

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMAS FARMACÉUTICAS,
DOSIS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Viena	Diovan 40 mg Filmdabletten	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Viena	Angiosan 40 mg Filmdabletten	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Viena	Diovan 80 mg Filmdabletten	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Viena	Angiosan 80 mg Filmdabletten	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Viena	Diovan 160 mg Filmdabletten	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Viena	Angiosan 160 mg Filmdabletten	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Viena	Diovan 320 mg Filmdabletten	320 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A.	Novacard 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos	oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde			con película	
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 320 mg	320 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 320 mg	320 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Chipre	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Chipre	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Chipre	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Chipre	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Chipre	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Chipre	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Chipre	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Chipre	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
República Checa	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praga 3	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
República Checa	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praga 3	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos recubiertos con película	Oral
Estonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Estonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Estonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Estonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos recubiertos con película	Oral
Finlandia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Finlandia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Finlandia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Finlandia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos recubiertos con película	Oral
Francia	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francia	Tareg 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Francia	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francia	Tareg 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Francia	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray	Tareg 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	92500 RUEIL-MALMAISON Francia				
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nuremberg	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nuremberg	Cordinate 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nuremberg	Provas 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nuremberg	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nuremberg	Cordinate 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nuremberg	Provas 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nuremberg	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nuremberg	Cordinate 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nuremberg	Provas 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	D-90429 Nuremberg				
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nuremberg	Cordinate 320 mg	320 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nuremberg	Provas 320 mg	320 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Atenas	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Atenas	Dalzac 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Atenas	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Atenas	Dalzac 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Atenas	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Atenas	Dalzac 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Atenas	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Atenas	Dalзад 320 mg	320 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Atenas	Diovan 80 mg	80 mg	cápsulas duras de gelatina	oral
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Atenas	Dalзад 80 mg	80 mg	cápsulas duras de gelatina	oral
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Atenas	Diovan 160 mg	160 mg	cápsulas duras de gelatina	oral
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Atenas	Dalзад 160 mg	160 mg	cápsulas duras de gelatina	oral
Hungría	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Hungría	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Hungría	Novartis Hungaria Kft.	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos	oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest			con película	
Hungría	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Hungría	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Hungría	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Hungría	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Islandia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Islandia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Islandia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Islandia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Italia	Novartis Farma S.p.A.	Rixil	160 mg	comprimidos recubiertos	oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio			con película	
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	80 mg	cápsulas duras	
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	80 mg	cápsulas duras	
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	160 mg	cápsulas duras	
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	160 mg	cápsulas duras	
Letonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Letonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Letonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Letonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Lituania	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Lituania	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	FIN-02130 Espoo				
Lituania	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nurenberg	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nurenberg	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nurenberg	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nurenberg	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Países Bajos	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6800 LZ Arnhem	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Países Bajos	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6800 LZ Arnhem	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Países Bajos	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6800 LZ Arnhem	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Países Bajos	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6800 LZ Arnhem	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Noruega	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Noruega	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Noruega	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Noruega	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	D-90429 Nuremberg				
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nuremberg	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nuremberg	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nuremberg	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Rumania	Novartis Pharma GmbH	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos	oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	Roonstrasse 25 D-90429 Nurenberg			con película	
Rumania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nurenberg	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Rumania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nurenberg	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Eslovaquia	Novartis s.r.o. Praga República Checa	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	Eslovaquia
Eslovaquia	Novartis s.r.o. Praga República Checa	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	Eslovaquia
Eslovaquia	Novartis s.r.o. Praga República Checa	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	Eslovaquia
Eslovaquia	Novartis s.r.o. Praga República Checa	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos recubiertos con película	Eslovaquia
Eslovaquia	Novartis s.r.o. Praga República Checa	Dalzac 80 mg	80 mg	cápsulas duras de gelatina	Eslovaquia
Eslovaquia	Novartis s.r.o. Praga República Checa	Diovan 160 mg	160 mg	cápsulas duras de gelatina	Eslovaquia
Eslovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nurenberg	Diovan 40 mg filmsko obložene tablete	40 mg	comprimidos recubiertos con película	Eslovenia
Eslovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25	Diovan 80 mg filmsko obložene tablete	80 mg	comprimidos recubiertos con película	Eslovenia

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	D-90429 Nurenberg				
Eslovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nurenberg	Diovan 160 mg filmsko obložene tablete	160 mg	comprimidos recubiertos con película	Eslovenia
Eslovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nurenberg	Diovan 320 mg filmsko obložene tablete	320 mg	comprimidos recubiertos con película	Eslovenia
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Vía de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan Cardio 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	España
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Vía de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress Cardio 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	España
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Vía de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten Cardio 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	España
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Vía de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	España
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Vía de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	España
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Vía de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 80 mg	80 mg	comprimidos recubiertos con película	España
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Vía de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	España
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Vía de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	España

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Vía de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 160 mg	160 mg	comprimidos recubiertos con película	España
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Vía de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos recubiertos con película	España
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Vía de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 320 mg	320 mg	comprimidos recubiertos con película	España
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Vía de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 320 mg	320 mg	comprimidos recubiertos con película	España
Suecia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Suecia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Suecia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	40 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Suecia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Suecia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150	Angiosan	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	S-183 11 Täby				
Suecia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	80 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Suecia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Suecia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Suecia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	160 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Suecia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	320 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Suecia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	320 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Suecia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	320 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Suecia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B	Diovan	80 mg	cápsulas duras de gelatina	oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	P.O. Box 1150 S-183 11 Täby				
Suecia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	160 mg	cápsulas duras de gelatina	oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos recubiertos con película	Reino Unido
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos recubiertos con película	Reino Unido
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Diovan 40 mg	40 mg	cápsulas duras de gelatina	Reino Unido
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Diovan 80 mg	80 mg	cápsulas duras de gelatina	Reino Unido
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Diovan 160 mg	160 mg	cápsulas duras de gelatina	Reino Unido

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO PRESENTADOS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE DIOVAN Y NOMBRES ASOCIADOS (VÉASE ANEXO I)

Diovan contiene valsartán, un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARAI) administrado por vía oral. Diovan se incluyó en la lista de medicamentos a los que es aplicable una armonización del resumen de las características del producto (RCP), redactada por el CMD(h) de conformidad con el apartado 2 del artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, ya que el RCP del citado medicamento no es similar en todos los Estados miembros de la UE, Islandia y Noruega.

Evaluación crítica

El CHMP ha evaluado una serie de ámbitos en los que se aprecian discrepancias en la información sobre el producto Diovan y ha adoptado una versión revisada de la información del producto (IP). Los principales puntos que habían de armonizarse eran los siguientes:

4.1 - Indicaciones terapéuticas

En relación con la indicación para la hipertensión, el CHMP consideró que el valsartán es una terapia consolidada para la hipertensión y que no existen discrepancias sustanciales entre los RCP nacionales. El CHMP también dictaminó que la dosis de 320 miligramos produce una modesta reducción adicional y estadísticamente significativa de PA diastólica media en posición sentada (msDBP) y PA sistólica media en posición sentada (msSBP) respecto a la dosis de 160 mg y un aumento similarmente modesto de la tasa de control de la presión arterial. El texto armonizado propuesto para esta sección es considerado aceptable para la mayoría de los miembros del CHMP en relación con esta indicación, por lo que se adoptó la siguiente formulación:

“Tratamiento de la hipertensión arterial esencial”

En relación con la indicación relativa al infarto de miocardio reciente, el CHMP observó que dicha indicación se limitaba a los pacientes con intolerancia a los inhibidores ACE en algunos Estados miembros. El CHMP examinó el estudio VALIANT, que demostró que el valsartán en monoterapia es al menos tan eficaz como el captopril en monoterapia para la reducción de la mortalidad total después de un infarto de miocardio agudo. Los resultados de los criterios de valoración secundarios preespecificados confirman que el valsartán es eficaz en la misma medida que captopril. Teniendo en cuenta la no inferioridad de los resultados clínicos de valsartán respecto al actual tratamiento estándar actual (un IECA, en cuanto a los resultados clínicos, el CHMP adoptó la siguiente redacción armonizada en esta indicación:

“Tratamiento de pacientes clínicamente estables con insuficiencia cardíaca sintomática o disfunción sistólica asintomática del ventrículo izquierdo después de un infarto de miocardio reciente (12 horas – 10 días)”.

La indicación terapéutica de la insuficiencia cardíaca está avalada principalmente por un importante estudio sobre la morbilidad a largo plazo denominado “Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT)” en el que valsartán redujo el riesgo relacionado con el primer episodio patológico, la mortalidad y el número total de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (IC). El valsartán también demostró efectos benéficos sobre los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca. Esta indicación se aprobó en todos los Estados miembros y el CHMP adoptó la siguiente formulación:

“Tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática cuando no puedan usarse inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o como tratamiento añadido a los inhibidores ACE cuando no puedan utilizarse betabloqueadores.”

4.2 - Posología

El primer ámbito de discordia se refiere al uso de una combinación triple (valsartán + ACEI+ BB) en la insuficiencia cardíaca crónica.

La pauta posológica para el uso terapéutico de valsartán en la insuficiencia cardíaca se basó en el estudio Val-HeFT. Además, el estudio VALIANT demostró que la mortalidad no aumentaba en los pacientes tratados con la combinación triple. Por tanto, en caso de posible uso de la combinación triple, el texto del RCP ha sido modificado para indicar de actuar con precaución (en lugar del “no recomendado” anterior).

El CHMP consideró que pocos elementos respaldan hasta la fecha el recurso a la triple combinación. En opinión del CHMP, debe usarse el texto “no recomendado” hasta contar con pruebas más sólidas que confirmen el perfil beneficios/ riesgos de la combinación triple. En consecuencia, el TAC debe encontrar solución a la falta de beneficios clínicos (adicionales) y al aumento de reacciones adversas. En conclusión, el CHMP adopta el siguiente texto revisado:

“La dosis inicial recomendada de Diovan es de 40 mg dos veces al día. Elevar la dosis hasta 80 mg y 160 mg dos veces al día debe efectuarse a intervalos de al menos dos semanas hasta alcanzar la dosis máxima, de acuerdo con la tolerancia del paciente. Debe evaluarse una eventual reducción de la dosis de los diuréticos concomitantes. La dosis máxima diaria administrada en ensayos clínicos es de 320 mg en dosis divididas.

El valsartán puede administrarse con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, no se recomienda la combinación triple de un inhibidor ACE, un betabloqueador y valsartán (véanse las secciones 4.4 y 5.1). La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca debe incluir siempre una valoración de la función renal.”

Aceptando los comentarios del CHMP y de los ponentes, y a falta de nuevos datos acerca del tratamiento triple con valsartán, el TAC propuso sustituir el texto existente por la formulación “no se recomienda la combinación triple de un inhibidor ACE, un betabloqueante y valsartán” en la insuficiencia cardíaca crónica en las secciones correspondientes del RCP (secciones 4.2 y 4.4) en los términos requeridos. La redacción propuesta por el CHMP ha sido aceptada por el TAC. El problema ha quedado resuelto.

En la sección 4.2 hay también diferencias entre los RCP de los diversos Estados miembros respecto a la posología recomendada para los pacientes con insuficiencia renal y hepática.

En lo que se refiere a la insuficiencia renal, el uso de 80 mg de valsartán como dosis inicial, sin ajuste posológico, en los pacientes con función renal reducida (aclaramiento de creatinina >10 ml/min) está respaldado por los datos de eficacia y seguridad del Estudio 27 y por los datos farmacocinéticos del Estudio 12. En el Estudio 27 también se investigó la cinética del valsartán en pacientes hipertensos con disfunción renal (aclaramiento de creatinina: 16-116 ml/min). El CHMP consideró que la eliminación del valsartán en estado equilibrio es parecida en los pacientes con insuficiencia renal y en los voluntarios sanos, por lo que adoptó la redacción siguiente: “No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina >10 ml/min.”

En lo que se refiere a la insuficiencia hepática, el CHMP observó que la mayor parte del valsartán se elimina, fundamentalmente en forma de fármaco intacto en la bilis, por depuración hepática. El valsartán no sufre grandes biotransformaciones, y se excreta el 70% de la dosis disponible. La posibilidad de que la función hepática afecte por sí sola a la cinética del valsartán es, por tanto, reducida, salvo en caso de obstrucción biliar o hepatopatía colestática (definida como una concentración de fosfatasa alcalina > 2 veces el límite superior de la norma). En el Estudio 46, se determinó la exposición al valsartán en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. La exposición al valsartán no está correlacionada con el grado de disfunción hepática, aun cuando la presencia de hepatopatía tendía a incrementar la AUC plasmática del valsartán. Basándose en la modesta magnitud del aumento observado de la AUC y en el amplio índice terapéutico del valsartán, no se considera necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada (sin colestasis). De acuerdo con un estudio farmacocinético, la dosis de valsartán no debe superar los 80 mg en estos pacientes y debe utilizarse con precaución. El valsartán no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis u obstrucción biliar. El CHMP

consideró aceptable el texto propuesto por el TAC para el RCP, por lo que se adoptó la siguiente redacción : *“En los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada sin colestasis, la dosis de valsartán no debe superar los 80 mg (véase la sección 4.4).”*

4.3 - Contraindicaciones

Hubo ciertas discrepancias respecto a la oportunidad o no de contraindicar el uso de Diovan en los pacientes con insuficiencia renal. Tras la valoración de los datos disponibles, el CHMP consideró que el uso de 80 mg de valsartán como dosis inicial, sin ajuste posológico, en los pacientes con función renal reducida (aclaramiento de creatinina >10 ml/min) está avalado por los datos de eficacia y seguridad de diversos estudios. La seguridad y la tolerabilidad del valsartán en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10 ml/min) no se ha evaluado en ningún estudio clínico. No obstante, no es posible predecir problemas relacionados con la seguridad porque valsartán no presenta problemas específicos relativos a la seguridad asociados con la insuficiencia renal en general.

El CHMP consideró aceptable retirar esta contraindicación, pues la vía principal de eliminación del valsartán es la biliar y la depuración renal supone menos del 30% de la plasmática. Según estos datos, cabría esperar que la tolerabilidad fuera semejante entre estos dos grupos.

El CHMP consideró también que, dado que Diovan se elimina por la vía biliar, debería estar contraindicado en los pacientes con hepatopatías graves y “no debería administrarse a pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis u obstrucción biliar”. Con referencia a la contraindicación del uso de Diovan durante el embarazo o la lactancia, el CHMP, siguiendo las recomendaciones de los expertos en farmacovigilancia, consideró que dicha contraindicación debía retirarse y que tenía que incluirse la recomendación siguiente en la sección específica sobre el embarazo y la lactancia: *“Dado que no existe información referente al uso de valsartán durante la lactancia natural, no se recomienda Diovan (valsartán) y serán preferibles otros tratamientos alternativos con perfiles de seguridad más consolidados durante la lactancia, especialmente cuando se amamante a un recién nacido o a un lactante prematuro”*.

4.5 - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El CHMP consideró las precauciones relativas al uso concomitante de otros medicamentos que contengan potasio o que puedan aumentar las cifras de potasio y adoptó la redacción siguiente: *“Si se considera necesario administrar un medicamento que afecte a la concentración de potasio junto con valsartán, se aconseja vigilar la concentración plasmática de potasio”*.

El CHMP también consideró necesario tener un cuidado especial con los pacientes con insuficiencia hepática y/o colestasis, ya que la mayor parte del valsartán se elimina, principalmente, en forma de fármaco intacto en la bilis, por depuración hepática. Basándose en el amplio índice terapéutico del valsartán, no se considera necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada (sin colestasis). De acuerdo con un estudio farmacocinético, la dosis de valsartán no debe superar los 80 mg en estos pacientes y debe utilizarse con precaución.

El CHMP se mostró de acuerdo con la formulación propuesta en relación con las precauciones de administración de Diovan, considerando que no era necesario ajustar la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina >10 ml/min y que, en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada sin colestasis, la dosis de valsartán no debería sobrepasar los 80 mg (véase la sección 4.4).

Se han actualizado las secciones 4.5, 5.1 y 5.2 para garantizar la seguridad del medicamento. Se ha añadido la frase siguiente a la sección 5.2: *“Diovan no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática grave”*. No se dispone de datos sobre los pacientes con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min, ni sobre aquellos sometidos a diálisis, por lo que el valsartán debe usarse con precaución en estos pacientes.

4.8 - Reacciones adversas

El debate principal acerca en esta sección giró en torno a la presentación de las reacciones adversas al medicamento (RAM) en el RCP. El TAC preparó una única tabla con indicación de todas las RAM importantes en las tres indicaciones: hipertensión, post infarto de miocardio e ICC. Sin embargo, el CHMP solicitó que se resumieran todas las indicaciones en una sola tabla, conforme a la “directriz sobre RCP”. El TAC propuso añadir notas a pie de página específicas de cada indicación, pero el CHMP consideró que el uso excesivo de notas a pie de página reviste poca utilidad para el médico facultativo y las RAM fueron trasladadas a la categoría de frecuencia que representa la máxima frecuencia (véanse el RCP y el prospecto adjuntos).

MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

Considerando

- que el ámbito de la remisión era la armonización del resumen de las características del producto, el prospecto y el etiquetado,
- que se han evaluado los resúmenes de las características del producto, los etiquetados y los prospectos propuestos por los titulares de la autorización de comercialización sobre la base de la documentación presentada y del debate científico en el seno del Comité,

el CPMP ha recomendado que se modifiquen las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III para Diovan y nombres asociados (véase Anexo I).

ANEXO III

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diován y nombres asociados (ver Anexo I) 40 mg comprimidos recubiertos con película.
Diován y nombres asociados (ver Anexo I) 40 mg cápsulas duras.
Diován y nombres asociados (ver Anexo I) 80 mg comprimidos recubiertos con película.
Diován y nombres asociados (ver Anexo I) 80 mg cápsulas duras.
Diován y nombres asociados (ver Anexo I) 160 mg comprimidos recubiertos con película.
Diován y nombres asociados (ver Anexo I) 160 mg cápsulas duras.
Diován y nombres asociados (ver Anexo I) 320 mg comprimidos recubiertos con película.

[Ver Anexo I: Para completar a nivel nacional]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido recubierto con película contiene 40 mg de valsartán.
Una cápsula contiene 40 mg de valsartán.
Un comprimido recubierto con película contiene 80 mg de valsartán.
Una cápsula contiene 80 mg de valsartán.
Un comprimido recubierto con película contiene 160 mg de valsartán.
Una cápsula contiene 160 mg de valsartán.
Un comprimido recubierto con película contiene 320 mg de valsartán.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

[Para completar a nivel nacional]

3. FORMA FARMACÉUTICA

[Para completar a nivel nacional]

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Infarto de miocardio reciente

Tratamiento de pacientes clínicamente estables con insuficiencia cardíaca sintomática o disfunción sistólica asintomática del ventrículo izquierdo después de un infarto de miocardio reciente (12 horas-10 días) (ver secciones 4.4. y 5.1.).

Insuficiencia cardíaca

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática cuando no se puedan utilizar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), o como tratamiento añadido a los inhibidores de la ECA cuando no se pueden utilizar betabloqueantes (ver secciones 4.4. y 5.1.).

Hipertensión

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

Infarto de miocardio reciente

Tratamiento de pacientes clínicamente estables con insuficiencia cardíaca sintomática o disfunción sistólica asintomática del ventrículo izquierdo después de un infarto de miocardio reciente (12 horas-10 días) (ver secciones 4.4. y 5.1.).

Insuficiencia cardíaca

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca sintomática cuando no se puedan utilizar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), o como tratamiento añadido a los inhibidores de la ECA cuando no se pueden utilizar betabloqueantes (ver secciones 4.4. y 5.1.).

Hipertensión

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Infarto de miocardio reciente

En pacientes clínicamente estables, el tratamiento puede iniciarse a las 12 horas tras un infarto de miocardio. Tras una dosis inicial de 20 mg dos veces al día, valsartán debe ajustarse a 40 mg, 80 mg y 160 mg dos veces al día en las semanas siguientes. La dosis de inicio se obtiene a partir del comprimido divisible de 40 mg.

La dosis máxima de elección es de 160 mg dos veces al día. En general, se recomienda que los pacientes alcancen un nivel de dosificación de 80 mg dos veces al día hacia las dos semanas después del inicio del tratamiento y que la dosis máxima de elección, 160 mg dos veces al día, se alcance hacia los tres meses, en base a la tolerancia del paciente. Se debe considerar una reducción de la dosis si se produce hipotensión sintomática o alteración de la función renal.

Valsartán puede utilizarse en pacientes tratados con otras terapias para el post-infarto de miocardio, p.ej. trombolíticos, ácido acetilsalicílico, betabloqueantes, estatinas y diuréticos. No se recomienda la combinación con inhibidores de la ECA (ver secciones 4.4. y 5.1.).

La evaluación de los pacientes después de un infarto de miocardio debe incluir siempre una valoración de la función renal.

Insuficiencia cardiaca

La dosis de inicio recomendada de Diován es de 40 mg dos veces al día. El ajuste de la dosis hasta 80 mg y 160 mg dos veces al día se realizará a intervalos de dos semanas como mínimo dependiendo de la tolerancia del paciente. Se debe considerar reducir la dosis de los diuréticos que se administren de forma concomitante. La dosis diaria máxima administrada en los ensayos clínicos es de 320 mg en dosis divididas.

Valsartán puede administrarse junto con otros tratamientos para la insuficiencia cardiaca. No obstante, no se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la ECA, un betabloqueante y valsartán (ver secciones 4.4. y 5.1.).

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardiaca debe incluir siempre una valoración de la función renal.

Hipertensión

La dosis de inicio recomendada de Diován es de 80 mg una vez al día. El efecto antihipertensivo está sustancialmente presente en 2 semanas, y se alcanzan efectos máximos en 4 semanas. En algunos pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente, la dosis puede incrementarse a 160 mg y a un máximo de 320 mg.

Diován puede administrarse también con otros agentes antihipertensivos. La adición de un diurético como hidroclorotiazida, disminuirá todavía más la presión arterial en estos pacientes.

Infarto de miocardio reciente

En pacientes clínicamente estables, el tratamiento puede iniciarse a las 12 horas de un infarto de miocardio. Tras una dosis inicial de 20 mg dos veces al día, valsartán debe ajustarse a 40 mg, 80 mg y 160 mg dos veces al día en las semanas siguientes. La dosis de inicio se obtiene a partir del comprimido divisible de 40 mg.

La dosis máxima de elección es 160 mg dos veces al día. En general, se recomienda que los pacientes alcancen un nivel de dosificación de 80 mg dos veces al día hacia las dos semanas después del inicio del tratamiento y que la dosis máxima de elección, 160 mg dos veces al día, se alcance hacia los tres meses,

en base a la tolerancia del paciente. Se debe considerar una reducción de la dosis si se produce hipotensión sintomática o alteración de la función renal.

Valsartán puede utilizarse en pacientes tratados con otras terapias para el post-infarto de miocardio, p.ej. trombolíticos, ácido acetilsalicílico, betabloqueantes, estatinas y diuréticos. No se recomienda la combinación con inhibidores de la ECA (ver secciones 4.4. y 5.1.).

La evaluación de los pacientes después de un infarto de miocardio deberá incluir siempre una valoración de la función renal.

Insuficiencia cardiaca

La dosis de inicio recomendada de Diován es de 40 mg dos veces al día. El ajuste de la dosis hasta 80 mg y 160 mg dos veces al día se realizará a intervalos de dos semanas como mínimo dependiendo de la tolerancia del paciente. Se debe considerar reducir la dosis de los diuréticos que se tomen de forma concomitante. La dosis diaria máxima administrada en los ensayos clínicos es de 320 mg dividida en dosis divididas.

Valsartán puede administrarse junto con otros tratamientos para la insuficiencia cardiaca. No obstante, no se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la ECA, un betabloqueante y valsartán (ver secciones 4.4. y 5.1.).

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardiaca debe incluir siempre una valoración de la función renal.

Hipertensión.

La dosis de inicio recomendada de Diován es de 80 mg una vez al día. El efecto antihipertensivo está sustancialmente presente en 2 semanas, y se alcanzan efectos máximos en 4 semanas. En algunos pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente, la dosis puede incrementarse a 160 mg y a un máximo de 320 mg.

Diován puede administrarse también con otros agentes antihipertensivos. La adición de un diurético como hidroclorotiazida, disminuirá todavía más la presión arterial en estos pacientes.

Método de administración

Diován puede administrarse independientemente de las comidas y debe administrarse con agua.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se necesita ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se necesita ningún ajuste de la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina > 10 ml/min (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, la dosis de valsartán no debe superar los 80 mg. Diován está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y en pacientes con colestasis (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Pacientes pediátricos

No se recomienda la administración de Diován a menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hiperpotasemia

No se recomienda el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros agentes que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.). Debe realizarse oportunamente la monitorización de los niveles de potasio.

Pacientes con depleción de sodio y/o volumen

Los pacientes con una depleción grave de sodio y/o volumen, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar, en casos raros, una hipotensión sintomática después de comenzar el tratamiento con Diován. La depleción grave de sodio y/o volumen deberá corregirse antes del tratamiento con Diován; por ejemplo reduciendo la dosis del diurético.

Estenosis de la arteria renal

No se ha establecido la seguridad de Diován en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón.

La administración a corto plazo de Diován a doce pacientes con hipertensión renovascular secundaria a estenosis unilateral de la arteria renal no indujo cambios significativos en la hemodinámica renal, la creatinina sérica ni el nitrógeno ureico en sangre (BUN). Sin embargo, dado que otros agentes que alteran el sistema renina-angiotensina pueden incrementar la urea en sangre y la creatinina sérica en los pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal, se recomienda monitorizar la función renal cuando se trata a estos pacientes con valsartán.

Transplante renal

Actualmente no existe experiencia sobre la seguridad de uso de Diován en pacientes que hayan sufrido recientemente un transplante renal.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con Diován ya que su sistema renina-angiotensina no está activado.

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los enfermos con un aclaramiento de creatinina > 10 ml/min.

Actualmente no existe experiencia sobre la seguridad de uso de Diován en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 10 ml/min ni en pacientes sometidos a diálisis, por lo que valsartán debe utilizarse con precaución en estos pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, Diován debe utilizarse con precaución (ver secciones 4.2 y 5.2).

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Infarto de miocardio reciente

La combinación de captopril y valsartán no ha demostrado ningún beneficio clínico adicional; en cambio se observó un aumento del riesgo de acontecimientos adversos en comparación con el tratamiento con los respectivos principios activos en monoterapia (ver secciones 4.2 y 5.1.). Por lo tanto, no se recomienda la combinación de valsartán con un inhibidor de la ECA.

Se deberá tener cuidado cuando se inicie el tratamiento en pacientes después de un infarto de miocardio. La evaluación de los pacientes después de un infarto de miocardio deberá incluir siempre una valoración de la función renal (ver sección 4.2.).

El uso de Diován en pacientes después de un infarto de miocardio suele dar lugar a una cierta reducción de la presión arterial. No obstante, si se sigue la pauta posológica, normalmente no es necesario interrumpir el tratamiento por una hipotensión sintomática continuada (ver sección 4.2).

Insuficiencia cardiaca

En pacientes con insuficiencia cardiaca, la triple combinación de un inhibidor de la ECA, un betabloqueante y Diován no ha demostrado ningún beneficio clínico (ver sección 5.1.). Esta combinación parece aumentar el riesgo de acontecimientos adversos y por lo tanto no se recomienda.

Se deberá tener cuidado cuando se inicie el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardiaca deberá incluir siempre una valoración de la función renal (ver sección 4.2.).

El uso de Diován en pacientes con insuficiencia cardiaca suele dar lugar a una cierta reducción de la presión arterial. No obstante, si se sigue la pauta posológica, normalmente no es necesario interrumpir el tratamiento por una hipotensión sintomática continuada (ver sección 4.2).

En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina (p.ej. pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Como valsartán es un antagonista de la angiotensina II, no puede excluirse que el uso de Diován pueda asociarse con una alteración de la función renal.

Infarto de miocardio reciente

La combinación de captopril y valsartán no ha demostrado ningún beneficio clínico adicional; en cambio se observó un aumento del riesgo de acontecimientos adversos en comparación con el tratamiento con los respectivos principios activos en monoterapia (ver secciones 4.2 y 5.1.). Por lo tanto, no se recomienda la combinación de valsartán con un inhibidor de la ECA.

Se deberá tener cuidado cuando se inicie el tratamiento en pacientes después de un infarto de miocardio. La evaluación de los pacientes después de un infarto de miocardio deberá incluir siempre una valoración de la función renal (ver sección 4.2.).

El uso de Diován en pacientes después de un infarto de miocardio suele dar lugar a una cierta reducción de la presión arterial. No obstante, si se sigue la pauta posológica, normalmente no es necesario interrumpir el tratamiento por una hipotensión sintomática continuada (ver sección 4.2).

Insuficiencia cardiaca

En pacientes con insuficiencia cardiaca, la triple combinación de un inhibidor de la ECA, un betabloqueante y Diován no ha demostrado ningún beneficio clínico (ver sección 5.1.). Esta combinación parece aumentar el riesgo de acontecimientos adversos y por lo tanto no se recomienda.

Se deberá tener cuidado cuando se inicie el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardiaca deberá incluir siempre una valoración de la función renal (ver sección 4.2.).

El uso de Diován en pacientes con insuficiencia cardiaca suele dar lugar a una cierta reducción de la presión arterial. No obstante, si se sigue la pauta posológica, normalmente no es necesario interrumpir el tratamiento por una hipotensión sintomática continuada (ver sección 4.2).

En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina (p.ej. pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y en caso raros con

insuficiencia renal aguda y/o muerte. Como valsartán es un antagonista de la angiotensina II, no puede excluirse que el uso de Diován pueda asociarse con una alteración de la función renal.

Otras afecciones con estimulación del sistema renina-angiotensina

En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Como valsartán es un antagonista de la angiotensina II, no puede excluirse que el uso de Diován pueda asociarse con una alteración de la función renal.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante no recomendado

Litio

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de sus efectos tóxicos durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA. Debido a la ausencia de experiencia en el uso concomitante de valsartán y litio, no se recomienda esta combinación. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una monitorización exhaustiva de los niveles séricos de litio.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio

Si se considera necesario el uso de un medicamento que afecte a los niveles de potasio en combinación con valsartán, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

Precauciones necesarias con el uso concomitante

Medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos

Cuando se administran antagonistas de la angiotensina II concomitantemente con AINEs, puede atenuarse el efecto antihipertensivo. Asimismo, la administración concomitante de antagonistas de la angiotensina II y AINEs puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal y un aumento del potasio sérico. Por ello, se recomienda monitorizar la función renal al inicio del tratamiento, así como una adecuada hidratación del paciente.

Otros

En estudios de interacción farmacológica con valsartán, no se han hallado interacciones clínicamente significativas con valsartán ni con ninguna de las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino y glibenclamida.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de ARAII durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que

tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia); ver también sección 5.3. “Datos preclínicos sobre seguridad”. Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Como no existe información acerca del uso de valsartán durante la lactancia, no se recomienda la administración de Diován y son preferibles otros tratamientos alternativos con mejores perfiles de seguridad establecidos, especialmente cuando se amamanta a un recién nacido o prematuro.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir. Al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que ocasionalmente puede aparecer mareo o fatiga.

4.8 Reacciones adversas

En ensayos clínicos controlados en pacientes con hipertensión, la incidencia total de reacciones adversas (RAs) fue comparable a la del placebo y acorde con la farmacología de valsartán. La incidencia de RA no pareció estar relacionada con la dosis ni con la duración del tratamiento y tampoco mostró asociación alguna con el sexo, la edad o la raza

Las RAs notificadas en los ensayos clínicos, experiencia post-comercialización y datos de laboratorio se enumeran a continuación, clasificadas por órganos y sistemas.

Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia, con las más frecuentes primero, según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), incluyendo casos aislados. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Para todas las RAs notificadas en la experiencia post-comercialización y en los datos de laboratorio, no es posible aplicar ninguna frecuencia, y por tanto, se mencionan con una “frecuencia no conocida”.

▪ Hipertensión

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuencia no conocida	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuencia no conocida	Aumento del potasio sérico
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos vasculares	
Frecuencia no conocida	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Tos

Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes	Dolor abdominal
Trastornos hepato biliares	
Frecuencia no conocida	Elevación de los valores de la función hepática, incluyendo aumento de la bilirrubina sérica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuencia no conocida	Angioedema, erupción cutánea, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuencia no conocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia no conocida	Insuficiencia y deterioro renal, elevación de la creatinina sérica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes	Fatiga

El perfil de seguridad observado en estudios clínicos controlados en pacientes después de un infarto de miocardio o con insuficiencia cardíaca es diferente del perfil general de seguridad observado en pacientes hipertensos. Esto puede tener relación con la enfermedad subyacente de los pacientes. Las RAs que tuvieron lugar en pacientes tras un infarto de miocardio o con insuficiencia cardíaca se enumeran a continuación:

- **Después de un infarto de miocardio o con insuficiencia cardíaca**

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuencia no conocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes	Hiperpotasemia
Frecuencia no conocida	Aumento del potasio sérico
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos, mareo postural
Poco frecuentes	Síncope, Cefalea
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión, hipotensión ortostática
Frecuencia no conocida	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes	Náuseas, diarrea
Trastornos hepato biliares	
Frecuencia no conocida	Elevación de los valores de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Angioedema
Frecuencia no conocida	Erupción cutánea, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuencia no conocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	

Frecuentes	Insuficiencia y deterioro renal
Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda, elevación de la creatinina sérica
Frecuencia no conocida	Aumento del nitrógeno ureico en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes	Astenia, fatiga

4.9 Sobredosis

Síntomas

La sobredosis por Diován puede dar lugar a una marcada hipotensión, que puede provocar un nivel bajo de conocimiento, colapso circulatorio y/o shock.

Tratamiento

Las medidas terapéuticas dependen del momento de la ingestión y del tipo y gravedad de los síntomas; siendo de suma importancia la estabilización del estado circulatorio.

Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición supina y se instaurarán medidas de corrección del volumen sanguíneo.

No es probable que valsartán se elimine mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de angiotensina II, monofármacos, código ATC: C09CA03.

Valsartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (Ang II) potente y específico con actividad por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT₁, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. Los niveles plasmáticos elevados de Ang II tras un bloqueo del receptor AT₁ con valsartán puede estimular al receptor AT₂ que no está bloqueado, lo que parece compensar el efecto del receptor AT₁. Valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor AT₁ y muestra una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces mayor) por el receptor AT₁ que por el receptor AT₂. Valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos por ser de importancia en la regulación cardiovascular.

Valsartán no inhibe la ECA (también conocida como quinasa II) que transforma la Ang I en Ang II y degrada la bradiquinina. Dado que no hay un efecto sobre la ECA y no se potencia la bradiquinina ni la sustancia P, es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien con la tos. En los ensayos clínicos en que se comparó valsartán con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente inferior ($P < 0,05$) en pacientes tratados con valsartán que en los tratados con un inhibidor de la ECA (2,6% frente a 7,9% respectivamente). En un ensayo clínico, en pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA, el 19,5% de los sujetos del ensayo que recibieron valsartán y el 19,0% de los que recibieron un diurético tiazídico experimentaron tos, en comparación con el 68,5% de los tratados con el inhibidor de la ECA ($P < 0,05$).

Infarto de miocardio reciente

El ensayo *VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion* (VALIANT) fue un estudio randomizado, controlado, multinacional y a doble ciego realizado en 14.703 pacientes con infarto agudo de miocardio y signos, síntomas o evidencia radiológica de insuficiencia cardíaca congestiva y/o evidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (manifestada por una fracción de eyección $\leq 40\%$ mediante ventriculografía con radioisótopo o $\leq 35\%$ mediante ecocardiografía o angiografía de contraste ventricular). Los pacientes fueron randomizados entre las 12 horas y los 10 días después del inicio de los síntomas de infarto de miocardio a valsartán, captopril o la combinación de ambos. La duración media del tratamiento fue de dos años. El criterio de valoración principal fue la mortalidad por cualquier causa.

Valsartán fue tan eficaz como captopril en reducir la mortalidad por cualquier causa después de un infarto de miocardio. La mortalidad por cualquier causa fue similar en los grupos de valsartán (19,9%), captopril (19,5%) y valsartán + captopril (19,3%). La combinación de valsartán y captopril no añadió ningún beneficio adicional a captopril solo. No se observó diferencia entre valsartán y captopril en la mortalidad por cualquier causa en función de la edad, sexo, raza, terapias basales o enfermedad subyacente.

Valsartán también fue eficaz para prolongar el tiempo hasta que se produce mortalidad de causa cardiovascular y reducir la mortalidad cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio recurrente, paro cardíaco con maniobras de resucitación eficaces y accidente cerebrovascular no mortal (criterio de valoración secundario compuesto).

El perfil de seguridad de valsartán fue acorde con la evolución clínica de los pacientes tratados tras un infarto de miocardio. En cuanto a la función renal, se observó una duplicación de la creatinina sérica en el 4,2% de los pacientes tratados con valsartán, en el 4,8% de los pacientes tratados con valsartán + captopril y en el 3,4% de los pacientes tratados con captopril. Se produjeron interrupciones del tratamiento debidas a diversos tipos de alteraciones de la función renal en el 1,1% de los pacientes tratados con valsartán, en el 1,3% de los pacientes tratados con valsartán + captopril y en el 0,8% de los pacientes tratados con captopril. Debe incluirse una valoración de la función renal en la evaluación de los pacientes después de un infarto de miocardio.

No hubo diferencia en la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad o la morbilidad cardiovascular cuando se administraron betabloqueantes junto con la combinación valsartán + captopril, valsartán solo o captopril solo. Independientemente del tratamiento, la mortalidad fue inferior en el grupo de pacientes tratados con un betabloqueante, lo que sugiere que el beneficio conocido del betabloqueante en esta población se mantuvo en este ensayo.

Insuficiencia cardíaca

El Val-HeFT fue un ensayo clínico randomizado, controlado y multinacional de valsartán comparado con un placebo sobre la morbilidad y la mortalidad en 5.010 pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA clase II (62%), III (36%) y IV (2%) que recibían tratamiento habitual con FEVI < 40% y con un diámetro diastólico interno ventricular izquierdo (DDIVI) superior a 2,9 cm/m². El tratamiento de base incluyó inhibidores de la ECA (93%), diuréticos (86%), digoxina (67%) y betabloqueantes (36%). La duración media del seguimiento fue de casi dos años. La dosis diaria media de Diován en el Val-HeFT fue de 254 mg. El estudio tenía 2 objetivos primarios: la mortalidad por cualquier causa (tiempo hasta la muerte) y un compuesto de mortalidad y morbilidad por insuficiencia cardíaca (tiempo hasta el primer episodio) definido como muerte, muerte súbita con reanimación, hospitalización por insuficiencia cardíaca o administración intravenosa de agentes inotrópicos o vasodilatadores durante al menos cuatro horas sin hospitalización.

La mortalidad por cualquier causa fue similar ($p = \text{NS}$) en los grupos de valsartán (19,7%) y placebo (19,4%). El beneficio primario fue una reducción del riesgo del 27,5% (IC del 95%: 17 al 37%) para el tiempo hasta la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca (13,9% frente al 18,5%). Se observaron resultados que parecían favorecer al placebo (mortalidad y morbilidad compuesta del 21,9% en el grupo del placebo frente al 25,4% en el de valsartán) en los pacientes que recibieron la triple combinación de un inhibidor de la ECA, un betabloqueante y valsartán.

En un subgrupo de pacientes que no recibieron un inhibidor de la ECA ($n = 366$), los beneficios en la morbilidad fueron mayores. En este subgrupo, la mortalidad por cualquier causa se redujo de forma significativa con valsartán en comparación con placebo en un 33% (IC del 95%: -6% al 58%) (17,3% valsartán frente al 27,1% placebo) y en compuesto de mortalidad y morbilidad el riesgo se redujo significativamente en un 44% (24,9% valsartán frente al 42,5% placebo).

En pacientes que recibieron un inhibidor de la ECA sin un betabloqueante, la mortalidad por cualquier causa fue similar ($p = \text{NS}$) en los grupos de valsartán (21,8%) y placebo (22,5%). El riesgo compuesto de mortalidad y morbilidad se redujo significativamente en un 18,3% (IC del 95%: 8% al 28%) con valsartán en comparación con el placebo (31,0% frente al 36,3%).

En la población total de Val-HeFT, los pacientes tratados con valsartán mostraron una mejoría significativa en la clase de la NYHA y en los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, entre ellos disnea, fatiga, edema y estertores, en comparación con el placebo. Los pacientes tratados con valsartán presentaron una mejor calidad de vida, como demostró el cambio en la puntuación del *Minnesota Living with Heart Failure* desde la medida basal hasta la medida final del estudio en comparación con placebo.

La fracción de eyección en los pacientes tratados con valsartán aumentó significativamente y el DDDVI se redujo significativamente desde la medida basal hasta la medida final del estudio en comparación con placebo.

Hipertensión

La administración de Diován a enfermos hipertensos reduce la presión arterial sin modificar la frecuencia cardíaca.

Cuando se administra una dosis oral única, el inicio de la actividad antihipertensiva tiene lugar en las primeras 2 horas en la mayoría de los pacientes y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza en 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la dosis. Cuando se administran dosis repetidas, el efecto antihipertensivo está sustancialmente presente en 2 semanas, y los efectos máximos se alcanzan en 4 semanas y se mantienen durante el tratamiento prolongado. Si se añade hidroclorotiazida, se observa una reducción adicional y significativa de la presión arterial.

La interrupción brusca de Diován no se ha asociado a fenómenos de hipertensión de rebote ni a otros acontecimientos clínicos adversos.

En pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2 y microalbuminuria, valsartán ha demostrado reducir la excreción urinaria de albúmina. El estudio MARVAL (*Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) evaluó la reducción de la excreción urinaria de albúmina (EUA) con valsartán (80-160 mg/una vez al día) frente a amlodipino (5-10 mg/una vez al día), en 332 pacientes con diabetes de tipo 2 (edad media: 58 años; 265 hombres) con microalbuminuria (valsartán: 58 µg/min; amlodipino: 55,4 µg/min), presión arterial normal o elevada y función renal conservada (creatinina en sangre < 120 µmol/l). A las 24 semanas, la EUA se redujo ($p < 0,001$) en un 42% (-24,2 µg/min; IC del 95%: -40,4 al -19,1) con valsartán y aproximadamente en un 3% (-1,7 µg/min; IC del 95%: -5,6 al 14,9) con amlodipino a pesar de las tasas similares de reducción de la presión arterial en ambos grupos.

El estudio *Diovan Reduction of Proteinuria* (DROP) examinó además la eficacia de valsartán para reducir la EUA en 391 pacientes hipertensos (PA = 150/88 mmHg) con diabetes de tipo 2, albuminuria (media = 102 µg/min; 20-700 µg/min) y función renal conservada (creatinina sérica media = 80 µmol/l). Los pacientes fueron randomizados a una de las 3 posologías de valsartán (160, 320 y 640 mg/una vez al día) y tratados durante 30 semanas. El objeto del estudio era determinar la dosis óptima de valsartán para reducir la EUA en pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2. A las 30 semanas, el cambio porcentual de la EUA se redujo significativamente en un 36% desde la situación basal con valsartán 160 mg (IC del 95%: 22 al 47%), y en un 44% con valsartán 320 mg (IC del 95%: 31 al 54%). Se concluyó que 160-320 mg de valsartán producían reducciones clínicamente relevantes de la EUA en pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2.

Infarto de miocardio reciente

El ensayo *VALsartan In Acute myocardial INfarcTion* (VALIANT) fue un estudio randomizado, controlado, multinacional y a doble ciego realizado en 14.703 pacientes con infarto agudo de miocardio y signos, síntomas o evidencia radiológica de insuficiencia cardíaca congestiva y/o evidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (manifestada por una fracción de eyección $\leq 40\%$ mediante ventriculografía con radioisótopo $\leq 35\%$ mediante ecocardiografía o angiografía de contraste ventricular). Los pacientes fueron randomizados entre las 12 horas y los 10 días después del inicio de los síntomas de infarto de miocardio a valsartán, captopril o la combinación de ambos. La duración media del tratamiento fue de dos años. El criterio de valoración principal fue la mortalidad por cualquier causa.

Valsartán fue tan eficaz como el captopril en reducir la mortalidad por cualquier causa después de un infarto de miocardio. La mortalidad por cualquier causa fue similar en los grupos de valsartán (19,9%), captopril (19,5%) y valsartán + captopril (19,3%). La combinación de valsartán y captopril no añadió ningún beneficio adicional a captopril solo. No se observó diferencia entre valsartán y captopril en la mortalidad por cualquier causa en función de la edad, sexo, raza, terapias basales o enfermedad subyacente. Valsartán también fue eficaz para prolongar el tiempo hasta que se produce mortalidad de causa cardiovascular y reducir la mortalidad cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio recurrente, paro cardíaco con maniobras de resucitación eficaces y accidente cerebrovascular no mortal (criterio de valoración secundario compuesto).

El perfil de seguridad de valsartán fue acorde con la evolución clínica de los pacientes tratados tras un infarto de miocardio. En cuanto a la función renal, se observó una duplicación de la creatinina sérica en el

4,2% de los pacientes tratados con valsartán, en el 4,8% de los pacientes tratados con valsartán + captopril y en el 3,4% de los pacientes tratados con captopril. Se produjeron interrupciones del tratamiento debidas a diversos tipos de alteraciones de la función renal en el 1,1% de los pacientes tratados con valsartán, en el 1,3% de los pacientes tratados con valsartán + captopril y en el 0,8% de los pacientes tratados con captopril. Debe incluirse una valoración de la función renal en la evaluación de los pacientes después de un infarto de miocardio.

No hubo diferencia en la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad o la morbilidad cardiovascular cuando se administraron betabloqueantes junto con la combinación valsartán + captopril, valsartán solo o captopril solo. Independientemente del tratamiento, la mortalidad fue inferior en el grupo de pacientes tratados con un betabloqueante, lo que sugiere que el beneficio conocido del betabloqueante en esta población se mantuvo en este ensayo.

Insuficiencia cardiaca

El Val-HeFT fue un ensayo clínico randomizado, controlado y multinacional de valsartán comparado con un placebo sobre la morbilidad y la mortalidad en 5.010 pacientes con insuficiencia cardiaca NYHA clase II (62%), III (36%) y IV (2%) que recibían tratamiento habitual con FEVI < 40% y con un diámetro diastólico interno ventricular izquierdo (DDIVI) superior a 2,9 cm/m². El tratamiento de base incluyó inhibidores de la ECA (93%), diuréticos (86%), digoxina (67%) y betabloqueantes (36%). La duración media del seguimiento fue de casi dos años. La dosis diaria media de Diován en el Val-HeFT fue de 254 mg. El estudio tenía 2 objetivos primarios: la mortalidad por cualquier causa (tiempo hasta la muerte) y un compuesto de mortalidad y morbilidad por insuficiencia cardiaca (tiempo hasta el primer episodio) definido como muerte, muerte súbita con reanimación, la hospitalización por insuficiencia cardiaca o la administración intravenosa de agentes inotrópicos o vasodilatadores durante al menos cuatro horas sin hospitalización.

La mortalidad por cualquier causa fue similar ($p = \text{NS}$) en los grupos de valsartán (19,7%) y placebo (19,4%). El beneficio primario fue una reducción del riesgo del 27,5% (IC del 95%: 17 al 37%) para el tiempo hasta la primera hospitalización por insuficiencia cardiaca (13,9% frente al 18,5%). Se observaron resultados que parecían favorecer al placebo (mortalidad y morbilidad compuesta del 21,9% en el grupo del placebo frente al 25,4% en el de valsartán) en los pacientes que recibieron la triple combinación de un inhibidor de la ECA, un betabloqueante y valsartán.

En un subgrupo de pacientes que no recibieron un inhibidor de la ECA ($n = 366$), los beneficios en la morbilidad fueron mayores. En este subgrupo, la mortalidad por cualquier causa se redujo de forma significativa con valsartán en comparación con placebo en un 33% (IC del 95%: -6% al 58%) (17,3% valsartán frente al 27,1% placebo) y en compuesto de mortalidad y morbilidad el riesgo se redujo significativamente en un 44% (24,9% valsartán frente al 42,5% placebo).

En pacientes que recibieron un inhibidor de la ECA sin un betabloqueante, la mortalidad por cualquier causa fue similar ($p = \text{NS}$) en los grupos de valsartán (21,8%) y placebo (22,5%). El riesgo compuesto de mortalidad y morbilidad se redujo significativamente en un 18,3% (IC del 95%: 8% al 28%) con valsartán en comparación con el placebo (31,0% frente al 36,3%).

En la población total de Val-HeFT, los pacientes tratados con valsartán mostraron una mejoría significativa en la clase de la NYHA y en los signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, entre ellos disnea, fatiga, edema y estertores, en comparación con el placebo. Los pacientes tratados con valsartán presentaron una mejor calidad de vida, como demostró el cambio en la puntuación del *Minnesota Living with Heart Failure* desde la medida basal hasta la medida final del estudio en comparación con placebo. La fracción de eyección en los pacientes tratados con valsartán aumentó significativamente y el DDIVI se redujo significativamente desde la situación basal hasta la situación final del estudio en comparación con el placebo.

Hipertensión

La administración de Diován a enfermos hipertensos reduce la presión arterial sin modificar la frecuencia cardiaca.

Cuando se administra una dosis oral única, el inicio de la actividad antihipertensiva tiene lugar en las primeras 2 horas en la mayoría de los pacientes y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza en 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la dosis. Cuando se administran

dosis repetidas, el efecto antihipertensivo está sustancialmente presente en 2 semanas, y los efectos máximos se alcanzan efectos máximos en 4 semanas y se mantienen durante el tratamiento prolongado. Si se añade hidroclorotiazida, se observa una reducción adicional y significativa de la presión arterial. La interrupción brusca de Diován no se ha asociado a fenómenos de hipertensión de rebote ni a otros acontecimientos clínicos adversos.

En pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2 y microalbuminuria, valsartán ha demostrado reducir la excreción urinaria de albúmina. El estudio MARVAL (*Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) evaluó la reducción de la excreción urinaria de albúmina (EUA) con valsartán (80-160 mg/una vez al día) frente a amlodipino (5-10 mg/una vez al día), en 332 pacientes con diabetes de tipo 2 (edad media: 58 años; 265 hombres) con microalbuminuria (valsartán: 58 µg/min; amlodipino: 55,4 µg/min), presión arterial normal o elevada y función renal conservada (creatinina en sangre < 120 µmol/l). A las 24 semanas, la EUA se redujo ($p < 0,001$) en un 42% (−24,2 µg/min; IC del 95%: −40,4 al −19,1) con valsartán y aproximadamente en un 3% (−1,7 µg/min; IC del 95%: −5,6 al 14,9) con amlodipino a pesar de las tasas similares de reducción de la presión arterial en ambos grupos.

El estudio *Diovan Reduction of Proteinuria* (DROP) examinó además la eficacia de valsartán para reducir la EUA en 391 pacientes hipertensos (PA = 150/88 mmHg) con diabetes de tipo 2, albuminuria (media = 102 µg/min; 20-700 µg/min) y función renal conservada (creatinina sérica media = 80 µmol/l). Los pacientes fueron randomizados a una de las 3 posologías de valsartán (160, 320 y 640 mg/una vez al día) y tratados durante 30 semanas. El objeto del estudio era determinar la dosis óptima de valsartán para reducir la EUA en pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2. A las 30 semanas, el cambio porcentual de la EUA se redujo significativamente en un 36% desde la situación basal con valsartán 160 mg (IC del 95%: 22 al 47%), y en un 44% con valsartán 320 mg (IC del 95%: 31 al 54%). Se concluyó que 160-320 mg de valsartán producían reducciones clínicamente relevantes de la EUA en pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Tras la administración oral de valsartán en monoterapia, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de valsartán en 2–4 horas. La biodisponibilidad absoluta media es del 23%. La comida reduce la exposición (medida por el AUC) de valsartán en un 40% aproximadamente y la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) en un 50% aproximadamente, aunque a partir de 8 horas después de la administración, las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares en los grupos que recibieron la medicación en ayunas y con alimento. Sin embargo, este descenso del AUC no se acompaña de una disminución clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por tanto valsartán puede administrarse con o sin comida.

Distribución:

El volumen de distribución de valsartán en estado estacionario tras su administración intravenosa es de unos 17 litros, lo cual indica que valsartán no se distribuye mucho a los tejidos. Valsartán presenta una elevada fijación a las proteínas séricas (94–97%), principalmente a la albúmina sérica.

Biotransformación:

Valsartán no se biotransforma mucho, puesto que solo se recupera aproximadamente el 20% de la dosis en forma de metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidroxil en plasma a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Excreción:

La cinética de eliminación de valsartán es multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1$ h y $t_{1/2\beta}$ aproximadamente 9 h). Valsartán se elimina principalmente por excreción biliar en las heces (aproximadamente el 83% de la dosis) y por vía renal en la orina (aproximadamente el 13% de la dosis), en su mayor parte como compuesto inalterado. Tras su administración intravenosa, el aclaramiento plasmático es de 2 l/h aproximadamente, y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente el 30% del aclaramiento total). La semivida de valsartán es de 6 horas.

En pacientes con insuficiencia cardíaca:

El tiempo medio hasta la concentración máxima y la semivida de eliminación de valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca son similares a los observados en voluntarios sanos. Los valores de AUC y $cm_{\max}$ de valsartán son casi proporcionales al aumento de la dosis a lo largo del intervalo de dosificación clínica (40 a 160 mg dos veces al día). El factor promedio de acumulación es de aproximadamente 1,7. El aclaramiento aparente de valsartán tras su administración oral es de aproximadamente 4,5 l/h. La edad no afecta el aclaramiento aparente en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

En pacientes con insuficiencia cardíaca:

El tiempo medio hasta la concentración máxima y la semivida de eliminación de valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca son similares a los observados en voluntarios sanos. Los valores de AUC y $cm_{\max}$ de valsartán son casi proporcionales al aumento de la dosis a lo largo del intervalo de dosificación clínica (40 a 160 mg dos veces al día). El factor promedio de acumulación es de aproximadamente 1,7. El aclaramiento aparente de valsartán tras su administración oral es de aproximadamente 4,5 l/h. La edad no afecta el aclaramiento aparente en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Algunas personas de edad avanzada muestran una exposición sistémica a valsartán algo más elevada que los sujetos jóvenes; sin embargo, esta diferencia no ha mostrado tener ninguna importancia clínica.

Insuficiencia renal

Como cabe esperar de un fármaco cuyo aclaramiento renal representa únicamente el 30% del aclaramiento plasmático total, no se observa correlación entre la función renal y la exposición sistémica a valsartán. Por consiguiente, no se precisa ningún ajuste posológico en los enfermos con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina > 10 ml/min). Actualmente no existe experiencia acerca del uso seguro en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 10 ml/min ni en pacientes sometidos a diálisis, por lo que valsartán debe utilizarse con precaución en dichos pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2). Valsartán presenta una elevada fijación a las proteínas plasmáticas y no es probable que se elimine durante la diálisis.

Insuficiencia hepática

Aproximadamente el 70% de la dosis absorbida se elimina en la bilis, principalmente de forma inalterada. Valsartán no sufre ninguna biotransformación de interés. En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada se observó una duplicación de la exposición (AUC) en comparación con los sujetos sanos. No obstante, no se observó correlación alguna entre la concentración plasmática de valsartán y el grado de alteración de la función hepática. Diován no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática grave (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinogénico no revelan ningún riesgo específico para el hombre. En ratas, unas dosis maternales tóxicas (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) en la descendencia (ver sección 4.6). Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m^2 (los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En estudios no clínicos de seguridad, las dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso) causaron en ratas una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) e indicios de cambios en la hemodinámica renal (ligero aumento de la urea plasmática e hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos). Estas dosis en ratas (200 a 600 mg/kg/día) son aproximadamente 6 y 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m^2 (los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En titís, a dosis similares, los cambios fueron semejantes aunque más graves, particularmente en el riñón, donde evolucionaron a nefropatía con aumento de la urea y de la creatinina.

También se observó en ambas especies, una hipertrofia de las células renales yuxtaglomerulares. Se consideró que estos cambios eran debidos al efecto farmacológico de valsartán, que produce una hipotensión prolongada, especialmente en titís. A las dosis terapéuticas de valsartán en humanos, la hipertrofia de las células renales yuxtaglomerulares no parece tener ninguna relevancia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

[Para completar a nivel nacional]

6.2 Incompatibilidades

[Para completar a nivel nacional]

6.3 Periodo de validez

[Para completar a nivel nacional]

6.4 Precauciones especiales de conservación

[Para completar a nivel nacional]

6.5 Naturaleza y contenido del envase

[Para completar a nivel nacional]

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I: Para completar a nivel nacional]

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

[Para completar a nivel nacional]

ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diován y nombres asociados (ver Anexo I) 40 mg comprimidos recubiertos con película.

Valsartán

Diován y nombres asociados (ver Anexo I) 40 mg cápsulas duras.

Valsartán

Diován y nombres asociados (ver Anexo I) 80 mg comprimidos recubiertos con película.

Valsartán

Diován y nombres asociados (ver Anexo I) 80 mg cápsulas duras.

Valsartán

Diován y nombres asociados (ver Anexo I) 160 mg comprimidos recubiertos con película.

Valsartán

Diován y nombres asociados (ver Anexo I), 160 mg cápsulas duras.

Valsartán

Diován y nombres asociados (ver Anexo I), 320 mg comprimidos recubiertos con película.

Valsartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de valsartán.

Cada cápsula contiene 40 mg de valsartán.

Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de valsartán.

Cada cápsula contiene 80 mg de valsartán.

Cada comprimido recubierto con película contiene 160 mg de valsartán.

Cada cápsula contiene 160 mg de valsartán.

Cada comprimido recubierto con película contiene 320 mg de valsartán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

[Para completar a nivel nacional]

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

[Para completar a nivel nacional]

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I: a completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[Para completar a nivel nacional]

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**BLÍSTERS****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Diován y nombres asociados (ver Anexo I) 40 mg comprimidos recubiertos con película.

Valsartán

Diován y nombres asociados (ver Anexo I) 40 mg cápsulas duras.

Valsartán

Diován y nombres asociados (ver Anexo I) 80 mg comprimidos recubiertos con película.

Valsartán

Diován y nombres asociados (ver Anexo I) 80 mg cápsulas duras.

Valsartán

Diován y nombres asociados (ver Anexo I) 160 mg comprimidos recubiertos con película.

Valsartán

Diován y nombres asociados (ver Anexo I) 160 mg cápsulas duras.

Valsartán

Diován y nombres asociados (ver Anexo I), 320 mg comprimidos recubiertos con película.

Valsartán

[Ver Anexo I: Para completar a nivel nacional]

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I: Para completar a nivel nacional]

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

[Para completar a nivel nacional]

PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Diován y nombres asociados (ver Anexo I) 40 mg comprimidos recubiertos con película.

Diován y nombres asociados (ver Anexo I) 40 mg cápsulas duras.

Diován y nombres asociados (ver Anexo I) 80 mg comprimidos recubiertos con película.

Diován y nombres asociados (ver Anexo I) 80 mg cápsulas duras.

Diován y nombres asociados (ver Anexo I) 160 mg comprimidos recubiertos con película.

Diován y nombres asociados (ver Anexo I) 160 mg cápsulas duras.

Diován y nombres asociados (ver Anexo I) 320 mg comprimidos recubiertos con película.

[Ver Anexo I: Para completar a nivel nacional]

Valsartán

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que padece es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Diován y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Diován
3. Cómo tomar Diován
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Diován
6. Información adicional

1. QUÉ ES DIOVÁN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Diován pertenece a una clase de medicamentos conocidos como antagonistas de los receptores de la angiotensina II que ayudan a controlar la presión arterial elevada. La angiotensina II es una sustancia del cuerpo que hace que los vasos sanguíneos se estrechen, causando un aumento de la presión arterial. Diován actúa bloqueando el efecto de la angiotensina II. Como consecuencia, los vasos sanguíneos se relajan y la presión arterial disminuye.

Diován 40 mg comprimidos recubiertos con película **se puede utilizar para dos afecciones diferentes:**

- **para tratar a personas después de un ataque cardíaco reciente** (infarto de miocardio). “Reciente” significa aquí entre 12 horas y 10 días,
- **para tratar la insuficiencia cardíaca sintomática.** Diován se utiliza cuando no se puede utilizar un grupo de medicamentos llamados inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (una medicación para tratar la insuficiencia cardíaca) o se puede utilizar junto con inhibidores de la ECA cuando no se pueden usar betabloqueantes (otra medicación para tratar la insuficiencia cardíaca). Entre los síntomas de la insuficiencia cardíaca figuran la falta de aliento y la hinchazón de pies y piernas por retención de líquidos. Se debe a que el músculo cardíaco no puede bombear la sangre con suficiente fuerza para proporcionar toda la sangre necesaria para el cuerpo.

Diován 40 mg cápsulas duras **se puede utilizar para dos afecciones diferentes:**

- **para tratar a personas después de un ataque cardíaco reciente** (infarto de miocardio). “Reciente” significa aquí entre 12 horas y 10 días,
- **para tratar la insuficiencia cardíaca sintomática.** Diován se utiliza cuando no se puede utilizar un grupo de medicamentos llamados inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (una medicación para tratar la insuficiencia cardíaca) o se puede utilizar junto con inhibidores de la ECA

cuando no se pueden usar betabloqueantes (otra medicación para tratar la insuficiencia cardíaca). Entre los síntomas de la insuficiencia cardíaca figuran la falta de aliento y la hinchazón de pies y piernas por retención de líquidos. Se debe a que el músculo cardíaco no puede bombear la sangre con suficiente fuerza para proporcionar toda la sangre necesaria para el cuerpo.

Diován 80 mg comprimidos recubiertos con película **se puede utilizar para tres afecciones diferentes:**

- **para tratar la presión arterial elevada.** La hipertensión aumenta la carga del corazón y de las arterias. Si no se trata, puede dañar los vasos sanguíneos del cerebro, corazón y riñones y puede provocar una apoplejía, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal. La presión arterial elevada aumenta el riesgo de ataques cardíacos. La disminución de la presión arterial a valores normales reduce el riesgo de desarrollar estos trastornos,
- **para tratar a personas después de un ataque cardíaco reciente** (infarto de miocardio). “Reciente” significa aquí entre 12 horas y 10 días,
- **para tratar la insuficiencia cardíaca sintomática.** Diován se utiliza cuando no se puede utilizar un grupo de medicamentos llamados inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (una medicación para tratar la insuficiencia cardíaca) o se puede utilizar junto con inhibidores de la ECA cuando no se pueden usar betabloqueantes (otra medicación para tratar la insuficiencia cardíaca). Entre los síntomas de la insuficiencia cardíaca figuran la falta de aliento y la hinchazón de pies y piernas por retención de líquidos. Se debe a que el músculo cardíaco no puede bombear la sangre con suficiente fuerza para proporcionar toda la sangre necesaria para el cuerpo.

Diován 80 mg cápsulas duras **se puede utilizar para tres afecciones diferentes:**

- **para tratar la presión arterial elevada.** La hipertensión aumenta la carga del corazón y de las arterias. Si no se trata, puede dañar los vasos sanguíneos del cerebro, corazón y riñones y puede provocar una apoplejía, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal. La presión arterial elevada aumenta el riesgo de ataques cardíacos. La disminución de la presión arterial a valores normales reduce el riesgo de desarrollar estos trastornos,
- **para tratar a personas después de un ataque cardíaco reciente** (infarto de miocardio). “Reciente” significa aquí entre 12 horas y 10 días,
- **para tratar la insuficiencia cardíaca sintomática.** Diován se utiliza cuando no se puede utilizar un grupo de medicamentos llamados inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (una medicación para tratar la insuficiencia cardíaca) o se puede utilizar además de los inhibidores de la ECA cuando no se pueden usar betabloqueantes (otra medicación para tratar la insuficiencia cardíaca). Entre los síntomas de la insuficiencia cardíaca figuran la falta de aliento y la hinchazón de pies y piernas por retención de líquidos. Se debe a que el músculo cardíaco no puede bombear la sangre con suficiente fuerza para proporcionar toda la sangre necesaria para el cuerpo.

Diován 160 mg comprimidos recubiertos con película **se puede utilizar para tres afecciones diferentes:**

- **para tratar la presión arterial elevada.** La hipertensión aumenta la carga del corazón y de las arterias. Si no se trata, puede dañar los vasos sanguíneos del cerebro, corazón y riñones y puede provocar una apoplejía, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal. La presión arterial elevada aumenta el riesgo de ataques cardíacos. La disminución de la presión arterial a valores normales reduce el riesgo de desarrollar estos trastornos,
- **para tratar a personas después de un ataque cardíaco reciente** (infarto de miocardio). “Reciente” significa aquí entre 12 horas y 10 días,
- **para tratar la insuficiencia cardíaca sintomática.** Diován se utiliza cuando no se puede utilizar un grupo de medicamentos llamados inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (una medicación para tratar la insuficiencia cardíaca) o se puede utilizar además de los inhibidores de la ECA cuando no se pueden usar betabloqueantes (otra medicación para tratar la insuficiencia cardíaca). Entre los síntomas de la insuficiencia cardíaca figuran la falta de aliento y la hinchazón de pies y piernas por retención de líquidos. Se debe a que el músculo cardíaco no puede bombear la sangre con suficiente fuerza para proporcionar toda la sangre necesaria para el cuerpo.

Diován 160 mg cápsulas duras **se puede utilizar para tres afecciones diferentes:**

- **para tratar la presión arterial elevada.** La hipertensión aumenta la carga del corazón y de las arterias. Si no se trata, puede dañar los vasos sanguíneos del cerebro, corazón y riñones y puede

provocar una apoplejía, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal. La presión arterial elevada aumenta el riesgo de ataques cardíacos. La disminución de la presión arterial a valores normales reduce el riesgo de desarrollar estos trastornos,

- **para tratar a personas después de un ataque cardíaco reciente** (infarto de miocardio). “Reciente” significa aquí entre 12 horas y 10 días,
- **para tratar la insuficiencia cardíaca sintomática.** Diován se utiliza cuando no se puede utilizar un grupo de medicamentos llamados inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (una medicación para tratar la insuficiencia cardíaca) o se puede utilizar además de los inhibidores de la ECA cuando no se pueden usar betabloqueantes (otra medicación para tratar la insuficiencia cardíaca). Entre los síntomas de la insuficiencia cardíaca figuran la falta de aliento y la hinchazón de pies y piernas por retención de líquidos. Se debe a que el músculo cardíaco no puede bombear la sangre con suficiente fuerza para proporcionar toda la sangre necesaria para el cuerpo.

Diován 320 mg comprimidos recubiertos con película **se puede utilizar**

- **para tratar la presión arterial elevada.** La hipertensión aumenta la carga del corazón y de las arterias. Si no se trata, puede dañar los vasos sanguíneos del cerebro, corazón y riñones y puede provocar una apoplejía, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal. La presión arterial elevada aumenta el riesgo de ataques cardíacos. La disminución de la presión arterial a valores normales reduce el riesgo de desarrollar estos trastornos.

2. ANTES DE TOMAR DIOVÁN

No tome Diován:

- si es **alérgico** (hipersensible) al valsartán o a cualquiera de los demás componentes de Diován,
- si sufre una **enfermedad grave del hígado**,
- si está **embarazada de más de 3 meses** (también es preferible evitar Diován al inicio del embarazo; ver la sección de embarazo).

Si alguna de estas situaciones le afecta, no tome Diován.

Tenga especial cuidado con Diován:

- si sufre una enfermedad del hígado,
- si sufre una enfermedad grave del riñón o si está siendo sometido a diálisis,
- si sufre un estrechamiento de la arteria del riñón,
- si ha sido sometido recientemente a un trasplante de riñón (recibió un riñón nuevo),
- si está siendo tratado de un ataque cardíaco o de insuficiencia cardíaca, su médico puede comprobar su función renal,
- si sufre una enfermedad cardíaca grave diferente de la insuficiencia cardíaca o del ataque cardíaco,
- si está utilizando medicamentos que aumentan la cantidad de potasio en sangre. Entre ellos figuran los suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, los medicamento ahorradores de potasio y la heparina. Puede ser necesario controlar regularmente la cantidad de potasio en la sangre,
- si sufre aldosteronismo, una enfermedad en la que las glándulas suprarrenales producen demasiada hormona aldosterona. En este caso, no se recomienda tomar Diován,
- si ha perdido mucho líquido (deshidratación) a causa de una diarrea, vómitos o dosis elevadas de diuréticos (medicamentos para aumentar la eliminación de orina),
- no se recomienda el uso de Diován en niños y adolescentes (de menos de 18 años),
- debe informar a su médico si sospecha que está embarazada (o que podría estarlo). No se recomienda el uso de Diován al inicio del embarazo, y no debe tomarse si está embarazada de más de 3 meses, porque puede causar daños graves a su bebé si se utiliza en esta fase (ver sección de Embarazo).

Si alguna de estas situaciones le afecta, informe a su médico antes de tomar Diován.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

El efecto del tratamiento con Diován puede verse alterado si se toma junto con ciertos medicamentos. Puede ser necesario cambiar la dosis, tomar otras precauciones o, en algunos casos, finalizar el tratamiento de alguno de los medicamentos. Esto es aplicable tanto a los medicamentos adquiridos con receta como sin receta, especialmente:

- **otros medicamentos que disminuyan la presión arterial**, especialmente **diuréticos** (medicamentos para aumentar la eliminación de orina),
- **medicamentos que aumentan la cantidad de potasio** en sangre. Entre ellos figuran los suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, los medicamento ahorradores de potasio y la heparina,
- **ciertos medicamentos para tratar el dolor** llamados antiinflamatorios no esteroides (**AINes**),
- **litio**, un medicamento utilizado para tratar ciertos tipos de enfermedades psiquiátricas.

Además:

- si está siendo **tratado tras un ataque cardíaco**, no se recomienda la combinación con **inhibidores de la ECA** (una medicación para tratar un ataque cardíaco),
- si está siendo **tratado para la insuficiencia cardíaca**, no se recomienda la triple combinación con **inhibidores de la ECA y betabloqueantes** (una medicación para tratar la insuficiencia cardíaca).

Además:

- si está siendo tratado tras **un ataque cardíaco**, no se recomienda la combinación con **inhibidores de la ECA** una medicación para tratar un ataque cardíaco),
- si está siendo tratado para **la insuficiencia cardíaca**, no se recomienda la triple combinación con **inhibidores de la ECA y betabloqueantes** (una medicación para tratar la insuficiencia cardíaca).

Toma de Diován con los alimentos y bebidas

Puede tomar Diován con independencia de los alimentos.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

- **Debe informar a su médico si sospecha que está embarazada (o que podría estarlo).** Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar Diován antes de quedarse embarazada o tan pronto sepa que lo está, y le aconsejará que tome otro medicamento en lugar de Diován. No se recomienda el uso de Diován al inicio del embarazo, y no debe tomarse si está embarazada de más de 3 meses, porque puede causar daños graves a su bebé si se utiliza después del tercer mes de embarazo.
- **Informe a su médico si se encuentra en período de lactancia o a punto de iniciarlo.** No se recomienda el uso de Diován en las madres lactantes, y su médico puede elegir otro tratamiento para usted si desea iniciar la lactancia, especialmente si su bebé está recién nacido o fue prematuro.

Conducción y uso de máquinas

Antes de conducir un vehículo, usar herramientas o manejar máquinas, o llevar a cabo otras actividades que requieran concentración, asegúrese de conocer sus reacciones a los efectos de Diován. Al igual que muchos otros medicamentos utilizados para tratar la presión arterial elevada, Diován puede causar, en raras ocasiones, mareos y afectar la capacidad de concentración.

Información importante sobre algunos de los componentes de Diován

[Para completar a nivel nacional]

3. CÓMO TOMAR DIOVÁN

Para obtener los mejores resultados y reducir el riesgo de efectos adversos, tome siempre Diován exactamente como le indique su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. Las personas con presión arterial elevada no notan a menudo ningún signo de la enfermedad; muchas se sienten de forma normal. Esto hace que sea muy importante acudir a sus citas con el médico, incluso si se siente bien.

Después de un ataque cardíaco reciente: después de un ataque cardíaco se inicia generalmente el tratamiento a las 12 horas, normalmente a una dosis baja de 20 mg administrados dos veces al día. La dosis de 20 mg se obtiene dividiendo el comprimido de 40 mg. Su médico aumentará esta dosis gradualmente a lo largo de varias semanas hasta un máximo de 160 mg dos veces al día. La dosis final dependerá de su tolerancia particular.

Diován puede administrarse conjuntamente con otros tratamientos para el ataque cardíaco, y su médico decidirá qué tratamiento es adecuado para usted.

Insuficiencia cardíaca: el tratamiento se inicia generalmente con 40 mg dos veces al día. Su médico aumentará la dosis gradualmente a lo largo de varias semanas hasta un máximo de 160 mg dos veces al día. La dosis final dependerá de su tolerancia particular.

Diován puede administrarse conjuntamente con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca, y su médico decidirá qué tratamiento es adecuado para usted.

Presión arterial elevada: la dosis habitual es de 80 mg al día. En algunos casos su médico puede prescribir dosis más elevadas (p.ej. 160 mg o 320 mg). También puede combinar Diován con otro medicamento (p.ej. un diurético).

Después de un ataque cardíaco reciente: después de un ataque cardíaco se inicia generalmente el tratamiento a las 12 horas, normalmente a una dosis baja de 20 mg administrados dos veces al día. La dosis de 20 mg se obtiene dividiendo el comprimido de 40 mg. Su médico aumentará esta dosis gradualmente a lo largo de varias semanas hasta un máximo de 160 mg dos veces al día. La dosis final dependerá de su tolerancia particular.

Diován puede administrarse conjuntamente con otros tratamientos para el ataque cardíaco, y su médico decidirá qué tratamiento es adecuado para usted.

Insuficiencia cardíaca: el tratamiento se inicia generalmente con 40 mg dos veces al día. Su médico aumentará la dosis gradualmente a lo largo de varias semanas hasta un máximo de 160 mg dos veces al día. La dosis final dependerá de su tolerancia particular.

Diován puede administrarse conjuntamente con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca, y su médico decidirá qué tratamiento es adecuado para usted.

Presión arterial elevada: la dosis habitual es de 80 mg al día. En algunos casos su médico puede prescribir dosis más elevadas (p.ej. 160 mg o 320 mg). También puede combinar Diován con otro medicamento (p.ej. un diurético).

Puede tomar Diován con independencia de los alimentos. Trague Diován con un vaso de agua.

Tome Diován aproximadamente a la misma hora cada día.

Si toma más Diován del que debiera

Si nota un fuerte mareo o desmayo, tumbese y contacte con su médico inmediatamente. Si accidentalmente ha tomado demasiados comprimidos, contacte con su médico, farmacéutico u hospital.

Si olvidó tomar Diován

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. No obstante, si es casi la hora de la dosis siguiente, omita la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Diován

Si deja su tratamiento con Diován su enfermedad puede empeorar. No deje de tomar el medicamento a menos que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Diován puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Estos efectos adversos pueden producirse con ciertas frecuencias, que se definen a continuación:

- muy frecuentes: afectan a más de 1 de cada 10 pacientes,
- frecuentes: afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes,
- poco frecuentes: afectan a entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes,
- raros: afectan a entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes,
- muy raros: afectan a menos de 1 de cada 10000 pacientes,
- frecuencia no conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Algunos síntomas necesitan atención médica inmediata:

Puede experimentar síntomas de angioedema, tales como

- hinchazón en la cara, lengua o faringe,
- dificultad para tragar,
- erupción cutánea y dificultad para respirar.

Si experimenta alguno de estos síntomas, consulte a un médico inmediatamente.

Otros efectos adversos incluyen:

Frecuentes:

- mareo, mareo postural,
- baja presión arterial con síntomas como el mareo,
- reducción de la función renal (signos de deterioro renal).

Poco frecuentes:

- reacción alérgica con síntomas como erupción cutánea, picor, mareo, hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta, dificultad para respirar o tragar, mareo (signos de angioedema),
- pérdida súbita del conocimiento,
- sensación de rotación,
- marcada reducción de la función renal (signos de insuficiencia renal aguda),
- espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal (signos de hiperpotasemia),
- falta de aliento, dificultad para respirar estando acostado, hinchazón de los pies o piernas (signos de insuficiencia cardíaca),
- dolor de cabeza,
- tos,
- dolor abdominal,
- náuseas,
- diarrea,
- cansancio,
- debilidad.

Frecuencia no conocida

- erupción cutánea, picor, junto con algunos de los siguientes signos o síntomas: fiebre, dolor en las articulaciones, dolor muscular, hinchazón de los ganglios linfáticos y/o síntomas similares a los de la gripe (signos de enfermedad del suero),

- manchas rojas purpúreas, fiebre, picor (signos de inflamación de los vasos sanguíneos, también llamada vasculitis),
- hemorragia o contusiones más frecuentes de lo habitual (signos de trombocitopenia),
- dolor muscular (mialgia),
- fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca por infecciones (síntomas de bajo nivel de glóbulos blancos, también llamado neutropenia),
- reducción del nivel de hemoglobina y reducción del porcentaje de glóbulos rojos en la sangre (que, en casos graves, puede ocasionar una anemia),
- aumento del nivel de potasio en sangre (que, en casos graves, puede provocar espasmos musculares y un ritmo cardíaco anormal),
- elevación de los valores de la función hepática (que puede indicar lesión hepática), incluyendo un aumento del nivel de bilirrubina en sangre (que, en casos graves, puede provocar que la piel y los ojos se pongan amarillos),
- aumento del nivel del nitrógeno ureico en sangre y aumento del nivel de creatinina sérica (que pueden indicar anomalías de la función renal).

La frecuencia de algunos efectos adversos puede variar en función de su estado. Por ejemplo, ciertos efectos adversos como el mareo y la reducción de la función renal se observaron con menos frecuencia en pacientes tratados con hipertensión que en pacientes tratados por insuficiencia cardíaca y después de un ataque cardíaco reciente.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE DIOVÁN

- [Declaraciones de condiciones de conservación: a completar a nivel nacional]
- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilice Diován después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No utilice Diován si observa que el envase está dañado o muestra signos de deterioro.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Diován

[Para completar a nivel nacional]

Aspecto del producto y contenido del envase

[Para completar a nivel nacional]

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

[Ver Anexo I: Para completar a nivel nacional]

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al titular de la autorización de comercialización.

Este prospecto ha sido aprobado en

Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:

[Para completar a nivel nacional]