.