

**ALLEGATO I**

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

<b><u>Stato membro</u></b>	<b><u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u></b>	<b><u>Nome di fantasia</u></b>	<b><u>Dosaggio</u></b>	<b><u>Forma farmaceutica</u></b>	<b><u>Via di somministrazione</u></b>
Austria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70 )	Diovan 40 mg Filmtabletten	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 40 mg Filmtabletten	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 80 mg Filmtabletten	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 80 mg Filmtabletten	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 160 mg Filmtabletten	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 160 mg Filmtabletten	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 320 mg Filmtabletten	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale

<b><u>Stato membro</u></b>	<b><u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u></b>	<b><u>Nome di fantasia</u></b>	<b><u>Dosaggio</u></b>	<b><u>Forma farmaceutica</u></b>	<b><u>Via di somministrazione</u></b>
Austria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 320 mg Filmtabletten	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Belgio	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Belgio	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Belgio	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Belgio	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale

<b><u>Stato membro</u></b>	<b><u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u></b>	<b><u>Nome di fantasia</u></b>	<b><u>Dosaggio</u></b>	<b><u>Forma farmaceutica</u></b>	<b><u>Via di somministrazione</u></b>
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Cipro	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Cipro	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Cipro	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro</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	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Repubblica Ceca	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Repubblica Ceca	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Danimarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00 )	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Danimarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00 )	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Danimarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00 )	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Danimarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00 )	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro</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 Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Estonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Estonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Estonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale

<b><u>Stato membro</u></b>	<b><u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u></b>	<b><u>Nome di fantasia</u></b>	<b><u>Dosaggio</u></b>	<b><u>Forma farmaceutica</u></b>	<b><u>Via di somministrazione</u></b>
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Francia	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON (Tel: +33-1-5547 60 00 )	Tareg 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Francia	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON (Tel: +33-1-5547 60 00 )	Tareg 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Francia	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON (Tel: +33-1-5547 60 00 )	Tareg 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale

<b><u>Stato membro</u></b>	<b><u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u></b>	<b><u>Nome di fantasia</u></b>	<b><u>Dosaggio</u></b>	<b><u>Forma farmaceutica</u></b>	<b><u>Via di somministrazione</u></b>
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg protect	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg forte	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro</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>
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzad 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzad 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzad 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro</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>
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzad 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Ungheria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00 )	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Ungheria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00 )	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Ungheria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00 )	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Ungheria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00 )	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denmark (Tel: +45-39-16 84 00 )	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale

<b><u>Stato membro</u></b>	<b><u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u></b>	<b><u>Nome di fantasia</u></b>	<b><u>Dosaggio</u></b>	<b><u>Forma farmaceutica</u></b>	<b><u>Via di somministrazione</u></b>
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denmark (Tel: +45-39-16 84 00 )	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denmark (Tel: +45-39-16 84 00 )	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denmark (Tel: +45-39-16 84 00 )	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale

<b><u>Stato membro</u></b>	<b><u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u></b>	<b><u>Nome di fantasia</u></b>	<b><u>Dosaggio</u></b>	<b><u>Forma farmaceutica</u></b>	<b><u>Via di somministrazione</u></b>
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale

<b><u>Stato membro</u></b>	<b><u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u></b>	<b><u>Nome di fantasia</u></b>	<b><u>Dosaggio</u></b>	<b><u>Forma farmaceutica</u></b>	<b><u>Via di somministrazione</u></b>
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Latvia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Latvia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Latvia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Latvia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale

<b><u>Stato membro</u></b>	<b><u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u></b>	<b><u>Nome di fantasia</u></b>	<b><u>Dosaggio</u></b>	<b><u>Forma farmaceutica</u></b>	<b><u>Via di somministrazione</u></b>
Lituania	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 80 mg plėvele dengtos tabletės	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Lituania	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 160 mg plėvele dengtos tabletės	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Lituania	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 320 mg plėvele dengtos tabletės	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Lussemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Lussemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Lussemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale

<b><u>Stato membro</u></b>	<b><u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u></b>	<b><u>Nome di fantasia</u></b>	<b><u>Dosaggio</u></b>	<b><u>Forma farmaceutica</u></b>	<b><u>Via di somministrazione</u></b>
Lussemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale

<b><u>Stato membro</u></b>	<b><u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u></b>	<b><u>Nome di fantasia</u></b>	<b><u>Dosaggio</u></b>	<b><u>Forma farmaceutica</u></b>	<b><u>Via di somministrazione</u></b>
Paesi Bassi	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 40	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Paesi Bassi	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6800 LZ Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 80	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Paesi Bassi	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 160	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Paesi Bassi	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 320	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Norvegia	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00 )	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Norvegia	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00 )	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Norvegia	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00 )	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale

<b><u>Stato membro</u></b>	<b><u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u></b>	<b><u>Nome di fantasia</u></b>	<b><u>Dosaggio</u></b>	<b><u>Forma farmaceutica</u></b>	<b><u>Via di somministrazione</u></b>
Norvegia	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00 )	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro</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 (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Portogallo	Laboratório Normal-Produtos Farmacêuticos, Lda Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Tareg	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Portogallo	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Portogallo	Laboratório Normal-Produtos Farmacêuticos, Lda Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Tareg	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro</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 (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Portogallo	Laboratório Normal-Produtos Farmacêuticos, Lda Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Tareg	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Portogallo	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Romania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg, film coated tablets	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Romania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg, film coated tablets	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale

<b><u>Stato membro</u></b>	<b><u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u></b>	<b><u>Nome di fantasia</u></b>	<b><u>Dosaggio</u></b>	<b><u>Forma farmaceutica</u></b>	<b><u>Via di somministrazione</u></b>
Romania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg, film coated tablets	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Slovacchia	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Slovacchia	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Slovacchia	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Slovacchia	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale

<b><u>Stato membro</u></b>	<b><u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u></b>	<b><u>Nome di fantasia</u></b>	<b><u>Dosaggio</u></b>	<b><u>Forma farmaceutica</u></b>	<b><u>Via di somministrazione</u></b>
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg filmisko obložene tablete	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg filmisko obložene tablete	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg filmisko obložene tablete	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg filmisko obložene tablete	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Spagna	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován Cardio 40 mg comprimidos recubiertos con película	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Spagna	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress Cardio 40 mg comprimidos recubiertos con película	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale

<b><u>Stato membro</u></b>	<b><u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u></b>	<b><u>Nome di fantasia</u></b>	<b><u>Dosaggio</u></b>	<b><u>Forma farmaceutica</u></b>	<b><u>Via di somministrazione</u></b>
Spagna	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten Cardio 40 mg comprimidos recubiertos con película	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Spagna	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Spagna	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Spagna	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Spagna	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován 160 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Spagna	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress 160 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale

<b><u>Stato membro</u></b>	<b><u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u></b>	<b><u>Nome di fantasia</u></b>	<b><u>Dosaggio</u></b>	<b><u>Forma farmaceutica</u></b>	<b><u>Via di somministrazione</u></b>
Spagna	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten 160 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Spagna	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován 320 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Spagna	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress 320 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Spagna	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten 320 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Svezia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Svezia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale

<b><u>Stato membro</u></b>	<b><u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u></b>	<b><u>Nome di fantasia</u></b>	<b><u>Dosaggio</u></b>	<b><u>Forma farmaceutica</u></b>	<b><u>Via di somministrazione</u></b>
Svezia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Svezia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Svezia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Svezia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Svezia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Svezia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale

<b><u>Stato membro</u></b>	<b><u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u></b>	<b><u>Nome di fantasia</u></b>	<b><u>Dosaggio</u></b>	<b><u>Forma farmaceutica</u></b>	<b><u>Via di somministrazione</u></b>
Svezia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Svezia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Svezia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Svezia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	compresse rivestite con film	Uso orale

<b><u>Stato membro</u></b>	<b><u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u></b>	<b><u>Nome di fantasia</u></b>	<b><u>Dosaggio</u></b>	<b><u>Forma farmaceutica</u></b>	<b><u>Via di somministrazione</u></b>
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	compresse rivestite con film	Uso orale
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	compresse rivestite con film	Uso orale

**ALLEGATO II**

**MODIFICHE DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E  
DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO**

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Diovan e denominazioni associate 3 mg/ml soluzione orale

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascun ml di soluzione contiene 3 mg di valsartan.

Eccipienti:

Ciascun ml di soluzione contiene 0,3 g di saccarosio, 1,62 mg di metile paraidrossibenzoato (E128) e 5 mg di poloxamer (188).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione limpida, da incolore a giallo chiaro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dell'ipertensione in bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

#### Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni

Per i bambini che non riescono a deglutire le compresse, si raccomanda l'uso di Diovan soluzione orale fino a 80 mg di valsartan (corrispondenti a 27 ml). L'esposizione sistemica e la concentrazione plasmatica di picco di valsartan è superiore con la soluzione rispetto alle compresse.

La dose iniziale per Diovan soluzione orale è 20 mg (corrispondenti a 7 ml di soluzione) una volta al giorno nei bambini di peso inferiore a 35 kg e 40 mg (corrispondenti a 13 ml di soluzione) una volta al giorno nei bambini di peso pari o superiore a 35 kg. La dose deve essere aggiustata in base alla risposta della pressione arteriosa fino ad una dose massima di 80 mg di valsartan (corrispondenti a 27 ml di soluzione).

Il passaggio tra Diovan compresse e Diovan soluzione non è raccomandato, a meno che non sia clinicamente indispensabile, poiché non ci sono informazioni sufficienti per indirizzare verso una dose appropriata nel passaggio tra le due formulazioni. Confronti indiretti suggeriscono che la biodisponibilità orale della soluzione di valsartan è circa due volte superiore a quella delle compresse. Pertanto, se il passaggio da Diovan compresse a Diovan soluzione orale è considerato indispensabile dal punto di vista clinico, la dose di valsartan deve essere aggiustata come descritto nella tabella seguente e la pressione arteriosa deve essere controllata attentamente. La dose deve essere titolata in base alla pressione arteriosa ed alla tollerabilità.

Compresse	Soluzione	
Dose di valsartan	Dose di valsartan da assumere nel passaggio	Volume da somministrare
40 mg	20 mg	7 ml
80 mg	40 mg	13 ml
160 mg	80 mg	27 ml
320 mg	A causa del grande volume di soluzione necessario, non è consigliato l'uso della soluzione	Non pertinente

Se il passaggio da Diovan soluzione orale a Diovan compresse è considerato clinicamente indispensabile, inizialmente si deve somministrare la stessa dose in milligrammi. Successivamente devono essere effettuati frequenti controlli della pressione arteriosa, considerando l'eventualità di un sotto-dosaggio e la dose deve essere ulteriormente titolata in base alla risposta pressoria ed alla tollerabilità.

#### *Bambini di età inferiore a 6 anni*

I dati disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2. Tuttavia, la sicurezza e l'efficacia di Diovan nei bambini di età compresa tra 1 e 6 anni non sono state stabilite.

#### Usa nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 18 anni con insufficienza renale

L'uso nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatrici sottoposti a dialisi non è stato studiato, valsartan non è pertanto raccomandato in questi pazienti. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina >30 ml/min. La funzionalità renale ed il potassio sierico devono essere controllati attentamente (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Usa nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 18 anni con insufficienza epatica

Come per gli adulti, Diovan è controindicato nei pazienti pediatrici con grave insufficienza epatica, cirrosi biliare e nei pazienti con colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). L'esperienza sull'uso di Diovan nei pazienti pediatrici con insufficienza epatica lieve o moderata è limitata. In questi pazienti la dose di valsartan non deve superare 80 mg.

#### Insufficienza cardiaca e infarto miocardico pediatrici

Diovan non è raccomandato nel trattamento dell'insufficienza cardiaca e dell'infarto miocardico recente nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

#### Metodo di somministrazione

Diovan può essere assunto indipendentemente dai pasti e deve essere somministrato con acqua.

### **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.

### Insufficienza renale

Ad oggi non esiste esperienza sulla sicurezza di impiego 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. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti adulti con clearance della creatinina >10 ml/min. (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).

### 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).

### Diabete

Diovan soluzione orale contiene 0,3 g di saccarosio per millilitro. Di ciò si deve tener conto nei pazienti con diabete mellito.

### Intolleranza ereditaria al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di saccarasi-isomaltasi

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di saccarasi-isomaltasi, non devono assumere Diovan soluzione orale in quanto contiene saccarosio.

### Metile paraidrossibenzoato

Diovan soluzione orale contiene metile paraidrossibenzoato che può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Diovan soluzione orale contiene polossamero (188) che può causare feci molli.

### 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).

### 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.

### Popolazione pediatrica

#### Cambio di forma farmaceutica

Diovan soluzione orale non è bioequivalente alla formulazione in compresse e i pazienti non devono cambiare formulazione a meno che non sia clinicamente indispensabile. Per le indicazioni sulla dose in questo caso, vedere il paragrafo 4.2.

#### Insufficienza renale

L'uso nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatrici sottoposti a dialisi non è stato studiato, valsartan non è pertanto raccomandato in questi pazienti. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina >30 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La funzionalità renale e il potassio sierico devono essere controllati attentamente durante il trattamento con valsartan. In particolare questo si applica quando valsartan viene somministrato in presenza di altre condizioni (febbre, disidratazione) che possono compromettere la funzionalità renale.

#### Insufficienza epatica

Come negli adulti, Diovan è controindicato nei pazienti pediatrici con grave insufficienza epatica, cirrosi biliare e in pazienti con colestasi (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). L'esperienza clinica sull'uso di Diovan nei pazienti pediatrici con insufficienza epatica lieve o moderata è limitata. In questi pazienti la dose non deve superare 80 mg.

## **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.

Popolazione pediatrica

Nei bambini e negli adolescenti ipertesi, dove sono comuni sottostanti anomalie renali, si raccomanda cautela nell'uso concomitante di valsartan e altre sostanze che inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone e che possono aumentare il potassio sierico. La funzionalità renale e il potassio sierico devono essere controllati attentamente.

#### **4.6 Fertilità, 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.

### Fertilità

Valsartan non ha avuto effetti avversi sulla capacità riproduttiva di topi maschi o femmine a dosi fino a 200 mg/kg/giorno per via orale. Questa dose è 6 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in termini di mg/m<sup>2</sup> (il calcolo si basa su una dose orale di 320 mg/giorno ed un paziente di 60 kg).

### **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 adulti 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

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Non nota	Riduzione dell'emoglobina, Riduzione dell'ematocrito, Neutropenia, Trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Non nota	Ipersensibilità, compresa malattia da siero
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Non nota	Aumento del potassio sierico
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comune	Vertigini
<b>Patologie vascolari</b>	
Non nota	Vasculite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune	Tosse
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Non comune	Dolore addominale
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non nota	Aumentati valori della funzionalità epatica incluso aumento della bilirubina sierica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non nota	Edema angioneurotico, Eruzione cutanea, Prurito

<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Non nota	Mialgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non nota	Insufficienza renale e compromissione della funzionalità renale, Aumento della creatinina sierica
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Non comune	Affaticamento

### Popolazione pediatrica

#### Iperensione

L'effetto antipertensivo di valsartan è stato valutato in due studi clinici in doppio cieco, randomizzati, condotti su 561 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 18 anni. Con l'eccezione di isolati disturbi gastrointestinali (come dolore addominale, nausea, vomito) e capogiri non sono state identificate differenze rilevanti in termini di tipo, frequenza e gravità delle reazioni avverse tra il profilo di sicurezza dei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 18 anni e il profilo rilevato in precedenza nei pazienti adulti.

La valutazione neurocognitiva e dello sviluppo dei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 16 anni complessivamente non ha rivelato influenze negative clinicamente rilevanti dopo il trattamento con Diovan per un periodo di tempo fino ad un anno.

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, condotto su 90 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni, al quale ha fatto seguito un'estensione di un anno in aperto, sono stati osservati due morti e casi isolati di un marcato innalzamento delle transaminasi epatiche. Questi casi si sono verificati in una popolazione che aveva significative comorbidità. Non è stata stabilita una relazione causale con Diovan. In un secondo studio, nel quale sono stati randomizzati 75 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni, non si sono verificati innalzamenti significativi delle transaminasi o morti con il trattamento con valsartan.

L'iperkaliemia è stata osservata con maggiore frequenza nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni con una sottostante malattia renale cronica.

Il profilo di sicurezza osservato negli studi clinici controllati in pazienti adulti 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 adulti post-infartuati e/o con insufficienza cardiaca sono riportate di seguito:

- Post-infarto miocardico e/o insufficienza cardiaca (studiati solo nei pazienti adulti)

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Non nota	Trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Non nota	Ipersensibilità, compresa malattia da siero
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Non comune	Iperkaliemia
Non nota	Aumento del potassio sierico
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune	Capogiri, Capogiri posturali
Non comune	Sincope, Cefalea
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comune	Vertigini

<b>Patologie cardiache</b>	
Non comune	Insufficienza cardiaca
<b>Patologie vascolari</b>	
Comune	Ipotensione, Ipotensione ortostatica
Non nota	Vasculite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune	Tosse
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Non comune	Nausea, Diarrea
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non nota	Aumentati valori della funzionalità epatica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune	Edema angioneurotico
Non nota	Eruzione cutanea, Prurito
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Non nota	Mialgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Comune	Insufficienza renale e compromissione della funzionalità renale
Non comune	Insufficienza renale acuta, Aumento della creatinina sierica
Non nota	Aumento dell'azotemia (BUN)
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
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 AT<sub>1</sub>, responsabile per le note azioni dell'angiotensina II. L'aumento dei livelli plasmatici di Ang II, conseguente al blocco dei recettori AT<sub>1</sub> attuato da valsartan, può stimolare i recettori AT<sub>2</sub> non bloccati, ciò che sembra controbilanciare l'azione dei recettori AT<sub>1</sub>. Valsartan non esplica alcuna attività agonista parziale a livello del recettore AT<sub>1</sub> ed ha una affinità molto maggiore per il recettore AT<sub>1</sub> (circa 20.000 volte) rispetto al recettore AT<sub>2</sub>.

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 ( $P < 0,05$ ).

#### Uso negli adulti

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  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; amlodipina: 55,4  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), pressione arteriosa normale o elevata e funzionalità renale integra (creatininemia  $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$ ). Dopo 24 settimane, l'UAE è risultata diminuita ( $p < 0,001$ ) del 42% (-24,2  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 95% CI: -40,4 a -19,1) con valsartan e di circa il 3% (-1,7  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 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  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 20-700  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) e funzionalità renale integra (media creatinina sierica = 80  $\mu\text{mol}/\text{l}$ ). 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.

#### Ipertensione (popolazione pediatrica)

L'effetto antipertensivo di valsartan è stato studiato in quattro studi clinici in doppio cieco, randomizzati, condotti in 561 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 18 anni e in 165 pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 6 anni. Patologie renali e urinarie e obesità sono state le condizioni mediche sottostanti più comuni che potevano potenzialmente contribuire all'ipertensione dei bambini arruolati in questi studi.

#### Esperienza clinica nei bambini di età pari o superiore a 6 anni

In uno studio clinico che ha coinvolto 261 pazienti pediatrici ipertesi di età compresa tra 6 e 16 anni, i pazienti che pesavano  $< 35 \text{ kg}$  hanno ricevuto 10, 40 o 80 mg al giorno di valsartan compresse (dosi bassa, media e alta) e i pazienti che pesavano  $\geq 35 \text{ kg}$  hanno ricevuto 20, 80 e 160 mg al giorno di valsartan compresse (dosi bassa, media e alta). Dopo 2 settimane, valsartan ha ridotto la pressione sia sistolica che diastolica in modo dose-dipendente. Complessivamente, i tre livelli di dose di valsartan (basso, medio e alto) hanno ridotto significativamente la pressione sistolica, rispettivamente di 8, 10,

12 mm Hg rispetto al basale. I pazienti sono stati nuovamente randomizzati, o per continuare a ricevere la stessa dose di valsartan o per passare al placebo. Nei pazienti che hanno continuato a ricevere dosi medie e alte di valsartan, la pressione sistolica a valle era di -4 e -7 mm Hg inferiore rispetto ai pazienti trattati con placebo. Nei pazienti che hanno ricevuto la dose bassa di valsartan, la pressione sistolica a valle era simile a quella dei pazienti trattati con placebo. Complessivamente, l'effetto antipertensivo dose-dipendente di valsartan è risultato costante attraverso tutti i sottogruppi demografici.

In un altro studio clinico che ha coinvolto 300 pazienti pediatrici ipertesi di età compresa tra 6 e 18 anni, i pazienti eleggibili sono stati randomizzati a ricevere compresse di valsartan o enalapril per 12 settimane. I bambini di peso compreso tra  $\geq 18$  kg e  $< 35$  kg hanno ricevuto 80 mg di valsartan o 10 mg di enalapril; quelli di peso compreso tra  $\geq 35$  kg e  $< 80$  kg hanno ricevuto 160 mg di valsartan o 20 mg di enalapril e quelli di peso  $\geq 80$  kg hanno ricevuto 320 mg di valsartan o 40 mg di enalapril. La diminuzione della pressione sistolica è risultata comparabile nei pazienti che hanno ricevuto valsartan (15 mmHg) ed enalapril (14 mm Hg) (valore p di non inferiorità  $< 0,0001$ ). Risultati analoghi si sono osservati per la pressione diastolica, con riduzioni di 9,1 mmHg con valsartan e 8,5 mmHg con enalapril.

#### Esperienza clinica nei bambini di età inferiore a 6 anni

Sono stati condotti due studi clinici, rispettivamente con 90 e 75 pazienti di età compresa tra 1 e 6 anni. Non sono stati arruolati in questi studi bambini di età inferiore a 1 anno. Nel primo studio è stata confermata l'efficacia di valsartan rispetto al placebo, ma non è stata dimostrata una correlazione dose-risposta. Nel secondo studio, dosi più alte di valsartan sono state associate ad una maggiore riduzione pressoria, ma la correlazione dose-risposta non ha raggiunto significatività statistica e la differenza nel trattamento rispetto al placebo non è risultata significativa. A causa di queste discrepanze, valsartan non è raccomandato in questo gruppo di età (vedere paragrafo 4.8).

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha esentato dall'obbligo di presentare risultati di studi con Diovan nell'insufficienza cardiaca e nell'insufficienza cardiaca dopo infarto miocardico recente in tutti i sottogruppi di popolazione pediatrica. Per informazioni sull'uso in pediatria vedere il paragrafo 4.2.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento:

Dopo somministrazione per via orale da solo, le concentrazioni di picco di valsartan si raggiungono dopo 2-4 ore per le compresse e dopo 1-2 ore per la formulazione in soluzione. La sua biodisponibilità assoluta media è rispettivamente del 23% e 39% per le compresse e la formulazione in soluzione. 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.

### Gruppi speciali di pazienti

#### 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).

#### Popolazione pediatrica

In uno studio condotto su 26 pazienti pediatrici ipertesi (di età compresa tra 1 e 16 anni) ai quali è stata somministrata una dose singola di una sospensione di valsartan (in media da 0,9 a 2 mg/kg, con una dose massima di 80 mg), la clearance (litri/h/kg) di valsartan è risultata paragonabile nell'intervallo di età compreso tra 1 e 16 anni e simile a quella degli adulti che hanno ricevuto la stessa formulazione.

#### Insufficienza renale

L'uso nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina  $<30$  ml/min e nei pazienti pediatrici sottoposti a dialisi non è stato studiato; valsartan non è pertanto raccomandato in questi pazienti. Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina  $>30$  ml/min. La funzionalità renale e il potassio sierico devono essere attentamente controllati (vedere paragrafi 4.2 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  $\text{mg}/\text{m}^2$  (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  $\text{mg}/\text{m}^2$  (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'ipotesione prolungata, specialmente nelle scimmie. L'ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere alcuna rilevanza per dosi terapeutiche di valsartan nell'uomo.

#### Popolazione pediatrica

La somministrazione orale giornaliera di valsartan a ratti in età neonatale e giovanile (dal giorno 7 al giorno 70 dopo la nascita) a basse dosi, come 1 mg/kg/giorno (circa il 10-35% della dose pediatrica massima raccomandata di 4 mg/kg/giorno in base all'esposizione sistemica) ha provocato danni renali persistenti e irreversibili. Questi effetti rappresentano un atteso evento farmacologico esagerato degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e degli antagonisti dei recettori di tipo 1 dell'angiotensina II. Tali effetti si osservano se i ratti sono trattati durante i primi 13 giorni di vita. Questo periodo coincide con 36 settimane di gestazione nel genere umano, che potrebbe occasionalmente estendersi fino a 44 settimane dopo il concepimento. Nello studio su valsartan in età giovanile, i ratti sono stati trattati fino al giorno 70 e non possono essere esclusi effetti sullo sviluppo renale (settimane postnatali 4-6). Nell'uomo, lo sviluppo della funzionalità renale è un processo continuo durante il primo anno di vita. Di conseguenza non può essere esclusa una rilevanza clinica nei bambini di età <1 anno, mentre i dati preclinici non indicano problemi di sicurezza nei bambini di età superiore a 1 anno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Saccarosio  
Metile paraidrossibenzoato (E218)  
Potassio sorbato  
Polossamero (188)  
Acido citrico anidro  
Sodio citrato  
Aroma artificiale al gusto di mirtillo (538926 C)  
Glicole propilenico (E1520)  
Sodio idrossido  
Acido cloridrico  
Acqua purificata

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

18 mesi

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Una volta aperto, il flacone può essere conservato fino a 3 mesi a temperatura inferiore ai 30°C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone di vetro ambrato di tipo III da 180 ml con capsula di polipropilene di colore bianco a prova di bambino, comprendente una guarnizione di polietilene e un anello di garanzia giallo; la confezione inoltre comprende un kit contenente una siringa dosatrice per somministrazione orale da 5 ml in polipropilene, un adattatore a pressione per il flacone e un bicchiere dosatore da 30 ml in polipropilene.

Confezione: 1 flacone contenente 160 ml di soluzione orale

## **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 E  
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**SCATOLA/ETICHETTA DEL FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Diovan e denominazioni associate 3 mg/ml soluzione orale  
Valsartan

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni ml contiene 3 mg di valsartan

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene saccarosio, metile paraidrossibenzoato (E218) e polossamero (188) (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni).

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

1 flacone contenente 160 ml di soluzione orale.  
1 kit per la distribuzione contenente un adattatore a pressione per il flacone, una siringa per somministrazione orale da 5 ml e un bicchiere dosatore da 30 ml.

**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**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Una volta aperto, il flacone può essere conservato fino a 3 mesi a temperatura inferiore ai 30 C.

**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]

**FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### Diovan e denominazioni associate 3 mg/ml soluzione orale

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
- Istruzioni per l'uso della siringa per somministrazione orale e del bicchiere dosatore

### 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 rilasciano e la pressione diminuisce.

Diovan 3 mg/ml soluzione orale **può essere utilizzato per il trattamento della pressione alta nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni.** 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 ictus, 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 malattie.

### 2. PRIMA DI PRENDERE DIOVAN

#### Non prenda Diovan

- se è **allergico** (ipersensibile) a valsartan o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Diovan elencati alla fine di questo foglio illustrativo.
- se soffre di una **grave malattia del fegato**
- se è in **gravidanza da più di tre mesi** (è meglio evitare di prendere Diovan anche nella fase iniziale della gravidanza – vedere il paragrafo 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 ha gravi problemi cardiaci, il medico potrà controllare la sua funzionalità renale.
- 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 ha un'età inferiore a 18 anni e sta prendendo Diovan in associazione con altri medicinali che inibiscono il sistema renina angiotensina aldosterone (medicinali che abbassano la pressione), il medico controllerà la sua funzionalità renale e i suoi livelli di potassio nel sangue ad intervalli regolari.
- 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.
- deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità 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**, 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.

### **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 vi 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 soluzione**

- Diovan soluzione contiene 0,3 g di **saccarosio** per millilitro. Ne tenga conto se soffre di diabete mellito. Se il medico le ha detto che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri lo contatti prima di prendere Diovan soluzione. La quantità di saccarosio presente in Diovan soluzione può essere dannosa per i denti.
- Diovan soluzione contiene **metile paraidrossibenzoato (E218)**, che può causare reazioni allergiche anche qualche tempo dopo l'assunzione della soluzione. I segni possono includere eruzione cutanea, prurito, orticaria. Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, informi il medico.
- Diovan soluzione contiene **polossamero (188)**, che può rendere le feci molli.

### **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.

**Legga le istruzioni alla fine di questo foglio illustrativo prima di utilizzare la siringa per somministrazione orale o il bicchiere dosatore.**

#### **Quanto Diovan prendere**

Prenda Diovan soluzione una volta al giorno

- Se pesa meno di 35 kg:
  - la dose abituale è 20 mg di valsartan (corrispondenti a 7 ml di soluzione).
- Se pesa 35 kg o più:
  - la dose abituale è 40 mg di valsartan (corrispondenti a 13 ml di soluzione).

In alcuni casi il medico può chiederle di prendere fino a 80 mg di valsartan (corrispondenti a 27 ml di soluzione).

Può prendere Diovan con o senza cibo.

Prenda Diovan circa alla stessa ora ogni giorno.

#### **Se prende più Diovan di quanto deve**

In caso di forti capogiri e/o svenimenti, contatti immediatamente il medico e si distenda. Se ha inavvertitamente preso troppo Diovan soluzione, contatti il medico, il farmacista o l'ospedale.

#### **Se dimentica di prendere Diovan**

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.

Non prenda una dose doppia per compensare 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 (una particolare reazione allergica), come:

- gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della faringe
- difficoltà a respirare o deglutire
- orticaria, prurito

**Se avverte uno qualsiasi di questi sintomi, si rivolga al medico immediatamente.**

### **Gli effetti indesiderati sono:**

#### **Comune**

- capogiri
- pressione bassa accompagnata o meno da sintomi quali capogiri e svenimento quando ci si alza
- ridotti valori dei test di funzionalità renale (segno di disfunzione renale)

#### **Non comune**

- angioedema (vedere il paragrafo “Alcuni sintomi richiedono immediato intervento medico”)
- perdita improvvisa di conoscenza (sincope)
- sensazione di capogiro (vertigine)
- 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

## **Non nota**

- possono verificarsi reazioni allergiche come eruzioni cutanee, prurito e orticaria, sintomi febbrili, articolazioni gonfie e 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 può condurre ad un'anemia nei casi gravi)
- aumento dei livelli di potassio nel sangue (che può provocare crampi muscolari e anomalie nel ritmo cardiaco nei casi gravi)
- aumentati valori della funzionalità epatica (che può essere indice di un danno al fegato) tra cui aumentati livelli della bilirubina nel sangue (che può provocare una pigmentazione gialla della pelle e degli occhi nei casi gravi)
- 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 adulti trattati per pressione alta rispetto ai pazienti adulti trattati per insufficienza cardiaca o dopo un recente attacco cardiaco.

Nei bambini e negli adolescenti gli effetti indesiderati sono simili a quelli degli adulti.

**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**

- Non conservare a temperature superiore ai 30°C.
- Una volta aperto, il flacone può essere conservato fino a 3 mesi a temperatura inferiore ai 30 C.
- 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.
- 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**

- Il principio attivo è valsartan.
- 1 ml di soluzione orale contiene 3 mg di valsartan.
- Gli eccipienti sono saccarosio, metile paraidrossibenzoato (E218), potassio sorbato, polossamero (188), acido citrico anidro, sodio citrato, aroma artificiale al gusto di mirtillo, glicole propilenico (E1520), sodio idrossido, acido cloridrico, acqua purificata.

**Descrizione dell'aspetto di Diovan e contenuto della confezione**

Diovan 3 mg/ml soluzione orale è una soluzione limpida, da incolore a giallo chiaro.

- La soluzione è fornita in una confezione contenente un flacone di vetro ambrato da 180 ml con una capsula di chiusura a vite a prova di bambino e un anello di garanzia giallo. Il flacone contiene 160 ml di soluzione. E' disponibile con un kit contenente un adattatore a pressione per il flacone, una siringa dosatrice per somministrazione orale da 5 ml in polipropilene e un bicchiere dosatore da 30 ml in polipropilene.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

[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**

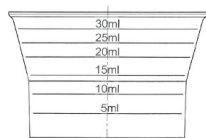
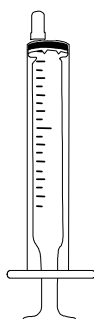
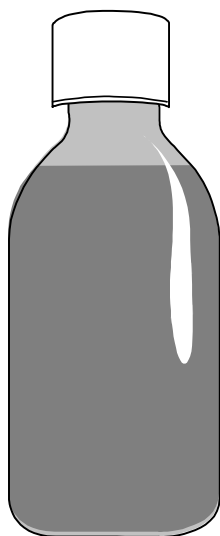
**Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:**

[Completare con i dati nazionali]

## ISTRUZIONI PER L'USO DELLA SIRINGA PER SOMMINISTRAZIONE ORALE E DEL BICCHIERE DOSATORE

Legga attentamente queste istruzioni prima di prendere il medicinale. La aiuteranno ad utilizzare correttamente la siringa per somministrazione orale e il bicchiere dosatore.

Che cosa si utilizzerà



### Un adattatore a pressione per il flacone:

- che deve essere inserito nel collo del flacone.
- una volta inserito, non deve essere rimosso.

### Un flacone contenente il medicinale:

- che ha una capsula di chiusura a vite a prova di bambino.
- Riavvitare sempre la capsula di chiusura dopo l'uso.

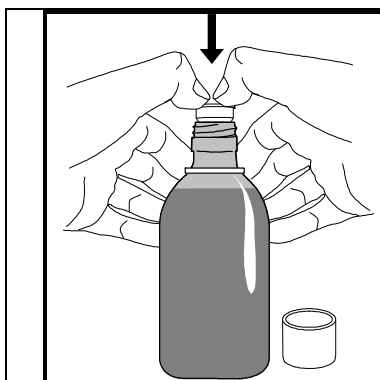
### Una siringa per somministrazione orale:

- costituita da un tubo di plastica trasparente con all'interno un pistone.
- La siringa per somministrazione orale si inserisce nell'adattatore del flacone ed è utilizzata per dosare la quantità richiesta di medicinale dal flacone. Utilizzare un adattatore per il flacone e una siringa per somministrazione orale nuovi ogni volta che si inizia un nuovo flacone di medicinale.

### Un bicchiere dosatore:

- che può essere usato se la dose prescritta richiede più volte il riempimento della siringa.
- Dopo l'uso e la pulizia rimettere sempre a posto il bicchiere dosatore sopra la capsula di chiusura.

### Inserimento dell'adattatore a pressione del flacone in un nuovo flacone di medicinale

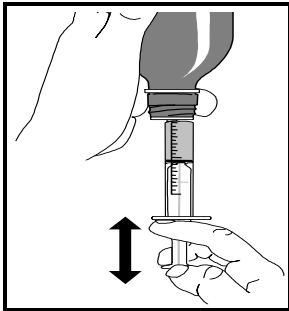
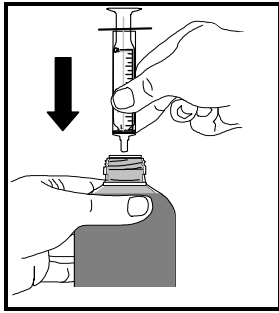


1. Rimuovere la capsula di chiusura dal flacone esercitando pressione verso il basso **con fermezza** e ruotando in senso antiorario (come indicato sopra la capsula di chiusura).
2. Tenere il flacone aperto in posizione verticale su un tavolo, spingere **con fermezza** l'adattatore del flacone nel collo del flacone fino in fondo.

**Nota:** Potrebbe non riuscire a spingere completamente fino in fondo l'adattatore del flacone ma non è un problema in quanto sarà forzato nel flacone riavvitando la capsula di chiusura.

3. Riavvitare la capsula di chiusura sul flacone.

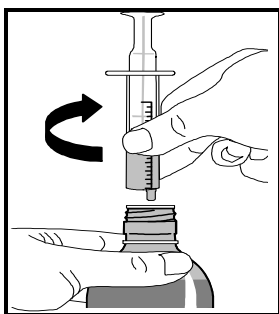
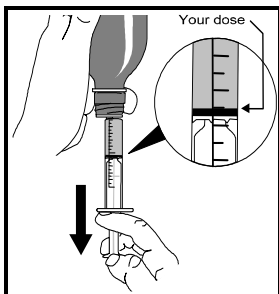
## Preparazione di una dose del medicinale



4. Rimuovere la capsula di chiusura dal flacone esercitando **con fermezza** pressione verso il basso e ruotando in senso antiorario (come indicato sopra la capsula di chiusura).
5. Controllare che il pistone sia completamente spinto dentro la siringa per somministrazione orale.
6. Tenendo il flacone in posizione verticale, inserire **con fermezza** la siringa per somministrazione orale nell'adattatore del flacone.
7. Mantenendo in posizione la siringa per somministrazione orale, capovolgere con attenzione il flacone e la siringa per somministrazione orale.
8. Prima di misurare la dose è necessario eliminare qualsiasi grande bolla che potrebbe essere trattenuta nella siringa per somministrazione orale. Per fare questo:
  - tirare lentamente il pistone verso il basso per riempire completamente la siringa per somministrazione orale con il medicinale;
  - spingere quindi il pistone in direzione opposta verso l'alto in modo che la siringa si svuoti completamente

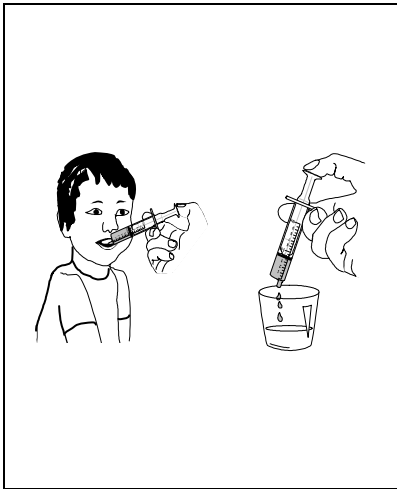
## Misurazione della dose del medicinale

**Nota:** la quantità totale di soluzione che può essere misurata nella siringa per somministrazione orale è 5 ml. In funzione della dose prescritta, può essere necessario ripetere per più volte le fasi da 10 a 16. Per esempio, se la dose prescritta è 13 ml, sarà necessario dosare la soluzione con tre diversi passaggi: 5 ml + 5 ml + 3 ml.



9. Identificare sulla siringa per somministrazione orale la tacca che corrisponde al quantitativo richiesto di medicinale.
10. Tirare lentamente il pistone finché l'apice del bordo dell'anello nero all'interno sia esattamente allineato con la tacca.
11. Riportare con attenzione il flacone e la siringa per somministrazione orale in posizione verticale.
12. Togliere la siringa per somministrazione orale dall'adattatore del flacone con un delicato movimento rotatorio.

## Assunzione del medicinale



13. Mettersi in posizione eretta.
  14. Mettere l'estremità della siringa per somministrazione orale in bocca.
  15. Premere lentamente il pistone e deglutire il medicinale direttamente dalla siringa per somministrazione orale.
  16. Se la dose prescritta richiede più volte il riempimento della siringa, è possibile versare le dosi misurate di medicinale dalla siringa dentro il bicchiere dosatore e quindi controllare il volume totale della soluzione.
  17. Bere subito tutta la soluzione.
  18. Riavvitare la capsula a prova di bambino dopo l'uso.
- 19. Pulizia della siringa per somministrazione orale**
- Pulire la parte esterna della siringa per la somministrazione orale con un panno pulito, asciutto.
  - Fare questo ogni volta dopo l'uso della siringa per somministrazione orale.
- 20. Pulizia del bicchiere dosatore**
- Sciacquare con acqua il bicchiere dosatore.
  - Asciugare il bicchiere dosatore con un panno pulito e rimetterlo sopra la capsula di chiusura del flacone.

**ALLEGATO III**

**CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Le autorità sanitarie nazionali hanno il compito di assicurare l'adempimento, da parte dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, delle seguenti condizioni:

Il richiedente si impegna a rispettare quanto segue:

- Presentare un programma di gestione dei rischi (o una sua versione aggiornata) a livello nazionale per Diovan che tenga conto dei nuovi dati pediatrici e delle raccomandazioni del CHMP. Il programma di gestione dei rischi deve includere quanto segue:
  - Specifiche di sicurezza:
    - risultati degli studi di sicurezza condotti su soggetti giovani in merito al rischio di nefrotossicità e alla sua rilevanza per quanto concerne l'impiego nei diversi gruppi pediatrici.
    - Esposizione pediatrica negli studi clinici e nell'impiego post-marketing per gruppo di età, indicazione (compreso impiego off-label), dosaggio, durata del trattamento, sesso e razza.
  - Per quanto concerne la sicurezza:
    - rischi individuati: ipercaliemia e ipotensione.
    - Rischi potenziali: insufficienza renale, incremento dei valori della funzionalità epatica, ipersensibilità, inclusi angioedema e reazione da siero, diminuzione di emoglobina/ematocrito ed errori di somministrazione compreso sovradosaggio.
    - Informazioni mancanti: gestione clinica e impiego della farmacoterapia nell'insufficienza cardiaca infantile, nell'infarto cardiaco infantile recente, nell'ipertensione infantile associata a insufficienza renale (VFG < 30 ml/min.) e nell'ipertensione infantile associata a insufficienza epatica da lieve a moderata.
    - Impiego nei bambini di età inferiore ai 6 anni.
    - Esigenza di adattamento del dosaggio nel passaggio tra soluzione orale e compresse.
  - Nel programma di farmacovigilanza:
    - liste di controllo mirate a seguire i vari eventi avversi elencati in precedenza come rischi potenziali nella popolazione pediatrica.
    - Uno studio determinato principalmente a stabilire la sicurezza a lungo termine nei pazienti pediatrici con e senza nefropatia cronica. Il protocollo dello studio sarà presentato dal richiedente nel secondo trimestre del 2010 per l'accordo con il CHMP con il parere del PDCO. La relazione sullo studio verrà ultimata entro il primo trimestre del 2014.
    - Una ricerca medica sulla gestione clinica e sull'impiego dei prodotti medicinali nei pazienti pediatrici con insufficienza cardiaca. La relazione conclusiva sullo studio verrà presentata entro l'ultimo trimestre del 2010.
    - Uno studio a lungo termine sul gruppo di età più bassa (soggetti da 1 a 5 anni). Il richiedente avvierà un dibattito scientifico avvalendosi della consulenza scientifica del CHMP con il coinvolgimento del PDCO, al fine di ottenere supporto nella stesura di un protocollo allo scopo di approfondire ulteriormente uno studio clinico sull'ipertensione condotto su bambini trattati con valsartan e di definire obiettivi e parametri di progetto per lo studio sull'efficacia in questa popolazione. Se dal dibattito emergerà un programma attuabile e definito di comune accordo, entro un anno verrà avviato un nuovo studio.
    - Si dovrebbe condurre uno studio comparativo sulla biodisponibilità a conferma del dosaggio relativo di compresse e soluzione orale. La relazione sullo studio verrà ultimata entro l'ultimo trimestre del 2010.

- Riavviare la procedura di presentazione del rapporto periodico di sicurezza (PSUR) per Diovan come segue:
    - PSUR semestrale per i primi due anni completi di esperienza con l'indicazione pediatrica nell'Unione europea.
    - PSUR annuali per i due anni seguenti.
    - In seguito, presentazione a cadenza triennale.
- Il PSUR deve riguardare l'impiego nella popolazione pediatrica.