

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEI DOSAGGI,
DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI DELL' AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 40 mg Filmdabletten	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 40 mg Filmdabletten	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 80 mg Filmdabletten	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 80 mg Filmdabletten	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 160 mg Filmdabletten	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 160 mg Filmdabletten	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 320 mg Filmdabletten	320 mg	compresse rivestite con film	orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 320 mg Filmdabletten	320 mg	compresse rivestite con film	orale
Belgio	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Belgio	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Belgio	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Belgio	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Belgio	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Belgio	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Belgio	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	orale
Belgio	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	orale
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Cipro	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cipro	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Cipro	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cipro	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Cipro	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cipro	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Cipro	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cipro	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	orale
Repubblica Ceca	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Repubblica Ceca	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Danimarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Danimarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Danimarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Danimarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Estonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Estonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Estonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Estonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	orale
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	oral
Francia	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francia	Tareg 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Francia	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francia	Tareg 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Francia	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francia	Tareg 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzac 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzac 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis	Dalzac 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	GR-144 51 Athens				
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzac 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 80 mg	80 mg	capsule di gelatina rigida	orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzac 80 mg	80 mg	capsule di gelatina rigida	orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 160 mg	160 mg	capsule di gelatina rigida	orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzac 160 mg	160 mg	capsule di gelatina rigida	orale
Ungheria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Ungheria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Ungheria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Ungheria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Ungheria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Ungheria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Ungheria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	orale
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	orale
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Italia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Italia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	80 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Italia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	80 mg	capsule rigide	orale
Italia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	80 mg	capsule rigide	orale
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	160 mg	capsule rigide	orale
Italia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	160 mg	capsule rigide	orale
Lettonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Lettonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Lettonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Lettonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Lituania	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Lituania	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Lituania	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	orale
Lussemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Lussemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Lussemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Lussemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	orale
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	orale
Paesi Bassi	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 40	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Paesi Bassi	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6800 LZ Arnhem	Diovan 80	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Paesi Bassi	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 160	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Paesi Bassi	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 320	320 mg	compresse rivestite con film	orale
Norvegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Norvegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Norvegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Norvegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	orale
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	320 mg	compresse rivestite con film	orale
Portogallo	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Portogallo	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Portogallo	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan g	160 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Portogallo	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	320 mg	compresse rivestite con film	orale
Romania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Romania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Romania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Repubblica Slovacca	Novartis s.r.o. Prague Repubblica Ceca	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Repubblica Slovacca	Novartis s.r.o. Prague Repubblica Ceca	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Repubblica Slovacca	Novartis s.r.o. Prague Repubblica Ceca	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Repubblica Slovacca	Novartis s.r.o. Prague Repubblica Ceca	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	orale
Repubblica Slovacca	Novartis s.r.o. Prague Repubblica Ceca	Diovan 80 mg	80 mg	capsule di gelatina rigida	orale
Repubblica Slovacca	Novartis s.r.o. Prague Repubblica Ceca	Diovan 160 mg	160 mg	capsule di gelatina rigida	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg filmso obložene tablete	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg filmso obložene tablete	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg filmso obložene tablete	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg filmso obložene tablete	320 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan Cardio 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress Cardio 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten Cardio 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	orale
Svezia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Svezia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Svezia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	40 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Svezia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Svezia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Svezia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	80 mg	compresse rivestite con film	orale
Svezia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Svezia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Svezia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	160 mg	compresse rivestite con film	orale
Svezia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	320 mg	compresse rivestite con film	orale
Svezia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	320 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Svezia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	320 mg	compresse rivestite con film	orale
Svezia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	80 mg	capsule di gelatina rigida	orale
Svezia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	160 mg	capsule di gelatina rigida	orale
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	orale
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	orale
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Diovan 40 mg	40 mg	capsule di gelatina rigida	orale
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Diovan 80 mg	80 mg	capsule di gelatina rigida	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Diovan 160 mg	160 mg	capsule di gelatina rigida	orale

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO
ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI DIOVAN E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (CFR. ALLEGATO I)

Diovan contiene valsartan, un antagonista dei recettori per l'angiotensina II (AIIRA) attivo per via orale. Diovan è stato incluso nell'elenco dei prodotti per i quali è auspicabile un'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), redatto dal CMD(h) in conformità con l'articolo 30, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, perché il medicinale non possiede lo stesso RCP in tutti gli Stati membri dell'UE, Islanda e Norvegia.

Valutazione critica

Il CHMP ha valutato una serie di aree in cui si notano discrepanze nelle informazioni sul prodotto per Diovan e ha adottato una versione rivista delle informazioni sul prodotto. I principali punti da armonizzare erano i seguenti:

4.1 - Indicazioni terapeutiche

Per quanto concerne l'indicazione di ipertensione, il CHMP ha notato che valsartan è una terapia consolidata per l'ipertensione e che non ci sono differenze significative tra gli RCP nazionali. Il CHMP ha inoltre espresso il parere che la dose da 320 mg fornisce una modesta riduzione aggiuntiva statisticamente significativa della pressione diastolica media da seduti (MSDBP) e della pressione sistolica media da seduti (MSSBP) rispetto alla dose da 160 mg nonché un aumento altrettanto modesto del tasso di controllo della pressione sanguigna. Il testo armonizzato proposto per questa sezione è considerato accettabile dalla maggioranza dei membri del CHMP in relazione a questa indicazione; pertanto, è stata adottata la seguente formulazione:

“Trattamento dell'ipertensione essenziale”.

In merito all'indicazione relativa a infarto miocardico recente, il CHMP ha osservato che tale indicazione era limitata ai pazienti intolleranti agli ACE-inibitori in alcuni Stati membri. Il CHMP ha preso in considerazione lo studio VALIANT, che dimostrava la pari efficacia di valsartan somministrato in monoterapia rispetto a captopril in monoterapia per la riduzione della mortalità totale dopo un infarto miocardico acuto. I risultati relativi agli endpoint secondari prespecificati confermano che valsartan è efficace tanto quanto captopril. Tenendo conto della non inferiorità dei risultati clinici di valsartan rispetto al trattamento standard attuale (un ACEI), il CHMP ha adottato per questa indicazione la seguente formulazione armonizzata:

“Trattamento di pazienti clinicamente stabili con insufficienza cardiaca sintomatica o disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica dopo un recente episodio di infarto del miocardio (12 ore – 10 giorni)”.

L'indicazione terapeutica per l'insufficienza cardiaca è corroborata principalmente da un importante studio di morbilità di lungo termine denominato “Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT)”, in cui Valsartan ha ridotto il rischio correlato a primo evento morboso, mortalità, numero totale di ricoveri per insufficienza cardiaca. Valsartan ha inoltre dimostrato effetti benefici sui segni e sintomi dell'insufficienza cardiaca. Questa indicazione è stata approvata in tutti gli Stati membri e il CHMP ha adottato la seguente formulazione:

“Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica quando non è possibile utilizzare inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o come terapia aggiuntiva agli ACE-inibitori quando non è possibile utilizzare betabloccanti”

4.2 - Posologia

Il primo argomento di disaccordo è l'uso della tripla combinazione (Valsartan + ACEI+ BB) nell'insufficienza cardiaca cronica.

Il regime posologico per l'uso terapeutico di valsartan nell'insufficienza cardiaca era basato sullo studio Val-HeFT. Inoltre, lo studio VALIANT ha dimostrato che la mortalità non aumentava nei pazienti che ricevevano la tripla combinazione. Pertanto, per il caso di uso potenziale della tripla combinazione il testo dell'RCP è stato modificato per indicare che è necessaria cautela (invece di “non è raccomandata”).

Il CHMP ha ritenuto che, finora, pochi elementi supportano il ricorso alla tripla combinazione. Il CHMP è del parere che le parole “non è raccomandata” debbano essere utilizzate fino a quando non saranno disponibili prove più robuste a supporto del profilo rischi/benefici della tripla combinazione. Pertanto, il titolare dell'AIC deve porre rimedio alla carenza di beneficio clinico (aggiuntivo) e all'aumento di eventi avversi. In conclusione, il CHMP adotta il seguente testo rivisto:

“La dose iniziale raccomandata di Diovan è 40 mg due volte al giorno. La titolazione a 80 mg e 160 mg due volte al giorno dev'essere fatta a intervalli di almeno due settimane fino alla dose più alta tollerata dal paziente. Si deve valutare un'eventuale riduzione della dose di diuretici assunti in concomitanza. La dose massima giornaliera somministrata nell'ambito di studi clinici è di 320 mg suddivisa in più dosi. Valsartan può essere somministrato in concomitanza con altre terapie per l'insufficienza cardiaca. Tuttavia, la tripla combinazione di un ACE-inibitore, un betabloccante e valsartan non è raccomandata (cfr. le sezioni 4.4 e 5.1). La valutazione di pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre comprendere una valutazione della funzione renale”.

Accettando i commenti del CHMP e dei relatori e in assenza di nuovi dati relativi alla tripla terapia con valsartan, il titolare dell'AIC ha proposto di sostituire le parole “la tripla combinazione di un ACE-inibitore, un betabloccante e valsartan non è raccomandata” nell'insufficienza cardiaca cronica nelle relative sezioni dell'RCP (sezioni 4.2 e 4.4), così come richiesto. Il titolare dell'AIC ha accettato la formulazione proposta dal CHMP. La questione è stata risolta.

Nella sezione 4.2 si riscontrano differenze negli RCP dei diversi Stati membri in merito alla raccomandazione sul dosaggio nei pazienti con insufficienza renale ed epatica.

Riguardo all'insufficienza renale, l'uso di valsartan 80 mg come dose iniziale, senza adeguamenti del dosaggio, in pazienti con ridotta funzionalità renale (clearance della creatinina >10 ml/min) è supportato da dati relativi sia all'efficacia sia alla sicurezza provenienti dallo Studio 27 nonché da dati farmacocinetici tratti dallo Studio 12. Nello Studio 27 la cinetica di valsartan è stata esaminata anche in pazienti ipertensivi con funzionalità renale compromessa (clearance della creatinina: 16-116 mL/min). Il CHMP ha ritenuto che l'eliminazione di valsartan allo steady-state in pazienti con compromissione renale sia simile all'eliminazione in volontari sani e ha pertanto adottato la seguente formulazione: “Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con clearance della creatinina >10 ml/min.”

Quanto all'insufficienza epatica, il CHMP ha notato che la maggior parte di valsartan viene eliminata, perlopiù come farmaco integro nella bile, attraverso la clearance epatica. Valsartan non subisce un'importante biotrasformazione e il 70% della dose disponibile viene escreto. Il potenziale della funzione epatica in sé di influenzare la cinetica di valsartan è quindi limitato, tranne il caso di ostruzione biliare o colestasi (definita come una concentrazione di fosfatasi alcalina > 2 X il limite superiore della norma). Nello Studio 46 l'esposizione a valsartan è stata determinata in pazienti con compromissione lieve e moderata della funzione epatica. L'esposizione a valsartan non è connessa al grado di disfunzione epatica, anche se la presenza di epatopatie tendeva ad aumentare l'AUC plasmatica di valsartan. In base al modesto incremento osservato dell'AUC e all'ampio indice terapeutico di valsartan, non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione della funzione epatica da lieve a moderata (in assenza di colestasi). Secondo uno studio farmacocinetico, in questi pazienti la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg e il farmaco deve essere utilizzato con cautela. Valsartan non deve essere somministrato in pazienti con grave insufficienza epatica, cirrosi o ostruzione

biliare. La formulazione proposta dal titolare dell'AIC nell'RCP è considerata accettabile dal CHMP. La seguente formulazione è stata quindi adottata: *“Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata, non associata a colestasi, la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg (cfr. la sezione 4.4).”*

4.3 - Controindicazioni

Non c'era accordo sull'opportunità o meno di controindicare l'uso di Diovan nei pazienti con insufficienza renale. Dopo aver valutato i dati disponibili il CHMP ha ritenuto che l'uso di valsartan 80 mg come dose iniziale, senza adeguamenti del dosaggio, in soggetti con ridotta funzionalità renale (clearance della creatinina >10 ml/min) fosse supportato da dati relativi sia all'efficacia sia alla sicurezza provenienti da vari studi. La sicurezza e la tollerabilità di valsartan in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina <10 ml/min) non sono state valutate nell'ambito di studi clinici. Tuttavia, si possono escludere problemi correlati alla sicurezza perché valsartan non è associato a problemi specifici riguardanti la sicurezza in presenza di insufficienza renale in generale. Il CHMP ha considerato accettabile la proposta di cancellare questa controindicazione, poiché la via di eliminazione primaria di valsartan è quella biliare e la clearance renale rappresenta meno del 30% della clearance plasmatica. Sulla base di questi dati si prevede una tollerabilità simile tra questi due gruppi.

Il CHMP ha inoltre considerato che, alla luce del fatto che Diovan è escreto per via biliare, dovrebbe essere controindicato in pazienti con gravi epatopatie e “non dovrebbe essere somministrato in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica, cirrosi o ostruzione biliare”. Quanto alla controindicazione relativa all'uso di Diovan in gravidanza o durante l'allattamento, il CHMP, in linea con le raccomandazioni degli esperti della Farmacovigilanza, ha ritenuto che tale controindicazione debba essere rimossa e sostituita dalla seguente raccomandazione, inserita nella sezione specifica relativa a gravidanza e allattamento: *“Non essendo disponibili informazioni relative all'uso di valsartan durante l'allattamento, Diovan (Valsartan) non è raccomandato; durante l'allattamento devono essere preferiti trattamenti alternativi con profili di sicurezza più consolidati, soprattutto in caso di allattamento di un neonato o di un prematuro”*.

4.5 - Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Il CHMP ha considerato le precauzioni per l'uso concomitante di altri medicinali contenenti potassio o suscettibili di aumentare il livello di potassio e ha adottato la seguente formulazione: *“Se la somministrazione di un medicinale che influisce sui livelli di potassio è considerata necessaria in associazione con valsartan, si consiglia di monitorare le concentrazioni plasmatiche di potassio”*.

Il CHMP ha inoltre osservato che sarebbe necessaria una precauzione speciale per i soggetti con insufficienza epatica e/o colestasi, dal momento che valsartan viene in buona parte eliminato, perlopiù come farmaco integro nella bile, attraverso la clearance epatica. In base all'ampio indice terapeutico di valsartan, non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione della funzione epatica da lieve a moderata (in assenza di colestasi). Secondo uno studio farmacocinetico, in questi pazienti la dose di valsartan non dovrebbe superare gli 80 mg e il farmaco dovrebbe essere utilizzato con cautela.

Il CHMP ha approvato la formulazione proposta per le precauzioni da adottare nella scelta del dosaggio di Diovan, avendo considerato che non è necessario un aggiustamento della dose nei soggetti con una clearance della creatinina >10 ml/min e che in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata non affetti da colestasi la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg (cfr. la sezione 4.4).

Le sezioni 4.5, 5.1 e 5.2 sono state aggiornate per garantire la sicurezza del medicinale.

Nella sezione 5.2 è stata aggiunta la frase seguente: *“Diovan non è stato studiato in pazienti con grave disfunzione epatica”*. Nei soggetti con una clearance della creatinina <10 ml/min e nei pazienti in dialisi non sono disponibili informazioni; pertanto, in questi soggetti valsartan dev'essere usato con cautela.

4.8 - Effetti indesiderati

La discussione principale per questa sezione si è incentrata sulla presentazione delle segnalazioni di reazioni avverse nell'RCP. Il titolare dell'AIC ha creato un'unica tabella contenente tutte le segnalazioni di reazioni avverse pertinenti per tutte e tre le indicazioni, ossia ipertensione, post-infarto miocardico e CHF. Tuttavia, il CHMP ha chiesto di sintetizzare tutte le indicazioni in una tabella, conformemente alle prescrizioni delle "Linee guida per l'RCP". Il titolare dell'AIC ha proposto di aggiungere note in calce specifiche per ciascuna indicazione, ma il CHMP ha osservato che troppe note in calce non sono utili per il medico prescrivente; le segnalazioni di reazioni avverse sono state pertanto spostate nella categoria della frequenza relativa alla frequenza più elevata (cfr. l'RCP e il foglio illustrativo allegati).

MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Considerato che

- scopo del deferimento era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo;
- i riassunti delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati valutati sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica condotta in seno al Comitato,

il CHMP ha raccomandato l'approvazione della modifica dell'autorizzazione o delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Diovan e denominazioni associate (cfr. allegato I), i cui riassunti delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III.

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO,
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diovan e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 40 mg compresse rivestite con film
Diovan e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 40 mg capsule rigide
Diovan e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 80 mg compresse rivestite con film
Diovan e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 80 mg capsule rigide
Diovan e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 160 mg compresse rivestite con film
Diovan e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 160 mg capsule rigide
Diovan e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 320 mg compresse rivestite con film
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 40 mg di valsartan
Una capsula contiene 40 mg di valsartan
Una compressa rivestita con film contiene 80 mg di valsartan
Una capsula contiene 80 mg di valsartan
Una compressa rivestita con film contiene 160 mg di valsartan
Una capsula contiene 160 mg di valsartan
Una compressa rivestita con film contiene 320 mg di valsartan

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.
[Completare con i dati nazionali]

3. FORMA FARMACEUTICA

[Completare con i dati nazionali]

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Infarto miocardico recente

Trattamento di pazienti clinicamente stabili con insufficienza cardiaca sintomatica o disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica secondaria a infarto miocardico recente (12 ore – 10 giorni) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Insufficienza cardiaca

Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica quando non possono essere utilizzati ACE inibitori, o come terapia aggiuntiva agli ACE inibitori quando non possono essere utilizzati beta-bloccanti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

Infarto miocardico recente

Trattamento di pazienti clinicamente stabili con insufficienza cardiaca sintomatica o disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica secondaria a infarto miocardico recente (12 ore – 10 giorni) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Insufficienza cardiaca

Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica quando non possono essere utilizzati ACE inibitori, o come terapia aggiuntiva agli ACE inibitori quando non possono essere utilizzati beta-bloccanti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Infarto miocardico recente

Nei pazienti clinicamente stabili, la terapia può essere iniziata 12 ore dopo un infarto miocardico. Dopo una dose iniziale di 20 mg due volte al giorno, la dose di valsartan deve essere aumentata a 40 mg, 80 mg e 160 mg due volte al giorno nelle settimane successive. La dose iniziale è ottenuta mediante la compressa divisibile da 40 mg.

La dose massima da raggiungere è 160 mg due volte al giorno. In generale si raccomanda che i pazienti raggiungano una dose di 80 mg due volte al giorno entro 2 settimane dall'inizio della terapia e la dose massima, 160 mg due volte al giorno, entro 3 mesi, a seconda della tollerabilità del paziente. Nel caso si verifichi ipotensione sintomatica o disfunzione renale si deve considerare una riduzione del dosaggio. Valsartan può essere utilizzato in pazienti trattati con altre terapie per il post-infarto, quali trombolitici, acido acetilsalicilico, beta-bloccanti, statine e diuretici. Il trattamento concomitante con ACE inibitori non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La valutazione dei pazienti con infarto miocardico recente deve sempre includere un esame della funzionalità renale.

Insufficienza cardiaca

Il dosaggio iniziale raccomandato per Diovan è di 40 mg due volte al giorno. L'aumento della dose fino a 80 mg e 160 mg due volte al giorno, deve essere fatto ad intervalli di almeno due settimane, fino al massimo dosaggio tollerato dal paziente. Si deve considerare una riduzione della dose dei diuretici somministrati contemporaneamente. La dose massima giornaliera somministrata durante gli studi clinici è di 320 mg, suddivisa in due somministrazioni.

Valsartan può essere somministrato in concomitanza ad altre terapie per l'insufficienza cardiaca. Non è tuttavia raccomandata la tripla associazione di un ACE inibitore, un beta-bloccante e valsartan (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La valutazione di pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre includere un esame della funzionalità renale.

Ipertensione

Il dosaggio iniziale raccomandato per Diovan è di 80 mg una volta al giorno. L'effetto antipertensivo è sostanzialmente presente entro 2 settimane e l'effetto massimo si osserva entro 4 settimane. In alcuni pazienti, in cui non viene raggiunto un adeguato controllo dei valori pressori, il dosaggio può essere aumentato a 160 mg e fino ad un massimo di 320 mg.

Diovan può anche essere somministrato in associazione ad altri farmaci antipertensivi. L'aggiunta di un diuretico, come l'idroclorotiazide, diminuirà ancor di più la pressione arteriosa in questi pazienti.

Infarto miocardico recente

Nei pazienti clinicamente stabili, la terapia può essere iniziata 12 ore dopo un infarto miocardico. Dopo una dose iniziale di 20 mg due volte al giorno, la dose di valsartan deve essere aumentata a 40 mg, 80 mg e 160 mg due volte al giorno nelle settimane successive. La dose iniziale è ottenuta mediante la compressa divisibile da 40 mg.

La dose massima da raggiungere è 160 mg due volte al giorno. In generale si raccomanda che i pazienti raggiungano una dose di 80 mg due volte al giorno entro 2 settimane dall'inizio della terapia e la dose massima, 160 mg due volte al giorno, entro 3 mesi, a seconda della tollerabilità del paziente. Nel caso si verifichi ipotensione sintomatica o disfunzione renale si deve considerare una riduzione del dosaggio.

Valsartan può essere utilizzato in pazienti trattati con altre terapie per il post-infarto, quali trombolitici, acido acetilsalicilico, beta-bloccanti, statine e diuretici. Il trattamento concomitante con ACE inibitori non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La valutazione dei pazienti con infarto miocardico recente deve sempre includere un esame della funzionalità renale.

Insufficienza cardiaca

Il dosaggio iniziale raccomandato per Diovan è di 40 mg due volte al giorno. L'aumento della dose fino a 80 mg e 160 mg due volte al giorno, deve essere fatto ad intervalli di almeno due settimane, fino al massimo dosaggio tollerato dal paziente. Si deve considerare una riduzione della dose dei diuretici somministrati contemporaneamente. La dose massima giornaliera somministrata durante gli studi clinici è di 320 mg, suddivisa in due somministrazioni.

Valsartan può essere somministrato in concomitanza ad altre terapie per l'insufficienza cardiaca. Non è tuttavia raccomandata la tripla associazione di un ACE inibitore, un beta-bloccante e valsartan (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La valutazione di pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre includere un esame della funzionalità renale.

Iperensione

Il dosaggio iniziale raccomandato per Diovan è di 80 mg una volta al giorno. L'effetto antipertensivo è sostanzialmente presente entro 2 settimane e l'effetto massimo si osserva entro 4 settimane. In alcuni pazienti, in cui non viene raggiunto un adeguato controllo dei valori pressori, il dosaggio può essere aumentato a 160 mg e fino ad un massimo di 320 mg.

Diovan può anche essere somministrato in associazione ad altri farmaci antipertensivi. L'aggiunta di un diuretico, come l'idroclorotiazide, diminuirà ancor di più la pressione arteriosa in questi pazienti.

Modo di somministrazione

Diovan può essere assunto sia durante che lontano dai pasti e deve essere somministrato con acqua.

Ulteriori informazioni su popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Insufficienza renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale con clearance della creatinina >10 ml/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

In pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata, senza colestasi, la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg. L'uso di Diovan è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave e nei pazienti con colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Bambini e adolescenti

L'uso di Diovan non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e colestasi.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Iperkaliemia

L'uso concomitante con integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, o di altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio (eparina, ecc.) non è raccomandato. I livelli ematici di potassio devono essere controllati appropriatamente.

Pazienti sodio e/o volume depleti

In pazienti fortemente sodio e/o volume depleti, come coloro che ricevono elevati dosaggi di diuretici, può, in rari casi, verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con Diovan. La deplezione di sodio e/o di volume deve essere corretta prima di iniziare il trattamento con Diovan, ad es. riducendo la dose di diuretico.

Stenosi dell'arteria renale

Non è stata stabilita la sicurezza di impiego di Diovan in pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi di rene unico.

La somministrazione di Diovan a breve termine a dodici pazienti affetti da ipertensione reno-vascolare secondaria a stenosi unilaterale dell'arteria renale non ha indotto alcuna alterazione significativa dell'emodinamica renale, della creatinina sierica o dell'azotemia (BUN). Tuttavia, poiché altre sostanze che agiscono sul sistema renina-angiotensina possono aumentare l'azotemia e la creatinina sierica nei pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale, durante il trattamento con Valsartan si raccomanda il monitoraggio della funzione renale.

Trapianto renale

Ad oggi non vi è esperienza sulla sicurezza di impiego di Diovan in pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con Diovan in quanto il loro sistema renina-angiotensina non è attivato.

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per tutti gli altri vasodilatatori, è necessaria particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (HOCM).

Insufficienza renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con clearance della creatinina >10 ml/min. Ad oggi non esiste esperienza sulla sicurezza d'impiego di Diovan in pazienti con clearance della creatinina <10 ml/min ed in pazienti sottoposti a dialisi, pertanto valsartan deve essere utilizzato con cautela in tale popolazione di pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata, senza colestasi, Diovan deve essere utilizzato con cautela. (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Infarto miocardico recente

La somministrazione combinata di captopril e valsartan non ha evidenziato alcun beneficio clinico addizionale, mentre il rischio di effetti indesiderati è aumentato, in confronto al trattamento con le rispettive monoterapie (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). L'associazione di valsartan con un ACE inibitore non è pertanto raccomandata.

Quando si inizia una terapia in pazienti post-infartuati si deve procedere con cautela. La valutazione dei pazienti post-infartuati deve sempre includere un esame della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2). L'uso di Diovan nei pazienti post-infartuati induce generalmente una certa riduzione della pressione arteriosa, ma di solito non è necessario interrompere la terapia a causa di ipotensione sintomatica persistente, purché vengano seguite le istruzioni sul dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza cardiaca

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, l'associazione tripla di un ACE inibitore, un beta-bloccante e Diovan non ha dimostrato alcun beneficio clinico (vedere paragrafo 5.1). Questa associazione sembra aumentare il rischio di eventi avversi e non è pertanto raccomandata.

E' necessaria cautela quando si inizia una terapia in pazienti con insufficienza cardiaca. La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre includere un esame della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

L'uso di Diovan in pazienti con insufficienza cardiaca induce generalmente una certa riduzione della pressione arteriosa, ma di solito non è necessario interrompere la terapia a causa di ipotensione sintomatica persistente, purché vengano seguite le istruzioni sul dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti in cui la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina (ad es., pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia), il trattamento con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stato associato a oliguria e/o progressiva azotemia e, in rari casi, a insufficienza renale acuta e/o decesso. Poiché valsartan è un antagonista dei recettori dell'angiotensina II, non può essere escluso che l'uso di Diovan possa essere associato a insufficienza renale.

Infarto miocardico recente

La somministrazione combinata di captopril e valsartan non ha evidenziato alcun beneficio clinico addizionale, mentre il rischio di effetti indesiderati è aumentato, in confronto al trattamento con le rispettive monoterapie (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). L'associazione di valsartan con un ACE inibitore non è pertanto raccomandata.

Quando si inizia una terapia in pazienti post-infartuati si deve procedere con cautela. La valutazione dei pazienti post-infartuati deve sempre includere un esame della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2). L'uso di Diovan nei pazienti post-infartuati produce generalmente una riduzione della pressione arteriosa, ma non è di solito necessario interrompere la terapia a causa di un'ipotensione sintomatica persistente, purché vengano utilizzati i dosaggi consigliati (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza cardiaca

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, l'associazione tripla di un ACE inibitore, un beta-bloccante e Diovan non ha dimostrato alcun beneficio clinico (vedere paragrafo 5.1). Questa associazione sembra aumentare il rischio di eventi avversi e non è pertanto raccomandata.

E' necessaria cautela quando si inizia una terapia in pazienti con insufficienza cardiaca. La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre includere un esame della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

L'uso di Diovan in pazienti con insufficienza cardiaca generalmente provoca una riduzione della pressione arteriosa, ma non è normalmente necessaria la sospensione della terapia a causa di ipotensione sintomatica persistente, purché vengano seguite le avvertenze posologiche (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti in cui la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina (ad es., pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia), il trattamento con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stato associato con oliguria e/o progressiva azotemia e, in rari casi, a insufficienza renale acuta e/o morte del paziente. Poiché valsartan è un antagonista dei recettori dell'angiotensina II, non può essere escluso che l'uso di Diovan possa essere associato a insufficienza renale.

Altre condizioni con stimolazione del sistema renina-angiotensina

Nei pazienti in cui la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina (ad esempio, pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia), il trattamento con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stato associato a oliguria e/o progressiva azotemia e, raramente, a insufficienza renale acuta e/o decesso. Poiché valsartan è un antagonista dei recettori dell'angiotensina II, non può essere escluso che l'uso di Diovan possa essere associato a insufficienza renale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Uso concomitante non raccomandato

Litio

In caso di uso concomitante di ACE inibitori, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. A causa della mancanza di esperienza sull'impiego contemporaneo di valsartan e litio, tale associazione non è raccomandata. Nel caso l'uso della combinazione risultasse necessaria, si raccomanda di controllare attentamente i livelli sierici del litio.

Diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio, sostitutivi del sale da cucina contenenti potassio e altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio

Qualora fosse necessario l'uso della combinazione di valsartan e di un medicinale che altera i livelli del potassio, si raccomanda di controllare i livelli sierici del potassio.

Uso concomitante che richiede cautela

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico >3 g/die, e FANS non selettivi

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati in associazione a farmaci antinfiammatori non steroidei, può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. Inoltre, l'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II e FANS può aumentare il rischio di peggioramento della funzionalità renale e indurre un aumento del potassio sierico. All'inizio del trattamento è pertanto raccomandato il controllo della funzionalità renale, nonché un'adeguata idratazione del paziente.

Altri

Negli studi di interazione, non sono state riscontrate interazioni farmacocinetiche aventi rilevanza clinica con valsartan o con alcuno dei seguenti medicinali: cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

E' noto che l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia). Vedere anche paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza".

Se dovesse verificarsi esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di valsartan durante l'allattamento, l'uso di Diovan non è raccomandato e si devono preferire terapie alternative con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento a neonati e prematuri.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi relativi all'effetto sulla capacità di guidare veicoli. In caso di guida di veicoli o di utilizzo di macchinari si deve considerare la possibilità di occasionali capogiri o di stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici controllati in pazienti ipertesi, l'incidenza complessiva delle reazioni avverse era sovrapponibile a quella riscontrata con il placebo ed è consistente con la farmacologia di valsartan. L'incidenza delle reazioni avverse non è sembrata correlata alla dose o alla durata del trattamento né è stata individuata alcuna associazione con il sesso, l'età o l'etnia.

Le reazioni avverse riportate negli studi clinici, nell'esperienza post-marketing e nei risultati degli esami di laboratorio sono elencate nella tabella che segue secondo la classificazione per sistemi e organi.

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, secondo la seguente definizione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$), comprese le segnalazioni isolate. All'interno di ogni classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Non è possibile attribuire una frequenza alle reazioni avverse segnalate nel corso dell'esperienza post-marketing e nei risultati degli esami di laboratorio e pertanto queste sono riportate con frequenza "non nota".

▪ **Ipertensione**

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota	Riduzione dell'emoglobina, Riduzione dell'ematocrito, Neutropenia, Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	Ipersensibilità, compresa malattia da siero
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non nota	Aumento del potassio sierico
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigini
Patologie vascolari	
Non nota	Vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Tosse

Patologie gastrointestinali	
Non comune	Dolore addominale
Patologie epatobiliari	
Non nota	Aumentati valori della funzionalità epatica incluso aumento della bilirubina sierica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non nota	Edema angioneurotico, Eruzione cutanea, Prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Mialgia
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Insufficienza renale e compromissione della funzionalità renale, Aumento della creatinina sierica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Affaticamento

Il profilo di sicurezza osservato negli studi clinici controllati nei pazienti post-infartuati e/o con insufficienza cardiaca differisce dal profilo di sicurezza generale osservato nei pazienti con ipertensione. Questa osservazione può essere correlata alla patologia sottostante. Le reazioni avverse osservate nei pazienti post-infartuati e/o con insufficienza cardiaca sono riportate di seguito:

- **Post-infarto miocardico e/o insufficienza cardiaca**

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota	Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	Ipersensibilità, compresa malattia da siero
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune	Iperkaliemia
Non nota	Aumento del potassio sierico
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Capogiri, Capogiri posturali
Non comune	Sincope, Cefalea
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigini
Patologie cardiache	
Non comune	Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione, Ipotensione ortostatica
Non nota	Vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Tosse
Patologie gastrointestinali	
Non comune	Nausea, Diarrea
Patologie epatobiliari	
Non nota	Aumentati valori della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Edema angioneurotico
Non nota	Eruzione cutanea, Prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Mialgia
Patologie renali e urinarie	
Comune	Insufficienza renale e compromissione della

	funzionalità renale
Non comune	Insufficienza renale acuta, Aumento della creatinina sierica
Non nota	Aumento dell'azotemia (BUN)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Astenia, Affaticamento

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio di Diovan può provocare una marcata ipotensione, che può portare ad un ridotto livello di coscienza, collasso circolatorio e/o shock.

Trattamento

Le misure terapeutiche dipendono dal momento dell'ingestione e dal tipo e dalla gravità dei sintomi, dando priorità alla normalizzazione delle condizioni circolatorie.

In caso di ipotensione è bene porre il paziente in posizione supina e somministrare rapidamente soluzioni saline.

E' improbabile che valsartan possa essere rimosso mediante emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina II, non associati, codice ATC: C09CA03.

Valsartan è uno specifico, potente antagonista dei recettori dell'angiotensina II (Ang II), attivo per via orale. Agisce selettivamente sul sottotipo recettoriale AT₁, responsabile per le note azioni dell'angiotensina II. L'aumento dei livelli plasmatici di Ang II, conseguente al blocco dei recettori AT₁ attuato da valsartan, può stimolare i recettori AT₂ non bloccati, ciò che sembra controbilanciare l'azione dei recettori AT₁. Valsartan non esplica alcuna attività agonista parziale a livello del recettore AT₁ ed ha una affinità molto maggiore per il recettore AT₁ (circa 20.000 volte) rispetto al recettore AT₂.

Valsartan non si lega o non blocca altri recettori ormonali o canali ionici noti per la loro importanza nella regolazione cardiovascolare.

Valsartan non inibisce l'ACE, noto anche come chininasi II, che converte l'Ang I ad Ang II e degrada la bradichinina. Poiché non si verifica alcun effetto sull'ACE né un potenziamento degli effetti della bradichinina o della sostanza P, è improbabile che gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina siano associati alla tosse. Negli studi clinici in cui valsartan è stato confrontato con un ACE inibitore, l'incidenza di tosse secca è stata significativamente ($P < 0,05$) inferiore nei pazienti trattati con valsartan rispetto a quelli trattati con un ACE inibitore (rispettivamente 2,6% in confronto a 7,9%). In uno studio clinico condotto su pazienti con precedenti di tosse secca durante trattamento con un ACE inibitore, il 19,5% dei pazienti trattati con valsartan ed il 19,0% di quelli trattati con un diuretico tiazidico hanno sofferto di tosse rispetto al 68,5% dei pazienti trattati con un ACE inibitore ($P < 0,05$).

Infarto miocardico recente

Lo studio VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) è uno studio randomizzato, controllato, multinazionale, in doppio cieco condotto in 14.703 pazienti con infarto miocardico acuto e segni, sintomi o evidenza radiologica di insufficienza cardiaca congestizia e/o evidenza di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (resa manifesta da una frazione di eiezione $\leq 40\%$ mediante scintigrafia ventricolare o $\leq 35\%$ mediante ecocardiografia o angiografia ventricolare con mezzo di contrasto). I pazienti sono stati randomizzati, in un periodo variabile dalle 12 ore ai 10 giorni successivi all'insorgenza dei sintomi di un infarto miocardico, a valsartan, captopril o alla loro combinazione. La durata media del

trattamento è stata di due anni. L'endpoint primario era il tempo d'insorgenza della mortalità per tutte le cause.

Valsartan è risultato efficace quanto captopril nel ridurre la mortalità per tutte le cause dopo un infarto miocardico. La mortalità per tutte le cause è stata simile nei gruppi trattati con valsartan (19,9%), captopril (19,5%) e valsartan + captopril (19,3%). L'associazione di valsartan a captopril non ha aggiunto ulteriori benefici al captopril somministrato in monoterapia. Non si sono riscontrate differenze tra valsartan e captopril nella mortalità per tutte le cause in base a età, genere, razza, terapie o patologia di base. Valsartan è risultato anche efficace nel prolungare il tempo di insorgenza e nel ridurre la mortalità cardiovascolare, l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, la recidiva di infarto miocardico, l'arresto cardiaco rianimato e l'ictus non fatale (endpoint secondario composito).

Il profilo di sicurezza di valsartan è risultato consistente con il decorso clinico di pazienti trattati dopo un infarto miocardico. Per quanto riguarda la funzionalità renale, è stato osservato un raddoppio della creatinina sierica nel 4,2% dei pazienti trattati con valsartan, nel 4,8% dei pazienti trattati con valsartan + captopril e nel 3,4% dei pazienti trattati con captopril. Le interruzioni della terapia dovute a vari tipi di disfunzione renale è stata del 1,1% nel gruppo di pazienti trattati con valsartan, del 1,3% nel gruppo di pazienti trattati con valsartan+captopril, e dello 0,8% nel gruppo di pazienti trattati con captopril. La valutazione dei pazienti con infarto miocardico deve comprendere un esame della funzionalità renale. Non si sono riscontrate differenze nella mortalità per tutte le cause, nella mortalità o morbidità cardiovascolare quando farmaci beta-bloccanti sono stati associati alla combinazione valsartan + captopril, a valsartan da solo o al captopril da solo. Indipendentemente dal medicinale somministrato la mortalità è stata inferiore nel gruppo di pazienti trattati con un beta-bloccante, suggerendo che il noto effetto benefico dei beta-bloccanti in questa popolazione veniva mantenuto in questo studio.

Insufficienza cardiaca

Val-HeFT è uno studio clinico randomizzato, controllato, multinazionale di confronto tra valsartan e placebo sulla morbidità e mortalità in 5.010 pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA II (62%), III (36%) e IV (2%), trattati con le terapie usuali e con LVEF < 40% e diametro diastolico interno del ventricolo sinistro (LVIDD) > 2,9 cm/m². La terapia di base comprendeva ACE inibitori (93%), diuretici (86%), digossina (67%) e beta-bloccanti (36%). La durata media del follow-up è stata di 2 anni circa. La dose media giornaliera di Diovan nel Val-HeFT è stata di 254 mg. Lo studio aveva 2 obiettivi primari: mortalità (tempo al decesso) per tutte le cause e mortalità e morbidità da insufficienza cardiaca (tempo al primo evento patologico), definita come decesso, morte improvvisa con rianimazione, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o somministrazione intravenosa di medicinali inotropi o vasodilatatori per 4 ore o più, senza ospedalizzazione.

La mortalità dovuta a tutte le cause è stata simile (p=NS) nei gruppi valsartan (19,7%) e placebo (19,4%). Il beneficio primario è stato una riduzione di rischio del 27,5% (95% CI: 17% a 37%) per il tempo necessario per la prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (13,9% contro 18,5%). Risultati apparentemente in favore del placebo (endpoint composito mortalità e morbidità pari al 21,9% nel gruppo placebo contro il 25,4% del gruppo valsartan) sono stati osservati nei pazienti trattati con la tripla combinazione di un ACE inibitore, un beta-bloccante e valsartan.

In un sottogruppo di pazienti che non hanno ricevuto un ACE inibitore (n=366) i benefici relativi alla morbidità sono stati superiori. In tale sottogruppo la mortalità dovuta a tutte le cause si è significativamente ridotta con valsartan rispetto a placebo del 33% (95% CI: -6% a 58%) (17,3% valsartan vs. 27,1% placebo) ed il rischio composito mortalità morbidità si è significativamente ridotto del 44% (24,9% valsartan vs. 42,5% placebo).

Nei pazienti trattati con un ACE inibitore senza un beta-bloccante, la mortalità dovuta a tutte le cause è stata simile (p=NS) nei gruppi valsartan (21,8%) e placebo (22,5%). Il rischio composito mortalità e morbidità si è significativamente ridotto del 18,3% (95% CI: 8% a 28%) con valsartan rispetto a placebo (31,0% vs. 36,3%).

Nella popolazione complessiva di Val-HeFT, i pazienti trattati con valsartan hanno dimostrato un miglioramento significativo della classe NYHA e dei segni e sintomi dell'insufficienza cardiaca, compresa la dispnea, l'affaticamento, l'edema e i rantoli, in confronto a placebo. Rispetto a placebo, i pazienti trattati con valsartan avevano una qualità di vita migliore all'endpoint (come dimostrato dalla variazione di punteggio del Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life) rispetto al basale.

Rispetto a placebo, all'endpoint la frazione di eiezione nei pazienti trattati con valsartan era significativamente aumentata e il LVIDD significativamente ridotto rispetto al basale.

Ipertensione

La somministrazione di Diovan a pazienti affetti da ipertensione arteriosa induce una riduzione della pressione arteriosa senza alterare la frequenza cardiaca.

Nella maggior parte dei pazienti, dopo la somministrazione di una dose singola per via orale, l'inizio dell'attività antipertensiva si ha entro 2 ore ed il picco di riduzione pressoria viene raggiunto entro 4-6 ore. L'effetto antipertensivo persiste per oltre 24 ore dopo la somministrazione. In caso di somministrazione ripetuta, l'effetto antipertensivo è sostanzialmente presente entro 2 settimane e la massima riduzione della pressione arteriosa viene generalmente ottenuta entro 4 settimane e si mantiene nel corso di un trattamento a lungo termine. Una ulteriore significativa riduzione della pressione arteriosa viene ottenuta associando il farmaco all'idroclorotiazide. La brusca sospensione di Diovan non è stata associata a fenomeni di ipertensione da rimbalzo o ad altri eventi clinici avversi.

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, valsartan ha dimostrato di ridurre l'escrezione urinaria di albumina. Lo studio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) ha valutato la riduzione nell'escrezione urinaria dell'albumina (UAE) con valsartan (80-160 mg/od) vs. amlodipina (5-10 mg/od), in 332 pazienti affetti da diabete di tipo 2 (età media: 58 anni; 265 maschi) con microalbuminuria (valsartan: 58 µg/min; amlodipina: 55,4 µg/min), pressione arteriosa normale o elevata e funzionalità renale integra (creatininemia <120 µmol/l). Dopo 24 settimane, l'UAE è risultata diminuita ($p < 0,001$) del 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 a -19,1) con valsartan e di circa il 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 a 14,9) con amlodipina nonostante diminuzioni simili della pressione arteriosa in entrambi i gruppi.

Lo studio Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) ha studiato ulteriormente l'efficacia di valsartan nel ridurre l'escrezione urinaria di albumina (UAE) in 391 pazienti ipertesi (PA=150/88 mmHg) con diabete di tipo 2, albuminuria (media=102 µg/min; 20-700 µg/min) e funzionalità renale integra (media creatinemia sierica = 80 µmol/l). I pazienti sono stati randomizzati ad uno di tre diversi dosaggi di valsartan (160, 320 e 640 mg/od) e sono stati trattati per 30 settimane. Lo scopo di tale studio era di determinare la dose ottimale di valsartan al fine di ridurre l'UAE in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. Dopo 30 settimane, la percentuale di variazione dell'UAE si è significativamente ridotta del 36% rispetto al basale con valsartan 160 mg (95%CI: 22% a 47%), e del 44% con valsartan 320 mg (95%CI: 31% a 54%). E' risultato che 160-320 mg di valsartan ha prodotto riduzioni clinicamente significative dell'UAE nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

Infarto miocardico recente

Lo studio VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) è uno studio randomizzato, controllato, multinazionale, in doppio cieco condotto in 14.703 pazienti con infarto miocardico acuto e segni, sintomi o evidenza radiologica di insufficienza cardiaca congestizia e/o evidenza di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (resa manifesta da una frazione di eiezione $\leq 40\%$ mediante scintigrafia ventricolare o $\leq 35\%$ mediante ecocardiografia o angiografia ventricolare con mezzo di contrasto). I pazienti sono stati randomizzati, in un periodo variabile dalle 12 ore ai 10 giorni successivi all'insorgenza dei sintomi di un infarto miocardico, a valsartan, captopril o alla loro combinazione. La durata media del trattamento è stata di due anni. L'endpoint primario era il tempo d'insorgenza della mortalità per tutte le cause.

Valsartan è risultato efficace quanto captopril nel ridurre la mortalità per tutte le cause dopo infarto miocardico. La mortalità per tutte le cause è stata simile nei gruppi trattati con valsartan (19,9%), captopril (19,5%) e valsartan + captopril (19,3%). L'associazione di valsartan a captopril non ha aggiunto ulteriori benefici al captopril somministrato in monoterapia. Non si sono riscontrate differenze tra valsartan e captopril nella mortalità per tutte le cause in base a età, genere, razza, terapie o patologia di base. Valsartan è risultato anche efficace nel prolungare il tempo di insorgenza e nel ridurre la mortalità cardiovascolare, l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, la recidiva di infarto miocardico, l'arresto cardiaco rianimato e l'ictus non fatale (endpoint secondario composito).

Il profilo di sicurezza di valsartan è risultato consistente con il decorso clinico di pazienti trattati dopo un infarto miocardico. Per quanto riguarda la funzionalità renale, è stato osservato un raddoppio della creatinina sierica nel 4,2% dei pazienti trattati con valsartan, nel 4,8% dei pazienti trattati con valsartan +

captopril e nel 3,4% dei pazienti trattati con captopril. Le interruzioni della terapia dovute a vari tipi di disfunzione renale è stata del 1,1% nel gruppo di pazienti trattati con valsartan, del 1,3% nel gruppo di pazienti trattati con valsartan+captopril, e dello 0,8% nel gruppo di pazienti trattati con captopril. La valutazione dei pazienti con infarto miocardico deve comprendere un esame della funzionalità renale. Non si sono riscontrate differenze nella mortalità per tutte le cause, nella mortalità o morbidità cardiovascolare quando farmaci beta-bloccanti sono stati associati alla combinazione valsartan + captopril, a valsartan da solo o al captopril da solo. Indipendentemente dal medicinale somministrato la mortalità è stata inferiore nel gruppo di pazienti trattati con un beta-bloccante, suggerendo che il noto effetto benefico dei beta-bloccanti in questa popolazione veniva mantenuto in questo studio.

Insufficienza cardiaca

Val-HeFT è uno studio clinico randomizzato, controllato, multinazionale di confronto tra valsartan e placebo sulla morbidità e mortalità in 5.010 pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA II (62%), III (36%) e IV (2%), trattati con le terapie usuali e con LVEF < 40% e diametro diastolico interno del ventricolo sinistro (LVIDD) > 2,9 cm/m². La terapia di base comprendeva ACE inibitori (93%), diuretici (86%), digossina (67%) e beta-bloccanti (36%). La durata media del follow-up è stata di 2 anni circa. La dose media giornaliera di Diovan nel Val-HeFT è stata di 254 mg. Lo studio aveva 2 obiettivi primari: mortalità (tempo al decesso) per tutte le cause e mortalità e morbidità da insufficienza cardiaca (tempo al primo evento patologico), definita come decesso, morte improvvisa con rianimazione, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o somministrazione intravenosa di medicinali inotropi o vasodilatatori per 4 ore o più, senza ospedalizzazione.

La mortalità dovuta a tutte le cause è stata simile (p=NS) nei gruppi valsartan (19,7%) e placebo (19,4%). Il beneficio primario è stato una riduzione di rischio del 27,5% (95% CI: 17% a 37%) per il tempo necessario per la prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (13,9% contro 18,5%).

Risultati apparentemente in favore del placebo (endpoint composito mortalità e morbidità pari al 21,9% nel gruppo placebo contro il 25,4% del gruppo valsartan) sono stati osservati nei pazienti trattati con la tripla combinazione di un ACE inibitore, un beta-bloccante e valsartan.

In un sottogruppo di pazienti che non hanno ricevuto un ACE inibitore (n=366) i benefici relativi alla morbidità sono stati superiori in pazienti che non hanno ricevuto un ACE inibitore. In tale sottogruppo la mortalità dovuta a tutte le cause si è significativamente ridotta con valsartan rispetto a placebo del 33% (95% CI: -6% a 58%) (17,3% valsartan vs. 27,1% placebo) ed il rischio composito mortalità morbidità si è significativamente ridotto del 44% (24,9% valsartan vs. 42,5% placebo).

Nei pazienti trattati con un ACE inibitore senza un beta-bloccante, la mortalità dovuta a tutte le cause è stata simile (p=NS) nei gruppi trattati con valsartan (21,8%) e con placebo (22,5%). Il rischio composito mortalità e morbidità si è significativamente ridotto del 18,3% (95% CI: 8% a 28%) con valsartan rispetto a placebo (31,0% vs. 36,3%).

Nella popolazione complessiva di Val-HeFT, i pazienti trattati con valsartan hanno dimostrato un miglioramento significativo della classe NYHA e dei segni e sintomi dell'insufficienza cardiaca, compresa la dispnea, l'affaticamento, l'edema e i rantoli, in confronto a placebo. Rispetto a placebo, i pazienti trattati con valsartan avevano una qualità di vita migliore all'endpoint (come dimostrato dalla variazione di punteggio del Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life) rispetto al basale.

Rispetto a placebo, all'endpoint la frazione di eiezione nei pazienti trattati con valsartan era significativamente aumentata e il LVIDD significativamente ridotto rispetto al basale.

Ipertensione

La somministrazione di Diovan a pazienti affetti da ipertensione arteriosa induce una riduzione della pressione arteriosa senza alterare la frequenza cardiaca.

Nella maggior parte dei pazienti, dopo la somministrazione di una dose singola per via orale, l'inizio dell'attività antipertensiva si ha entro 2 ore ed il picco di riduzione pressoria viene raggiunto entro 4-6 ore. L'effetto antipertensivo persiste per oltre 24 ore dopo la somministrazione. In caso di somministrazione ripetuta, l'effetto antipertensivo è sostanzialmente presente entro 2 settimane e la massima riduzione della pressione arteriosa viene generalmente ottenuta entro 4 settimane e si mantiene nel corso di un trattamento a lungo termine. Una ulteriore significativa riduzione della pressione arteriosa viene ottenuta associando il farmaco all'idroclorotiazide.

La brusca sospensione di Diovan non è stata associata a fenomeni di ipertensione da rimbalzo o ad altri eventi clinici avversi..

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, valsartan ha dimostrato di ridurre l'escrezione urinaria di albumina. Lo studio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) ha valutato la riduzione nell'escrezione urinaria dell'albumina (UAE) con valsartan (80-160 mg/od) vs. amlodipina (5-10 mg/od), in 332 pazienti affetti da diabete di tipo 2 (età media: 58 anni; 265 maschi) con microalbuminuria (valsartan: 58 µg/min; amlodipina: 55,4 µg/min), pressione arteriosa normale o elevata e funzionalità renale integra (creatininemia <120 µmol/l). Dopo 24 settimane, l'UAE è risultata diminuita ($p<0,001$) del 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 a -19,1) con valsartan e di circa il 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 a 14,9) con amlodipina nonostante diminuzioni simili della pressione arteriosa in entrambi i gruppi.

Lo studio Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) ha studiato ulteriormente l'efficacia di valsartan nel ridurre l'escrezione urinaria di albumina (UAE in 391) pazienti ipertesi (PA=150/88 mmHg) con diabete di tipo 2, albuminuria (media=102 µg/min; 20-700 µg/min) e funzionalità renale integra (media creatinina sierica = 80 µmol/l). I pazienti sono stati randomizzati a uno di tre diversi dosaggi di valsartan (160, 320 e 640 mg/od) e sono stati trattati per 30 settimane. Lo scopo di tale studio era di determinare la dose ottimale di valsartan al fine di ridurre l'UAE in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. Dopo 30 settimane, la percentuale di variazione dell'UAE si è significativamente ridotta del 36% rispetto al basale con valsartan 160 mg (95%CI: 22 a 47%), e del 44% con valsartan 320 mg (95%CI: 31 a 54%). E' risultato che 160-320 mg di valsartan ha prodotto riduzioni clinicamente significative dell'UAE nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Dopo somministrazione per via orale da solo, le concentrazioni di picco di valsartan si raggiungono dopo 2-4 ore. La sua biodisponibilità assoluta media è del 23%. Il cibo diminuisce l'esposizione (misurata dall'AUC, area sotto la curva di concentrazione plasmatica) a valsartan di circa il 40% e il picco di concentrazione plasmatica di circa il 50%, sebbene dopo circa 8 ore dalla somministrazione del farmaco le concentrazioni plasmatiche di valsartan siano simili sia nei soggetti a digiuno sia in quelli non a digiuno. Tuttavia, questa riduzione dell'AUC non è accompagnata da una riduzione clinicamente significativa dell'effetto terapeutico, pertanto valsartan può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione:

Il volume di distribuzione di valsartan allo stato stazionario dopo somministrazione endovenosa è di circa 17 litri, indicando così che valsartan non si distribuisce ampiamente nei tessuti. Valsartan è altamente (94-97%) legato alle proteine sieriche, principalmente all'albumina sierica.

Biotrasformazione:

Valsartan non viene biotrasformato in misura elevata, in quanto soltanto circa il 20% della dose viene recuperato sotto forma di metaboliti. Nel plasma sono state identificate basse concentrazioni di un metabolita idrossilato (meno del 10% dell'AUC di valsartan). Questo metabolita è farmacologicamente inattivo.

Escrezione:

Valsartan presenta una cinetica di decadimento multiesponenziale ($t_{1/2\alpha} < 1$ ora e $t_{1/2\beta}$ di circa 9 ore). Valsartan viene escreto principalmente per eliminazione biliare nelle feci (circa l'83% della dose) e attraverso i reni nelle urine (circa il 13% della dose), principalmente come farmaco immodificato. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica è di circa 2 l/h e la sua clearance renale è di 0,62 l/h (circa il 30% della clearance totale plasmatica). L'emivita di eliminazione di valsartan è di 6 ore.

Pazienti con insufficienza cardiaca

I tempi medi per raggiungere le concentrazioni di picco e l'emivita di eliminazione di valsartan nei pazienti con insufficienza cardiaca sono simili a quelli osservati nei volontari sani. I valori di AUC e C_{max} di valsartan sono quasi proporzionali con l'aumento della dose nell'intervallo di dosaggi usato in clinica

(da 40 a 160 mg due volte al giorno). Il fattore di accumulo medio è circa 1,7. La clearance apparente di valsartan in seguito a somministrazione orale è circa 4,5 l/ora. Nei pazienti con insufficienza cardiaca l'età non influenza la clearance apparente.

Pazienti con insufficienza cardiaca

I tempi medi per raggiungere le concentrazioni di picco e l'emivita di eliminazione di valsartan nei pazienti con insufficienza cardiaca sono simili a quelli osservati nei volontari sani. I valori di AUC e C_{max} di valsartan sono quasi proporzionali con l'aumento della dose nell'intervallo di dosaggi usato in clinica (da 40 a 160 mg due volte al giorno). Il fattore di accumulo medio è circa 1,7. La clearance apparente di valsartan in seguito a somministrazione orale è circa 4,5 l/ora. Nei pazienti con insufficienza cardiaca l'età non influenza la clearance apparente.

Gruppi speciali di pazienti

Anziani

In alcuni soggetti anziani, è stata osservata un'esposizione sistemica a valsartan leggermente superiore rispetto ai soggetti giovani; tuttavia, non è stato dimostrato che ciò abbia un significato clinico.

Alterata funzionalità renale

Come ci si attenderebbe da un composto per cui la clearance renale rappresenta solo il 30% della clearance plasmatica totale, non è stata osservata alcuna correlazione tra la funzionalità renale e l'esposizione sistemica a valsartan. Non è pertanto richiesto un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina >10 ml/min). Ad oggi non sono disponibili dati sull'uso sicuro del medicinale in pazienti con clearance della creatinina <10 ml/min ed in quelli sottoposti a dialisi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Valsartan è ampiamente legato alle proteine plasmatiche ed è improbabile che possa essere rimosso mediante emodialisi.

Alterata funzionalità epatica

Circa il 70% della dose assorbita viene escreta nella bile, principalmente nella forma immodificata. Valsartan non va incontro ad alcuna biotrasformazione degna di nota. Nei pazienti con alterata funzionalità epatica di grado lieve-moderato è stata osservata un'esposizione (AUC) praticamente doppia di quella osservata in soggetti sani. Non è stata tuttavia osservata alcuna correlazione tra le concentrazioni plasmatiche di valsartan ed il grado della disfunzione epatica. Diovan non è stato studiato nei pazienti con disfunzione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogeno.

Nei ratti, dosi tossiche per le madri (600 mg/kg/die) durante gli ultimi giorni di gravidanza e l'allattamento hanno comportato minori tassi di sopravvivenza, un minore aumento del peso ed un ritardo nello sviluppo (distacco della cartilagine e apertura del canale auricolare) nella prole (vedere paragrafo 4.6). Tali dosi nei ratti (600 mg/kg/die) corrispondono a circa 18 volte la dose massima umana su base mg/m^2 (i calcoli presumono un dosaggio di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nel corso di studi non-clinici di sicurezza, alte dosi di valsartan (da 200 a 600 mg/kg di peso corporeo) hanno provocato nel ratto una riduzione dei parametri delle cellule della serie rossa (eritrociti, emoglobina, ematocrito) e variazioni nell'emodinamica renale (lieve aumento dell'urea plasmatica ed iperplasia dei tubuli renali e basofilia nei maschi). Tali dosi nei ratti (da 200 a 600 mg/kg/die) corrispondono rispettivamente a circa 6 e 18 volte la dose massima umana su base mg/m^2 (i calcoli presumono un dosaggio di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nelle scimmie dosi simili hanno provocato variazioni simili, anche se più gravi, particolarmente nei reni, dove si è avuta un'evoluzione a nefropatia, comprendente aumenti dell'urea e della creatinina.

In entrambe le specie è stata osservata anche ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari. Tutte le variazioni sono state attribuite all'attività farmacologica di valsartan che provoca un'ipotensione prolungata, specialmente nelle scimmie. L'ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere alcuna rilevanza per dosi terapeutiche di valsartan nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

[Completare con i dati nazionali]

6.2 Incompatibilità

[Completare con i dati nazionali]

6.3 Periodo di validità

[Completare con i dati nazionali]

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

[Completare con i dati nazionali]

6.5 Natura e contenuto del contenitore

[Completare con i dati nazionali]

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Completare con i dati nazionali]

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diovan e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 40 mg compresse rivestite con film
Valsartan
Diovan e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 40 mg capsule rigide
Valsartan
Diovan e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 80 mg compresse rivestite con film
Valsartan
Diovan e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 80 mg capsule rigide
Valsartan
Diovan e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 160 mg compresse rivestite con film
Valsartan
Diovan e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 160 mg capsule rigide
Valsartan
Diovan e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 320 mg compresse rivestite con film
Valsartan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 40 mg valsartan.
Ciascuna capsula contiene 40 mg valsartan.
Ciascuna compressa rivestita con film contiene 80 mg valsartan.
Ciascuna capsula contiene 80 mg valsartan.
Ciascuna compressa rivestita con film contiene 160 mg valsartan.
Ciascuna capsula contiene 160 mg valsartan.
Ciascuna compressa rivestita con film contiene 320 mg valsartan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Diovan e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 40 mg compresse rivestite con film
Valsartan

Diovan e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 40 mg capsule rigide
Valsartan

Diovan e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 80 mg compresse rivestite con film
Valsartan

Diovan e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 80 mg capsule rigide
Valsartan

Diovan e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 160 mg compresse rivestite con film
Valsartan

Diovan e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 160 mg capsule rigide
Valsartan

Diovan e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 320 mg compresse rivestite con film
Valsartan

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE DELL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

[Completare con i dati nazionali]

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Diovan e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 40 mg compresse rivestite con film

Diovan e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 40 mg capsule rigide

Diovan e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 80 mg compresse rivestite con film

Diovan e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 80 mg capsule rigide

Diovan e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 160 mg compresse rivestite con film

Diovan e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 160 mg capsule rigide

Diovan e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 320 mg compresse rivestite con film

[Vedere Allegato I - Completare con I dati nazionali]

Valsartan

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Diovan e a che cosa serve
2. Prima di prendere Diovan
3. Come prendere Diovan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Diovan
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È DIOVAN E A CHE COSA SERVE

Diovan appartiene ad una classe di medicinali conosciuti come antagonisti del recettore dell'angiotensina II, che aiutano a controllare la pressione del sangue elevata. L'angiotensina II è una sostanza dell'organismo che causa il restringimento dei vasi sanguigni, determinando in tal modo l'aumento della pressione. Diovan agisce bloccando l'effetto dell'angiotensina II. Il risultato è che i vasi sanguigni si rilassano e la pressione arteriosa diminuisce.

Diovan 40 mg compresse rivestite con film **può essere utilizzato per trattare due condizioni diverse:**

- **nel trattamento di persone che hanno recentemente subito un attacco cardiaco** (infarto miocardico). "Recentemente" significa da 12 ore a 10 giorni.
- **nel trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.** Diovan viene utilizzato quando non possono essere usati gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori, medicinali per il trattamento dell'insufficienza cardiaca) oppure può essere utilizzato in aggiunta agli ACE inibitori quando non possono essere usati i beta-bloccanti (altri medicinali per il trattamento dell'insufficienza cardiaca).

I sintomi di insufficienza cardiaca comprendono respiro corto e gonfiore ai piedi e alle gambe, dovuto all'accumulo di fluidi. Insufficienza cardiaca significa che il muscolo cardiaco non riesce a pompare il sangue abbastanza energicamente per fornire tutto il sangue necessario ad ogni parte del corpo.

Diovan 40 mg capsule rigide **può essere utilizzato per trattare due condizioni diverse:**

- **nel trattamento di persone che hanno recentemente subito un attacco cardiaco** (infarto miocardico). "Recentemente" significa da 12 ore a 10 giorni.

- **nel trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.** Diovan viene utilizzato quando non possono essere usati gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori, medicinali per il trattamento dell'insufficienza cardiaca) oppure può essere utilizzato in aggiunta agli ACE inibitori quando non possono essere usati i beta-bloccanti (altri medicinali per il trattamento dell'insufficienza cardiaca).

I sintomi di insufficienza cardiaca comprendono respiro corto e gonfiore ai piedi e alle gambe, dovuto all'accumulo di fluidi. Insufficienza cardiaca significa che il muscolo cardiaco non riesce a pompare il sangue abbastanza energicamente per fornire tutto il sangue necessario ad ogni parte del corpo.

Diovan 80 mg compresse rivestite con film **può essere utilizzato per trattare tre condizioni diverse:**

- **nel trattamento della pressione alta.** Quando la pressione arteriosa è elevata, il carico di lavoro cui sono sottoposti il cuore e le arterie aumenta. A lungo andare, questo può danneggiare i vasi sanguigni di cervello, cuore e reni e può condurre ad un infarto, insufficienza cardiaca o insufficienza renale. La pressione alta aumenta il rischio di infarto. Riportare la pressione arteriosa a valori normali riduce il rischio di sviluppare queste patologie.
- **nel trattamento di persone che hanno recentemente subito un attacco cardiaco** (infarto miocardico). "Recentemente" significa da 12 ore a 10 giorni.
- **nel trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.** Diovan viene utilizzato quando non possono essere usati gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori, medicinali per il trattamento dell'insufficienza cardiaca) oppure può essere utilizzato in aggiunta agli ACE inibitori quando non possono essere usati i beta-bloccanti (altri medicinali per il trattamento dell'insufficienza cardiaca).

I sintomi di insufficienza cardiaca comprendono respiro corto e gonfiore ai piedi e alle gambe, dovuto all'accumulo di fluidi. Insufficienza cardiaca significa che il muscolo cardiaco non riesce a pompare il sangue abbastanza energicamente per fornire tutto il sangue necessario ad ogni parte del corpo.

Diovan 80 mg capsule rigide **può essere utilizzato per trattare tre condizioni diverse:**

- **nel trattamento della pressione alta.** Quando la pressione arteriosa è elevata, il carico di lavoro cui sono sottoposti il cuore e le arterie aumenta. A lungo andare, questo può danneggiare i vasi sanguigni di cervello, cuore e reni e può condurre ad un infarto, insufficienza cardiaca o insufficienza renale. La pressione alta aumenta il rischio di infarto. Riportare la pressione arteriosa a valori normali riduce il rischio di sviluppare queste patologie.
- **nel trattamento di persone che hanno recentemente subito un attacco cardiaco** (infarto miocardico). "Recentemente" significa da 12 ore a 10 giorni.
- **nel trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.** Diovan viene utilizzato quando non possono essere usati gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori, medicinali per il trattamento dell'insufficienza cardiaca) oppure può essere utilizzato in aggiunta agli ACE inibitori quando non possono essere usati i beta-bloccanti (altri medicinali per il trattamento dell'insufficienza cardiaca).

I sintomi di insufficienza cardiaca comprendono respiro corto e gonfiore ai piedi e alle gambe, dovuto all'accumulo di fluidi. Insufficienza cardiaca significa che il muscolo cardiaco non riesce a pompare il sangue abbastanza energicamente per fornire tutto il sangue necessario ad ogni parte del corpo.

Diovan 160 mg compresse rivestite con film **può essere utilizzato per trattare tre condizioni diverse:**

- **nel trattamento della pressione alta.** Quando la pressione arteriosa è elevata, il carico di lavoro cui sono sottoposti il cuore e le arterie aumenta. A lungo andare, questo può danneggiare i vasi sanguigni di cervello, cuore e reni e può condurre ad un infarto, insufficienza cardiaca o insufficienza renale. La pressione alta aumenta il rischio di infarto. Riportare la pressione arteriosa a valori normali riduce il rischio di sviluppare queste patologie.
- **nel trattamento di persone che hanno recentemente subito un attacco cardiaco** (infarto miocardico). "Recentemente" significa da 12 ore a 10 giorni.
- **nel trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.** Diovan viene utilizzato quando non possono essere usati gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori, medicinali per il trattamento dell'insufficienza cardiaca) oppure può essere utilizzato in aggiunta agli ACE inibitori quando non possono essere usati i beta-bloccanti (altri medicinali per il trattamento dell'insufficienza cardiaca).

dell'insufficienza cardiaca).

I sintomi di insufficienza cardiaca comprendono respiro corto e gonfiore ai piedi e alle gambe, dovuto all'accumulo di fluidi. Insufficienza cardiaca significa che il muscolo cardiaco non riesce a pompare il sangue abbastanza energicamente per fornire tutto il sangue necessario ad ogni parte del corpo.

Diovan 160 mg capsule rigide **può essere utilizzato per trattare tre condizioni diverse:**

- **nel trattamento della pressione alta.** Quando la pressione arteriosa è elevata, il carico di lavoro cui sono sottoposti il cuore e le arterie aumenta. A lungo andare, questo può danneggiare i vasi sanguigni di cervello, cuore e reni e può condurre ad un infarto, insufficienza cardiaca o insufficienza renale. La pressione alta aumenta il rischio di infarto. Riportare la pressione arteriosa a valori normali riduce il rischio di sviluppare queste patologie.
- **nel trattamento di persone che hanno recentemente subito un attacco cardiaco** (infarto miocardico). "Recentemente" significa da 12 ore a 10 giorni.
- **nel trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.** Diovan viene utilizzato quando non possono essere usati gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori medicinali per il trattamento dell'insufficienza cardiaca) oppure può essere utilizzato in aggiunta agli ACE inibitori quando non possono essere usati i beta-bloccanti (altri medicinali per il trattamento dell'insufficienza cardiaca).

I sintomi di insufficienza cardiaca comprendono respiro corto e gonfiore ai piedi e alle gambe, dovuto all'accumulo di fluidi. Insufficienza cardiaca significa che il muscolo cardiaco non riesce a pompare il sangue abbastanza energicamente per fornire tutto il sangue necessario ad ogni parte del corpo.

Diovan 320 mg compresse rivestite con film **può essere utilizzato**

- **nel trattamento della pressione alta.** Quando la pressione arteriosa è elevata, il carico di lavoro cui sono sottoposti il cuore e le arterie aumenta. A lungo andare, questo può danneggiare i vasi sanguigni di cervello, cuore e reni e può condurre ad un infarto, insufficienza cardiaca o insufficienza renale. La pressione alta aumenta il rischio di infarto. Riportare la pressione arteriosa a valori normali riduce il rischio di sviluppare queste patologie.

2. PRIMA DI PRENDERE DIOVAN

Non prenda Diovan

- se è **allergico** (ipersensibile) a valsartan o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Diovan .
- se soffre di una **grave malattia del fegato**
- se è in **gravidanza da più di tre mesi** (è consigliabile evitare l'uso di Diovan anche durante i primi mesi di gravidanza - vedere il paragrafo relativo alla gravidanza).

Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, non prenda Diovan

Faccia particolare attenzione con Diovan:

- se ha malattie del fegato.
- se ha malattie renali o se è in dialisi.
- se soffre di un restringimento dell'arteria renale.
- se ha recentemente subito un trapianto renale (ricevuto un nuovo rene)
- se è in trattamento dopo un infarto o per insufficienza cardiaca, il medico potrà controllare la sua funzionalità renale.
- se ha gravi problemi cardiaci che non siano l'insufficienza cardiaca o l'infarto.
- se sta prendendo farmaci che aumentano i livelli di potassio nel sangue. Questi comprendono integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio o farmaci risparmiatori di potassio ed eparina. Può essere necessario controllare ad intervalli regolari il suo livello di potassio nel sangue.
- se soffre di aldosteronismo, una malattia in cui le ghiandole surrenali producono troppo ormone aldosterone. In questo caso, l'uso di Diovan non è raccomandato.
- se ha avuto una perdita di liquidi (disidratazione) provocata da diarrea, vomito o diuretici in dosi elevate.

- non è raccomandato l'uso di Diovan nei bambini e negli adolescenti (di età inferiore a 18 anni).
- deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o di dare inizio ad una gravidanza). Diovan non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere preso dopo il terzo mese di gravidanza in quanto può causare gravi danni al bambino se preso in tale periodo (vedere il paragrafo relativo alla gravidanza).

Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, informi il medico prima di prendere Diovan.

Assunzione di Diovan con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

L'effetto del trattamento può essere influenzato se Diovan è preso con alcuni altri medicinali. Può essere necessario modificare il dosaggio, prendere altre precauzioni o, in alcuni casi, smettere di prendere uno dei medicinali. Questo si applica a qualsiasi medicinale, anche quelli senza prescrizione medica, specialmente:

- **altri medicinali che abbassano la pressione arteriosa**, specialmente quelli che aumentano l'eliminazione dei liquidi (**diuretici**).
- **medicinali che aumentano i livelli di potassio** nel sangue quali gli integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, farmaci risparmiatori di potassio ed eparina.
- **alcuni tipi di medicinali contro il dolore** chiamati farmaci antinfiammatori non steroidei (**FANS**).
- **litio**, un medicinale utilizzato nel trattamento di alcune malattie psichiatriche.

Inoltre:

- se è in trattamento **dopo un attacco cardiaco**, non è raccomandata l'associazione con **ACE inibitori** (medicinali per il trattamento di un attacco cardiaco).
- se è in trattamento per **insufficienza cardiaca sintomatica**, non è raccomandata la tripla associazione con **ACE inibitori e beta-bloccanti** (medicinali per il trattamento dell'insufficienza cardiaca).

Inoltre:

- se è in trattamento **dopo un attacco cardiaco**, non è raccomandata l'associazione con ACE inibitori (medicinali per il trattamento di un attacco cardiaco).
- se è in trattamento per **insufficienza cardiaca sintomatica**, non è raccomandata la tripla associazione con **ACE inibitori e beta-bloccanti** (medicinali per il trattamento dell'insufficienza cardiaca).

Assunzione di Diovan con cibi e bevande

Diovan può essere assunto con o senza cibo.

Gravidanza e allattamento

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

- **Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza** (o se vie è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Di norma, il medico le consiglierà di interrompere l'assunzione di Diovan prima che lei intraprenda una gravidanza o non appena lei saprà di essere in gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Diovan. Diovan non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere preso dopo il terzo mese di gravidanza poiché può causare gravi danni al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.
- Informi il medico **se sta allattando, o se sta per iniziare l'allattamento al seno**. Diovan non è raccomandato durante l'allattamento e il medico può scegliere un altro trattamento per lei se desidera allattare, specialmente se il suo bambino è appena nato o è nato prematuro.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Prima di guidare un veicolo, utilizzare macchinari o svolgere altre attività che richiedono concentrazione, è bene che lei conosca la sua reazione a Diovan. Come molti altri medicinali usati nel trattamento della pressione alta, Diovan può in rari casi causare capogiri e influenzare la capacità di concentrazione.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Diovan

[Completare con i dati nazionali]

3. COME PRENDERE DIOVAN

Prenda sempre Diovan seguendo esattamente le istruzioni del medico in modo da ottenere i migliori risultati e ridurre il rischio di effetti indesiderati. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista. Coloro che soffrono di pressione alta spesso non notano alcun segno di questo problema e molti si sentono bene come al solito. Per questo motivo è molto importante che lei mantenga regolari appuntamenti con il medico, anche quando si sente bene.

Dopo un attacco cardiaco recente: si inizia generalmente il trattamento appena possibile dopo 12 ore dall'infarto, di solito con una dose bassa di 20 mg due volte al giorno. La dose da 20 mg si ottiene dividendo la compressa da 40 mg. Il medico aumenterà gradualmente questa dose nell'arco di alcune settimane, fino ad un massimo di 160 mg due volte al giorno. La dose finale dipende dalla dose da lei tollerata a livello individuale.

Diovan può essere somministrato insieme ad altri trattamenti per l'infarto ed il medico deciderà quale trattamento è più adatto per lei.

Insufficienza cardiaca: si inizia generalmente il trattamento con 40 mg due volte al giorno. Il medico aumenterà gradualmente questa dose nell'arco di alcune settimane, fino ad un massimo di 160 mg due volte al giorno. La dose finale dipende dalla dose da lei tollerata a livello individuale.

Diovan può essere somministrato insieme ad altri trattamenti per l'insufficienza cardiaca ed il medico deciderà quale trattamento è più adatto per lei.

Ipertensione: la dose abituale è di 80 mg una volta al giorno. In alcuni casi il medico può prescrivere una dose superiore (ad es. 160 mg o 320 mg) oppure associarlo ad un altro medicinale (ad es. un diuretico).

Dopo un attacco cardiaco recente: si inizia generalmente il trattamento appena possibile dopo 12 ore dall'infarto, di solito con una dose bassa di 20 mg due volte al giorno. La dose da 20 mg si ottiene dividendo la compressa da 40 mg. Il medico aumenterà gradualmente questa dose nell'arco di alcune settimane, fino ad un massimo di 160 mg due volte al giorno. La dose finale dipende dalla dose da lei tollerata a livello individuale.

Diovan può essere somministrato insieme ad altri trattamenti per l'infarto ed il medico deciderà quale trattamento è più adatto per lei.

Insufficienza cardiaca: si inizia generalmente il trattamento con 40 mg due volte al giorno. Il medico aumenterà gradualmente questa dose nell'arco di alcune settimane, fino ad un massimo di 160 mg due volte al giorno. La dose finale dipende dalla dose da lei tollerata a livello individuale.

Diovan può essere somministrato insieme ad altri trattamenti per l'insufficienza cardiaca ed il medico deciderà quale trattamento è più adatto per lei.

Ipertensione: la dose abituale è di 80 mg una volta al giorno. In alcuni casi il medico può prescrivere una dose superiore (ad es. 160 mg o 320 mg) oppure associarlo ad un altro medicinale (ad es. un diuretico).

Può prendere Diovan con o senza cibo. La compressa deve essere deglutita con un bicchiere d'acqua. Prenda Diovan circa alla stessa ora ogni giorno.

Se prende più Diovan di quanto deve

In caso di forti capogiri e/o svenimenti, è bene distendersi e contattare immediatamente il medico. Se ha inavvertitamente preso troppe compresse, contatti il medico, il farmacista o l'ospedale.

Se dimentica di prendere Diovan

Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

Se dimentica di prendere una dose, la prenda appena se ne ricorda. Tuttavia, se è quasi l'ora della compressa successiva, salti la dose dimenticata.

Se interrompe il trattamento con Diovan

L'interruzione del trattamento con Diovan può causare il peggioramento della sua malattia. Non sospenda l'uso del medicinale se non le è stato detto dal medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Diovan può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Tali effetti indesiderati possono verificarsi con certe frequenze, definite come segue:

- molto comuni: si manifestano in più di un paziente su 10
- comuni: si manifestano in 1-10 pazienti su 100
- non comuni: si manifestano in 1-10 pazienti su 1.000
- rari: si manifestano in 1-10 pazienti su 10.000
- molto rari: si manifestano in meno di 1 paziente su 10.000
- non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Alcuni sintomi richiedono immediato intervento medico:

Consulti il medico immediatamente se ha sintomi di angioedema, come:

- gonfiore del viso, della lingua o della faringe
- difficoltà a deglutire
- orticaria e difficoltà a respirare

Altri effetti indesiderati sono:

Effetti indesiderati comuni:

- capogiri, capogiri posturali (che dipendono dalla posizione, ad es. sdraiata o seduta).
- pressione arteriosa bassa accompagnata da sintomi quali capogiro
- ridotti valori dei test di funzionalità renale (segno di disfunzione renale)

Effetti indesiderati non comuni:

- reazione allergica con sintomi quali eruzioni cutanee, prurito, capogiri, gonfiore del viso o delle labbra, della lingua o della gola, difficoltà a respirare o a deglutire (segni di angioedema)
- perdita improvvisa di conoscenza
- sensazione di capogiro
- funzionalità renale fortemente ridotta (segno di insufficienza renale acuta)
- crampi muscolari, ritmo cardiaco anomalo (segni di livelli elevati di potassio nel sangue)
- respiro corto, difficoltà respiratoria in posizione distesa, gonfiore dei piedi o delle gambe (segni di insufficienza cardiaca)
- mal di testa
- tosse
- dolore addominale
- nausea
- diarrea
- stanchezza
- debolezza

Frequenza non nota

- eruzioni cutanee , prurito, associate a uno o più dei seguenti segni o sintomi: febbre, dolore alle articolazioni, dolore muscolare, gonfiore dei linfonodi e/o sintomi simil-influenzali (segni di malattia da siero)
- papule rosse, febbre, prurito (segni di un'inflammatione dei vasi nota anche col nome di vasculite)
- sanguinamento o formazione di lividi più frequenti del solito (segni di trombocitopenia)
- dolore muscolare (mialgia)
- febbre, mal di gola o ulcere nella bocca dovute ad infezioni (sintomi di carenza di globuli bianchi, detta anche neutropenia)
- diminuzione dei livelli di emoglobina e diminuzione della percentuale di eritrociti nel sangue (che, nei casi più gravi, può condurre ad un'anemia)
- aumento dei livelli di potassio nel sangue (che, nei casi più gravi, può provocare crampi muscolari e anomalie nel ritmo cardiaco)
- aumentati valori della funzionalità epatica (che può essere indice di un danno al fegato) tra cui aumentati livelli della bilirubina nel sangue (che, nei casi più gravi, può provocare una pigmentazione gialla della pelle e degli occhi)
- aumentati livelli dell'azotemia, e dei livelli della creatinina sierica (che possono indicare un'anomalia della funzionalità renale)

La frequenza di alcuni degli effetti indesiderati può variare a seconda della sua condizione. Ad esempio effetti come i capogiri e la diminuzione dei valori della funzionalità epatica sono stati osservati meno frequentemente nei pazienti trattati per pressione alta rispetto ai pazienti trattati per insufficienza cardiaca o dopo un recente attacco cardiaco.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE DIOVAN

- [Istruzioni per la conservazione - Completare con i dati nazionali]
- Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini
- Non usi Diovan dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- [Completare con i dati nazionali]
- Non usi Diovan se nota che la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.
- I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI**Cosa contiene Diovan**

[Completare con i dati nazionali]

Descrizione dell'aspetto di Diovan e contenuto della confezione

[Completare con i dati nazionali]

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo paese

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

[Completare con i dati nazionali]