

PIELIKUMS I

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMA, STIPRUMI, LIETOŠANAS VEIDS, REĢISTRĀCIJAS
APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKI DALĪBVALSTĪS**

<u>Dalībvalsts ES/EEZ</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Austrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 40 mg Filmdabletēm	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Austrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 40 mg Filmdabletēm	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Austrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 80 mg Filmdabletēm	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Austrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 80 mg Filmdabletēm	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Austrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 160 mg Filmdabletēm	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Austrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 160 mg Filmdabletēm	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Austrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 320 mg Filmdabletēm	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Austrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 320 mg Filmdabletēm	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Beļģija	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Beļģija	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Beļģija	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 80 mg	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Beļģija	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 80 mg	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Beļģija	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 160 mg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Beļģija	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 160 mg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Beļģija	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 320 mg	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Beļģija	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 320 mg	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Bulgārija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Bulgārija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Bulgārija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Kipra	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Kipra	Diovan 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Kipra	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Kipra	Diovan 80 mg	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Kipra	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Kipra	Diovan 160 mg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Kipra	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Kipra	Diovan 320 mg	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Čehijas Republika	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3	Diovan 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Čehijas Republika	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3	Diovan 160 mg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Dānija	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Dānija	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 80 mg	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Dānija	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 160 mg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Dānija	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 320 mg	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi

<u>Dalībvalsts ES/EEZ</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Igaunija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Igaunija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Igaunija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Igaunija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Somija	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Somija	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Somija	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Somija	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Francija	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francija	Tareg 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Francija	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francija	Tareg 80 mg	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Francija	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francija	Tareg 160 mg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Vācija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Vācija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Vācija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Vācija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Vācija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 80 mg	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Vācija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 80 mg	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Vācija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Vācija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 160 mg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Vācija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 160 mg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Vācija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Vācija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 320 mg	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Vācija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 320 mg	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Grieķija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Grieķija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalзад 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Grieķija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 80 mg	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Grieķija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalзад 80 mg	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Grieķija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 160 mg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Grieķija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis	Dalзад 160 mg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
	GR-144 51 Athens				
Grieķija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 320 mg	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Grieķija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalзад 320 mg	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Grieķija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 80 mg	80 mg	Cietās želatīna kapsulas	iekšķīgi
Grieķija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalзад 80 mg	80 mg	Cietās želatīna kapsulas	iekšķīgi
Grieķija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 160 mg	160 mg	Cietās želatīna kapsulas	iekšķīgi
Grieķija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalзад 160 mg	160 mg	Cietās želatīna kapsulas	iekšķīgi
Ungārija	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Ungārija	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Ungārija	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 80 mg	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Ungārija	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 80 mg	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Ungārija	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 160 mg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Ungārija	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 160 mg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Ungārija	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 320 mg	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Īslande	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Īslande	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 80 mg	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Īslande	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 160 mg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Īslande	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 320 mg	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Īrija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Diovan 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Īrija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Diovan 80 mg	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Īrija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Diovan 160 mg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Īrija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Diovan 320 mg	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Itālija	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Itālija	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Itālija	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Itālija	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi

<u>Dalībvalsts ES/EEZ</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Itālija	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Itālija	LPB Instituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Itālija	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	80 mg	Cietās kapsulas	iekšķīgi
Itālija	LPB Instituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	80 mg	Cietās kapsulas	iekšķīgi
Itālija	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	160 mg	Cietās kapsulas	iekšķīgi
Itālija	LPB Instituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	160 mg	Cietās kapsulas	iekšķīgi
Latvija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Latvija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Latvija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Latvija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Lietuva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Lietuva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Lietuva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Luksemburga	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Luksemburga	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Luksemburga	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Luksemburga	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Diovan 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Diovan 80 mg	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Diovan 160 mg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Diovan 320 mg	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Nīderlande	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 40	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Nīderlande	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6800 LZ Arnhem	Diovan 80	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Nīderlande	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 160	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Nīderlande	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 320	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Norvēģija	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Norvēģija	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 80 mg	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Norvēģija	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 160 mg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Norvēģija	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 320 mg	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Polija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Polija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Polija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Polija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Portugāle	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Portugāle	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Portugāle	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan g	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Portugāle	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Rumānija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Rumānija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Rumānija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Slovākijas Republika	Novartis s.r.o. Prague Čehijas Republika	Diovan 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Slovākijas Republika	Novartis s.r.o. Prague Čehijas Republika	Diovan 80 mg	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Slovākijas Republika	Novartis s.r.o. Prague Čehijas Republika	Diovan 160 mg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Slovākijas Republika	Novartis s.r.o. Prague Čehijas Republika	Diovan 320 mg	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Slovākijas Republika	Novartis s.r.o. Prague Čehijas Republika	Diovan 80 mg	80 mg	Cietās želatīna kapsulas	iekšķīgi
Slovākijas Republika	Novartis s.r.o. Prague Čehijas Republika	Diovan 160 mg	160 mg	Cietās želatīna kapsulas	iekšķīgi

<u>Dalībvalsts ES/EEZ</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Slovēnija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg filmisko obložene tablete	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Slovēnija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg filmisko obložene tablete	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Slovēnija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg filmisko obložene tablete	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Slovēnija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg filmisko obložene tablete	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Spānija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan Cardio 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Spānija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress Cardio 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Spānija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten Cardio 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Spānija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 80 mg	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Spānija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 80 mg	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Spānija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 80 mg	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Spānija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 160 mg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Spānija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 160 mg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Spānija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 160 mg	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Spānija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 320 mg	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Spānija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 320 mg	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Spānija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 320 mg	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Zviedrija	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Zviedrija	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Zviedrija	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Zviedrija	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Zviedrija	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Zviedrija	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	80 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Zviedrija	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Zviedrija	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Zviedrija	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	160 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Zviedrija	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Zviedrija	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Zviedrija	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Zviedrija	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	80 mg	Cietās želatīna kapsulas	iekšķīgi
Zviedrija	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	160 mg	Cietās želatīna kapsulas	iekšķīgi
Lielbritānija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Diovan 40 mg	40 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Lielbritānija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Diovan 320 mg	320 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgi
Lielbritānija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Diovan 40 mg	40 mg	Cietās želatīna kapsulas	iekšķīgi
Lielbritānija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Diovan 80 mg	80 mg	Cietās želatīna kapsulas	iekšķīgi

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Lielbritānija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Diovan 160 mg	160 mg	Cietās želatīna kapsulas	iekšķīgi

II PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA, MARKĒJUMA UN
LIETOŠANAS PAMĀCĪBAS IZMAIŅĀM, KO IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA
(*EMA*)**

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

DIOVAN UN RADNIECĪGO NOSAUKUMU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS (SKATĪT I PIELIKUMU)

Diovan satur valsartānu – iekšķīgi lietojamu angiotensīna II receptoru antagonistu (AIIIRA). *Diovan* tika iekļautas saskaņojamo zāļu aprakstu (ZA) sarakstā, ko izveidojusi savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (CMD(h)) saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 30. panta 2. punktu, jo iepriekšminētajam medicīniskajam produktam nav vienāds zāļu apraksts visās ES dalībvalstīs, Īslandē un Norvēģijā.

Kritiskā novērtēšana

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) novērtējusi *Diovan* produkta aprakstā vairākus nesakritības gadījumus, un tika pieņemts labots produkta apraksts. Galvenie saskaņojamie jautājumi bija:

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Attiecībā uz indikāciju hipertoniā *CHMP* uzskatīja, ka valsartāns ir atzīta hipertoniā terapija un nepastāv būtiska neatbilstība starp valstu zāļu aprakstiem. *CHMP* arī uzskatīja, ka 320 miligramu deva nodrošina nelielu, statistiski nozīmīgu vidējā diastoliskā un sistoliskā asinsspiediena papildu samazināšanos miera stāvoklī salīdzinājumā ar 160 mg devu un līdzīgi nelielu asinsspiediena kontroles palielinājumu. Attiecībā uz šo indikāciju vairums *CHMP* locekļu pieņēma ierosināto, saskaņoto šīs sadaļas tekstu, tādēļ tika pieņemts šāds formulējums:

„Primārās jeb esenciālās hipertoniā ārstēšana”.

Attiecībā uz indikāciju par nesenu miokarda infarktu *CHMP* atzīmēja, ka šī indikācija dažās dalībvalstīs tika ierobežota līdz pacientiem, kas nepanes AKE inhibitorus. *CHMP* ņēma vērā *VALIANT* pētījumu, kurā tika uzskatāmi parādīts, ka monoterapijā lietotais valsartāns ir vismaz tikpat iedarbīgs kā monoterapijā lietotais kaptoprils, lai varētu mazināt kopējo mirstību pēc akūta miokarda infarkta. Iepriekšnoteiktā sekundārā pētījuma rezultāti apliecina to, ka valsartāns ir tik pat iedarbīgs kā kaptoprils. Ņemot vērā valsartāna klīniskos rezultātus, kas pierādīja, ka tas ir ne mazāk iedarbīgs kā pašreizējā standarta ārstēšanas metode – AKE inhibitori, *CHMP* pieņēma šādu šīs indikācijas saskaņoto formulējumu:

„Klīniski stabili pacientu ārstēšana ar simptomātisku sirds mazspēju vai asimptomātisku kreisā kambara sistolisku disfunkciju pēc nesena (12 stundas – 10 dienas) miokarda infarkta”.

Terapeitiskā indikācija sirds mazspējas gadījumā tiek apliecināta galvenokārt ar ilgtermiņa saslimstības izmēģinājuma „Valsartāna sirds mazspējas izmēģinājums” (*Valsartan Heart Failure Trial*) palīdzību, kurā valsartāns mazināja risku, kas saistīts ar pirmo saslimstību, mirstību, kopējo sirds mazspējas hospitalizācijas skaitu. Tika arī pierādīts, ka valsartānam ir labvēlīga iedarbība uz sirds mazspējas pazīmēm un simptomiem. Šī indikācija tika apstiprināta visās dalībvalstīs, un *CHMP* apstiprināja šādu formulējumu:

„Simptomātiskas sirds mazspējas ārstēšana, kad nevar lietot angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitorus (AKE), vai kā papildterapija AKE inhibitoriem, kad nevar lietot beta blokētājus”.

4.2. Posoloģija

Pirmie iebildumi ir par trīskāršās kombinācijas izmantošanu (valsartāns + AKE + BB) hroniskas sirds mazspējas gadījumā.

Valsartāna, kas paredzēts terapeitiskai lietošanai sirds mazspējas gadījumā, devu izsniegšanas grafiks tika balstīts uz pētījumu „Valsartāna sirds mazspējas izmēģinājums”. Turklāt *VALIANT* pētījumā tika uzskatāmi parādīts, ka mirstība nepalielinājās tiem pacientiem, kas saņēma trīskāršo vielu kombināciju.

Tādēļ attiecībā uz iespējamo trīskāršās vielu kombinācijas lietošanu teksts zāļu aprakstā ir pielāgots tā, lai norādītu, ka piemērotāks vārds šajā gadījumā ir piesardzība (nevis „nav ieteicams”).

CHMP uzskatīja, ka līdz šim ir maz pierādījumu trīskāršās vielu kombinācijas izmantošanai. Pēc CHMP domām formulējums „nav ieteicams” jāizmanto, līdz būs pieejami pārliecinošāki trīskāršās vielu kombinācijas ieguvumu un riska profila pierādījumi. Tādēļ reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ir jānorāda (papildu) klīnisko ieguvumu trūkums un pieaugoši nelabvēlīgi notikumi. Nobeigumā CHMP pieņem laboto tekstu: „*Ieteicamā Diovan sākumdeva ir 40 mg divreiz dienā. Titrēt uz lielāku devu līdz 80 mg un 160 mg divreiz dienā var tikai vismaz pēc divām nedēļām, ja pacients panes to. Jāapsver reizē lietojamā diurētiķa devas samazināšana. Klīnisko izmēģinājumu laikā dotā maksimālā dienas deva ir 320 mg, kas sadalīta vairākās devās.*

Valsartānu var lietot citu sirds mazspējas terapiju gadījumā.

Tomēr trīskāršā AKE inhibitora, beta blokētāja un valsartāna kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.1. sadaļu). Sirds mazspējas pacientu novērtējumā vienmēr jāiekļauj nieru funkcijas novērtējums”.

Apstiprinot CHMP un preses sekretāru komentārus, kā arī trūkstot jauniem datiem par trīskāršo terapiju ar valsartānu, RAĪ ierosināja aizstāt formulējumu „trīskāršā AKE inhibitora, beta blokētāja un valsartāna kombinācija nav ieteicama” hroniskas sirds mazspējas gadījumos, kā tas pieprasīts attiecīgajās zāļu apraksta sadaļās (4.2. un 4.4. sadaļās). RAĪ pieņēma CHMP ieteikto formulējumu. Jautājums ir atrisināts.

Turklāt dalībvalstīs vērojamas atšķirības ir zāļu apraksta 4.2. sadaļā attiecībā uz devu ieteikumiem pacientiem ar nieru un aknu funkciju pavājināšanos.

Attiecībā uz nieru funkcijas pavājināšanos valsartāna lietošana ar 80 mg sākumdevu un nekādu devu pielāgošanu pacientiem ar pavājinātu nieru funkciju (kreatinīna klīrenss ir >10 ml/min) tiek apliecināta gan ar iedarbīguma, gan drošuma datu palīdzību no 27. pētījuma un farmakokinētiskajiem datiem no 12. pētījuma. 27. pētījumā valsartāna kinētika tika pētīta arī hipertoniķu pacientiem ar nieru funkcijas pavājināšanos (kreatinīna klīrenss:

16-116 mL/min). CHMP uzskatīja, ka valsartāna izvadīšana stabilā stāvoklī ir līdzīga pacientiem ar nieru funkcijas pavājināšanos, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem, un tika pieņemts šāds formulējums: „*Nekāda devu pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar kreatinīna klīrensu > 10 ml/min”.*

Attiecībā uz aknu funkcijas pavājināšanos CHMP atzīmēja, ka valsartāna lielākā daļa tiek izvadīta galvenokārt kā nemainīts medikaments žultī ar aknu klīrensu. Valsartāns nav pakļauts plašām biopārmaiņām, un 70% pieejamās devas tiek izdalīta. Tādēļ aknu funkcijas iespēja pašam ietekmēt valsartāna kinētiku ir ierobežota, izņemot žultsceļu aizsprostošanās vai holestatiskas dzeltes slimības gadījumā (ja sārmaino fosfātu koncentrācija 2 reizes pārsniedz normāla līmeņa augstāko robežvērtību). 46. pētījumā pacientiem ar nelielu un vidēju aknu funkcijas pavājināšanos tika noteikta pakļaušana valsartāna iedarbībai.

Pakļaušana valsartāna iedarbībai nav saistīta ar aknu disfunkcijas līmeni, kaut gan bija vērojams tas, ka aknu slimībai bija tendence palielināt valsartāna laukumu zem koncentrācijas-laika līknes plazmā. Pamatojoties uz novērotā valsartāna laukuma zem koncentrācijas-laika līknes nelielo palielinājumu un plašo valsartāna terapeitisko rādītāju, tiek uzskatīts, ka pacientiem ar nelielu un vidēju aknu funkcijas pavājināšanos (bez holestāzes) nav nepieciešama sākumdevas pielāgošana. Pamatojoties uz farmakokinētisko pētījumu, šādiem pacientiem valsartāna deva nedrīkst pārsniegt 80 mg, un tas jālieto piesardzīgi. Valsartānu nedrīkst lietot pacienti ar nopietnu aknu funkcijas pavājināšanos, cirozi vai žultsceļu aizsprostošanos.

RAĪ ierosinātais formulējums zāļu aprakstā bija pieņemams CHMP, un šāds formulējums tika pieņemts: „*Pacientiem ar nelielu vai vidēju aknu funkcijas pavājināšanos bez holestāzes valsartāna deva nedrīkst pārsniegt 80 mg (skatīt 4.4. sadaļu)”.*

4.3. Kontrindikācijas

Domstarpības radās par to, vai Diovan lietošanai jābūt kā pretējam rādītājam pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem.

Izvērtējusi pieejamos datus, *CHMP* uzskatīja, ka valsartāna lietošana ar 80 mg sākumdevu bez devu pielāgošanas pacientiem ar pavājinātu nieru funkciju (kreatinīna klīrenss $>10\text{ml/min}$) ir apliecināta gan ar iedarbīguma, gan drošuma datu palīdzību no dažādiem pētījumiem. Valsartāna drošums un panesamība pacientiem ar nopietnu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss $<10\text{ ml/min}$) netika novērtēta nevienā klīniskajā pētījumā. Tomēr nevar paredzēt, ka netiks radīts kaitīgums, jo valsartānam nav nekādu specifisku nekaitīguma problēmu saistībā ar vispārīgu nieru mazspēju.

CHMP uzskatīja par pieņemamu dzēst šo kontrindikāciju, jo galvenais valsartāna izdalīšanās veids ir caur žultsceļiem un nieru klīrenss ir mazāk kā 30% no plazmas klīrensa. Pamatojoties uz šiem datiem, ir gaidāms, ka panesamība būs līdzīga abām šīm grupām.

CHMP arī uzskatīja, ka, ņemot vērā to, ka *Diovan* tiek izvadīts pa žultsceļiem, tas jāuzskata par pretēju rādītāju pacientiem ar nopietnām aknu slimībām, un to „nedrīkst lietot pacientiem ar nopietnu aknu funkcijas pavājināšanos, cirozi vai žultsceļu aizsprostošanos”. Atsaucoties uz *Diovan* kontrindikāciju grūtniecības vai zīdīšanas laikā, *CHMP*, esot vienisprātis ar farmakoloģiskās uzraudzības ekspertu padomi, uzskatīja, ka šī kontrindikācija jādzēš no zāļu apraksta un šāda rekomendācija ir jāiekļauj attiecīgajā sadaļā par grūtniecību un zīdīšanu: „*Tā kā nav pieejama informācija par valsartāna lietošanu zīdīšanas laikā, Diovan (valsartāns) nav ieteicams zīdīšanas laikā. Īpaši zīdot jaundzimušo vai pirms laika dzimušo, par labāku atzīstami alternatīvas zāles, kurām labāk pierādīti drošības profili*”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

CHMP apsvēra piesardzības pasākumus attiecībā uz mijiedarbību ar citām zālēm, kas satur vai palielina kālija līmeni, un pieņēma šādu formulējumu: „*Ja zāles, kas ietekmē kālija līmeni, ir nepieciešams lietot kopā ar valsartānu, ieteicams uzraudzīt kālija līmeni plazmā*”.

CHMP arī uzskatīja, ka īpaši piesardzības pasākumi nepieciešami pacientiem ar aknu funkcijas pavājināšanos un/vai holestāzi, jo lielākā valsartāna daļa izdalās galvenokārt kā nemainīts medikaments žultī ar aknu klīrensu. Pamatojoties uz valsartāna terapeitisko indeksu, pacientiem ar nelielu un vidēju aknu funkcijas pavājināšanos (bez holestāzes) nav nepieciešama sākumdevas pielāgošana. Pamatojoties uz farmakokinētisko pētījumu, šādiem pacientiem valsartāna deva nedrīkst pārsniegt 80 mg, un tas jālieto piesardzīgi.

CHMP piekrita ieteiktajam formulējumam attiecībā uz *Diovan* piesardzības pasākumiem par devām, uzskatot, ka nav nepieciešama nekādu devu pielāgošanu pacientiem ar kreatinīna klīrensu $> 10\text{ml/min}$ un ka pacientiem ar nelielu vai vidēju aknu funkcijas pavājināšanos bez holestāzes valsartāna deva nedrīkst pārsniegt 80 mg (skatīt 4.4. sadaļu).

4.5., 5.1. un 5.2. sadaļas ir precizētas, lai garantētu zāļu drošumu.

Tālāk minētais teikums ir pievienots 5.2. sadaļai: „*Diovan iedarbība nav izpētīta pacientiem ar nopietnu aknu disfunkciju*”. Attiecībā uz pacientiem ar kreatinīna klīrensu $< 10\text{ ml/min}$ un pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, nav pieejami nekādi dati, tādēļ šādiem pacientiem valsartāns jālieto piesardzīgi.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Galvenās diskusijas šīs sadaļas ietvaros bija par zāļu lietošanas izraisīto nevēlamo blakusparādību norādīšanu zāļu aprakstā. RAĪ izveidoja tabulu ar visām būtiskajām zāļu lietošanas izraisītajām blakusparādībām visām trim indikācijām: hipertoniya, pēc miokarda infarkts un išēmiska sirds slimība. Tomēr *CHMP* pieprasīja apkopot visas indikācijas vienā tabulā saskaņā ar ZA vadlīnijām. RAĪ ierosināja pievienot zemteksta piezīmes par indikācijām, bet *CHMP* uzskatīja, ka ierosinātā plašā zemteksta piezīmju izmantošana ir mazvērtīga zāļu izrakstītājiem, un zāļu lietošanas izraisītās nevēlamās blakusparādības tika pārvietotas uz tādu biežuma kategoriju, kurā norādītas visbiežākās blakusparādības (skatīt pievienoto zāļu aprakstu un pacienta informācijas lapiņu).

PAMATOJUMS GROZĪJUMIEM ZĀĻU APRAKSTĀ, MARKĒJUMĀ UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBĀ

Ņemot vērā to, ka

- šīs izskatīšanas procedūras mērķis bija zāļu apraksta kopsavilkumu, marķējuma un lietošanas pamācības saskaņošana,

- zāļu reģistrācijas apliecības īpašnieku piedāvātie zāļu apraksti, marķējums un lietošanas pamācība ir novērtēta, pamatojoties uz iesniegtajiem dokumentiem un zinātnisko apspriešanos komitejā.

CHMP ir ieteikusi zāļu reģistrācijas apliecības (-u) grozījumus attiecībā uz III pielikumā iekļauto zāļu aprakstu, marķējumu un lietošanas pamācību zālēm *Diovan* un radniecīgo nosaukumu zālēm (skatīt I pielikumu).

PIELIKUMS III

**ZĀĻU APRAKSTS,
MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Diovan un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 40 mg apvalkotās tabletes
Diovan un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 40 mg cietās kapsulas
Diovan un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 80 mg apvalkotās tabletes
Diovan un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 80 mg cietās kapsulas
Diovan un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 160 mg apvalkotās tabletes
Diovan un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 160 mg cietās kapsulas
Diovan un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 320 mg apvalkotās tabletes

[Skatīt Pielikumu I – aizpilda nacionāli]

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena apvalkotā tablete satur 40 mg valsartāna (*valsartanum*)
Viena kapsula satur 40 mg valsartāna (*valsartanum*)
Viena apvalkotā tablete satur 80 mg valsartāna (*valsartanum*)
Viena kapsula satur 80 mg valsartāna (*valsartanum*)
Viena apvalkotā tablete satur 160 mg valsartāna (*valsartanum*)
Viena kapsula satur 160 mg valsartāna (*valsartanum*)
Viena apvalkotā tablete satur 320 mg valsartāna (*valsartanum*)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

[Aizpilda nacionāli]

3. ZĀĻU FORMA

[Aizpilda nacionāli]

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Nesen pārciests miokarda infarkts

Klīniski stabili pacientu ar simptomātisku sirds mazspēju vai asimptomātisku sirds kreisā kambara sistolisko disfunkciju pēc nesen pārciesta (12 stundas-10 dienas) miokarda infarkta ārstēšana (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.1).

Sirds mazspēja

Simptomātiskas sirds mazspējas ārstēšana, kad nav pielietojami angiotenzīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori, vai kā papildinājums ārstēšanai ar AKE inhibitoriem, kad nevar izmantot beta-blokatorus (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.1).

Hipertensija

Esenciālas arteriālās hipertensijas ārstēšana.

Sirds mazspēja

Devas un lietošanas veids

Devas

Nesen pārciests miokarda infarkts

Klīniski stabiliem pacientiem ārstēšanu var uzsākt jau 12 stundas pēc miokarda infarkta. Pēc sākuma devas ordinēšanas pa 20 mg divas reizes dienā, dažu turpmāko nedēļu laikā valsartāna devu var pakāpeniski palielināt līdz 40 mg, 80 mg un 160 mg divas reizes dienā. Sākuma devas ordinēšanai paredzētas dalāmās tabletes pa 40 mg.

Maksimālā deva ir 160 mg divas reizes dienā. Kopumā pacientiem ieteicams sasniegt mērķa devu 80 mg divas reizes dienā divu nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas, maksimālo mērķa devu – 160 mg divas reizes dienā – sasniedzot 3 mēnešu laikā, pamatojoties uz valsartāna panesamību. Ja tiek novērota simptomātiska hipotensija vai nieru disfunkcija, jāapsver devas samazināšana.

Valsartānu var ordinēt pacientiem, kuriem pārciesta miokarda infarkta gadījumā tiek lietota cita medikamentozā terapija, t.i., trombolītiskie līdzekļi, acetilsalicilskābe, beta-blokatori, statīni un diurētikas. Nav ieteicama kombinācija ar AKE inhibitoriem (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.1).

Pacientiem ar pārciestu miokarda infarktu vienmēr jānovērtē nieru funkcija.

Sirds mazspēja

Diovan ieteicamā sākuma deva ir 40 mg divas reizes dienā. Devu palielinot līdz 80 mg un 160 mg divas reizes dienā, to ieteicams palielināt līdz pacientam panesamai augstākai devai vismaz ar divu nedēļu intervālu. Jāapsver vienlaicīgi lietojamo diurētiku devas samazināšana. Klīniskos pētījumos ordinētā maksimālā dienas deva ir 320 mg, ordinējot dalītās devās.

Valsartānu var lietot kopā ar citu sirds mazspējas ārstēšanas medikamentozo terapiju. Tomēr, nav ieteicama trīskāršā kombinācijā ar AKE inhibitoru, beta-blokatoru un valsartānu (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.1).

Sirds mazspējas pacientiem vienmēr jānovērtē nieru funkcija.

Hipertensija

Diovan ieteicamā sākuma deva ir 80 mg vienu reizi dienā. Hipotensīvais efekts būtiski parādās 2 nedēļu laikā, maksimālo efektu sasniedzot pēc 4 nedēļām. Dažiem pacientiem, kuriem asinsspiediens netiek adekvāti kontrolēts, devu var palielināt līdz 160 mg un maksimāli līdz 320 mg.

Diovan var arī ordinēt vienlaicīgi ar citiem hipotensīviem līdzekļiem. Diurētiku, t.i. hidrohlortiazīda pievienošana pat veicinās asinsspiediena samazināšanu šiem pacientiem.

Nesen pārciests miokarda infarkts

Klīniski stabiliem pacientiem ārstēšanu var uzsākt jau 12 stundas pēc miokarda infarkta. Pēc sākuma devas ordinēšanas pa 20 mg divas reizes dienā, dažu turpmāko nedēļu laikā valsartāna devu var pakāpeniski palielināt līdz 40 mg, 80 mg un 160 mg divas reizes dienā. Sākuma devas ordinēšanai paredzētas dalāmās tabletes pa 40 mg.

Maksimālā deva atbilst 160 mg divas reizes dienā. Kopumā pacientiem ieteicams sasniegt mērķa devu – 80 mg divas reizes dienā - divu nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas, maksimālo mērķa devu – 160 mg divas reizes dienā sasniedzot 3 mēnešu laikā, pamatojoties uz valsartāna panesamību. Ja tiek novērota simptomātiska hipotensija vai nieru disfunkcija, jāapsver devas samazināšana.

Valsartānu var ordinēt pacientiem, kuriem pārciesta miokarda infarkta gadījumā tiek lietota cita medikamentozā terapija, t.i., trombolītiskie līdzekļi, acetilsalicilskābe, beta-blokatori, statīni un diurētikas. Nav ieteicama kombinācija ar AKE inhibitoriem (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.1).

Pacientiem ar pārciestu miokarda infarktu vienmēr jānovērtē nieru funkcija.

Sirds mazspēja

Diovan ieteicamā sākuma deva ir 40 mg divas reizes dienā. Devu palielinot līdz 80 mg un 160 mg divas reizes dienā, to ieteicams palielināt līdz pacientam panesamai augstākai devai vismaz ar divu nedēļu intervālu. Jāapsver vienlaicīgi lietojamo diurētiku devas samazināšana. Klīniskos pētījumos ordinētā maksimālā dienas deva ir 320 mg, dozējot dalītās devās.

Valsartānu var lietot kopā ar citu sirds mazspējas ārstēšanas medikamentozo terapiju. Tomēr, nav ieteicama trīskāršā kombinācijā ar AKE inhibitoru, beta-blokatoru un valsartānu (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.1).

Sirds mazspējas pacientiem vienmēr jānovērtē nieru funkcija.

Hipertensija

Diovan ieteicamā sākuma deva ir 80 mg vienu reizi dienā. Hipotensīvais efekts būtiski parādās 2 nedēļu laikā, maksimālo efektu sasniedzot pēc 4 nedēļām. Dažiem pacientiem, kuriem asinsspiediens netiek adekvāti kontrolēts, devu var palielināt līdz 160 mg un maksimāli līdz 320 mg.

Diovan var arī ordinēt vienlaicīgi ar citiem hipotensīviem līdzekļiem. Diurētiku, t.i. hidrohlortiazīda pievienošana pat veicinās asinsspiediena samazināšanu šiem pacientiem.

Lietošanas veids

Diovan var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm, un to nepieciešams lietot, uzdzerot ūdeni.

Papildu informācija īpašām pacientu grupām

Gados vecāki pacienti

Šiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar kreatinīna klīrensu >10 ml/min (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bez holestāzes, valsartāna deva nedrīkst pārsniegt 80 mg. Diovan kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem un pacientiem, kam novēro holestāzi (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.4 un 5.2).

Pediatrijas pacientiem

Diovan nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo nav informācijas par drošību un efektivitāti.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.
- Smaga aknu mazspēja, biliārā ciroze un holestāze.
- Grūtniecības 2. un 3. trimestris (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.6).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hiperkaliēmija

Nav ieteicama vienlaicīga kāliju saturošu uztura bagātinātāju, kāliju saudzējošu diurētiku, kāliju saturošas sāls vai citu vielu, kas var paaugstināt kālija līmeni (heparīna, u.c.) lietošana. Nepieciešama atbilstoša kālija līmeņa kontrole.

Hiponatriēmiski un/vai hipovolēmiski pacienti

Smagiem hiponatriēmiskiem un/vai hipovolēmiskiem pacientiem, piemēram, tādiem, kuri saņem lielas diurētiku devas, retos gadījumos, uzsākot lietot Diovan, var novērot simptomātisku hipotensiju. Tāpēc pirms uzsāk ārstēšanu ar Diovan, jākorrigē hiponatriēmija un hipovolēmija, piemēram, samazinot diurētiku devu.

Nieru artērijas stenoze

Pacientiem ar bilaterālu nieru artērijas stenozi vai vienīgās nieres artērijas stenozi, Diovan lietošanas drošība nav pierādīta.

Īslaicīga Diovan ordinēšana 12 pacientiem ar vienpusēju nieru artērijas stenozi un sekundāru renovaskulāru hipertensiju neizraisīja nozīmīgas nieru hemodinamikas, seruma kreatinīna vai asins urīnvielas slāpekļa (BUN) līmeņa izmaiņas. Tomēr, ņemot vērā, ka citi renīna–angiotenzīna sistēmu ietekmējošie līdzekļi var paaugstināt asins urīnvielas un seruma kreatinīna līmeni, pacientiem, ārstētiem

ar valsartānu, ar vienaspusēju nieru artērijas stenozi drošības nolūkos rekomendē nieru funkciju monitorēšanu.

Nieru transplantācija

Pašlaik nav pieredzes par Diovan drošību pacientiem, kuriem nesen veikta nieru transplantācija.

Primārais hiperaldosteronisms

Pacientu ar primāro hiperaldosteronismu ārstēšanā nedrīkst izmantot Diovan, jo viņu renīna-angiotenzīna sistēma nav aktivizēta.

Aortas un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā visiem vazodilatatoriem, īpaša piesardzība jāievēro pacientiem ar aortas vai mitrālā vārstuļa stenozi vai hipertrofisku obstruktīvu kardiomiopātiju (HOCM).

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar kreatinīna klīrensu >10 ml/min. Nav pieredzes par drošu lietošanu pacientiem ar kreatinīna klīrensu <10 ml/min un pacientiem, kuri pārcietuši dialīzi, tādējādi valsartānu šiem pacientiem nepieciešams lietot piesardzīgi (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2).

Aknu darbības traucējumi

Diovan jālieto piesardzīgi pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bez holestāzes (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2).

Grūtniecība

Nedrīkst uzsākt ārstēšanu ar angiotenzīna II receptora antagonistiem (AIIRA) grūtniecības laikā. Izņemot gadījumus, kad pastāvīga ārstēšana ar AIIRA ir būtiski svarīga, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, nepieciešama pāreja uz alternatīvu asinsspiedienu pazeminošu ārstēšanu, kam pierādīts nekaitīgums grūtniecības periodā. Diagnosticējot grūtniecību, nepieciešams nekavējoties pārtraukt ārstēšanu ar AIIRA un nepieciešamības gadījumā uzsākt alternatīvu ārstēšanu (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.6).

Nesen pārceists miokarda infarkts

Kaptoprila un valsartāna kombinācija nav pierādījusi papildu klīnisko ieguvumu, tā vietā ir palielinājies nevēlamo blakusparādību risks, salīdzinot ar atbilstošo ārstēšanu (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.1). Tāpēc nav ieteicams kombinēt valsartānu ar AKE inhibitoru.

Jāievēro piesardzība, uzsākot ārstēšanu pacientiem, pārcietuši miokarda infarktu. Pacientiem ar pārciestu miokarda infarktu vienmēr jānovērtē nieru funkcija (skatīt apakšpunktu 4.2).

Diovan lietošana pacientiem ar pārciestu miokarda infarktu parasti izraisa asinsspiediena pazemināšanos, taču ārstēšanas pārtraukšana sakarā ar pastāvīgu simptomātisku hipotensiju parasti nav nepieciešama, ievērojot dozēšanas norādījumus (skatīt apakšpunktu 4.2).

Sirds mazspēja

Pacientiem ar sirds mazspēju trīskāršas zāļu kombinācijas: AKE inhibitori, beta-blokatori un Diovan ordinēšana nav pierādījusi klīnisku ieguvumu (skatīt apakšpunktu 5.1). Šāda kombinācija acīmredzami palielina nevēlamo blakusparādību risku un tādējādi nav ieteicama.

Jāievēro piesardzība, uzsākot ārstēšanu sirds mazspējas pacientiem. Pacientiem ar sirds mazspēju vienmēr jānovērtē nieru funkcija (skatīt apakšpunktu 4.2).

Diovan lietošana pacientiem ar sirds mazspēju parasti izraisa asinsspiediena pazemināšanos, taču ārstēšanas pārtraukšana sakarā ar pastāvīgu simptomātisku hipotensiju parasti nav nepieciešama, ievērojot dozēšanas norādījumus (skatīt apakšpunktu 4.2).

Pacientiem, kuriem nieru funkcija var būt atkarīga no RAAS aktivitātes (t.i., pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju), ārstēšana ar AKE inhibitoriem ir saistīta ar oligūriju un/vai progresējošu azotēmiju un retos gadījumos ar akūtu nieru mazspēju un/vai nāvi. Tā kā valsartāns ir angiotenzīna II antagonists, nevar izslēgt, ka Diovan lietošana var būt saistīta ar nieru darbības traucējumiem.

Nesen pārceists miokarda infarkts

Kaptoprila un valsartāna kombinācija nav pierādījusi papildu klīnisko ieguvumu, tā vietā ir palielinājies nevēlamo blakusparādību risks, salīdzinot ar atbilstošo ārstēšanu (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.1).

Tādējādi, nav ieteicams kombinēt valsartānu ar AKE inhibitoru.

Jāievēro piesardzība, uzsākot ārstēšanu pacientiem, pārcietušiem miokarda infarktu. Pacientiem ar pārciestu miokarda infarktu vienmēr jānovērtē nieru funkcija (skatīt apakšpunktu 4.2).

Diovan lietošana pacientiem ar pārciestu miokarda infarktu parasti izraisa asinsspiediena pazemināšanos, taču ārstēšanas pārtraukšana sakarā ar pastāvīgu simptomātisku hipotensiju parasti nav nepieciešama, ievērojot dozēšanas norādījumus (skatīt apakšpunktu 4.2).

Sirds mazspēja

Pacientiem ar sirds mazspēju trīskāršas zāļu kombinācijas: AKE inhibitori, beta-blokatori un Diovan ordinēšana nav pierādījusi klīnisku ieguvumu (skatīt apakšpunktu 5.1). Šāda kombinācija acīmredzami palielina nevēlamo blakusparādību risku un tādējādi nav ieteicama.

Jāievēro piesardzība, uzsākot ārstēšanu sirds mazspējas pacientiem. Pacientiem ar sirds mazspēju vienmēr jānovērtē nieru funkcija (skatīt apakšpunktu 4.2).

Diovan lietošana pacientiem ar sirds mazspēju parasti izraisa asinsspiediena pazemināšanos, taču ārstēšanas pārtraukšana sakarā ar pastāvīgu simptomātisku hipotensiju parasti nav nepieciešama, ievērojot dozēšanas norādījumus (skatīt apakšpunktu 4.2).

Pacientiem, kuriem nieru funkcija var būt atkarīga no RAAS aktivitātes (t.i., pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju), ārstēšana ar AKE inhibitoriem ir saistīta ar oligūriju un/vai progresējošu azotēmiju un retos gadījumos ar akūtu nieru mazspēju un/vai nāvi. Tā kā valsartāns ir angiotenzīna II antagonists, nevar izslēgt, ka Diovan lietošana var būt saistīta ar nieru darbības traucējumiem.

Citi stāvokļi ar renīna-angiotenzīna sistēmas stimulāciju

Pacientiem, kuriem nieru funkcija var būt atkarīga no RAAS aktivitātes (t.i., pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju), ārstēšana ar AKE inhibitoriem ir saistīta ar oligūriju un/vai progresējošu azotēmiju un retos gadījumos ar akūtu nieru mazspēju un/vai nāvi. Tā kā valsartāns ir angiotenzīna II antagonists, nevar izslēgt, ka Diovan lietošana var būt saistīta ar nieru darbības traucējumiem.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav ieteicama vienlaicīga lietošana ar šādām zālēm

Litijs

Zīņots par litija seruma koncentrācijas palielināšanos un toksicitāti, lietojot vienlaicīgi ar AKE inhibitoriem. Šāda kombinācija nav ieteicama sakarā ar pieredzes trūkumu par vienlaicīgu valsartāna un litija lietošanu. Ja šāda kombinācija izrādās nepieciešama, ieteicams veikt rūpīgu litija seruma koncentrāciju noteikšanu.

Kāliju saudzējošo diurētiku, kāliju saturošu uztura bagātinātāju vai kāliju saturošas sāls un citu vielu lietošana, kas var paaugstināt kālija līmeni

Ja nepieciešams lietot zāles, kas ietekmē kālija līmeni kombinācijā ar valsartānu, ieteicams novērot kālija koncentrāciju plazmā.

Piesardzība jāievēro, lietojot kopā ar

Nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), t.sk. selektīviem COX-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi > 3 g/dienā un neselektīvās darbības NPL.

Ja angiotenzīna II antagonisti tiek lietoti kopā ar NPL, antihipertensīvā iedarbība var samazināties.

Turklāt vienlaicīga angiotenzīna II antagonistu un NPL lietošana var radīt paaugstinātu nieru funkcijas pasliktināšanās risku un paaugstināt kālija līmeni serumā. Tādēļ terapijas sākumā ieteicams veikt nieru funkcijas monitoringu un nodrošināt pacienta adekvātu hidratāciju.

Citas zāles

Zāļu mijiedarbības pētījumos ar valsartānu, nav konstatēta klīniski nozīmīga mijiedarbība ar jebkuru no šīm vielām: cimetidīnu, varfarīnu, furosemīdu, digoksīnu, atenololu, indometacīnu, hidrohlortiazīdu, amlodipīnu un glibenklamīdu.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Nav ieteicama angiotenzīna II receptoru antagonistu (AIIRA) lietošana grūtniecības pirmā trimestra laikā (skatīt apakšpunktu 4.4). AIIRA lietošana grūtniecības 2. un 3. trimestra laikā ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Epidemioloģiskie pierādījumi saistībā ar teratogenitātes risku pēc AKE inhibitoru lietošanas grūtniecības pirmā trimestra laikā nav pārliecinoši; tomēr nevar tikt izslēgta neliela riska palielināšanās. Kamēr nav kontrolētu epidemioloģisku datu par AIIRA risku, līdzīgi riski var būt arī šai zāļu klasei. Izņemot gadījumus, kad pastāvīga ārstēšana ar AIIRA ir būtiski svarīga, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, nepieciešama pāreja uz alternatīvu asinsspiedienu pazeminošu ārstēšanu, kam pierādīts nekaitīgums grūtniecības periodā. Diagnosticējot grūtniecību, nepieciešams nekavējoties pārtraukt ārstēšanu ar AIIRA un nepieciešamības gadījumā uzsākt alternatīvu ārstēšanu.

Zināms, ka ārstēšana ar AIIRA grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī izraisa fetotoksicitāti (pavājinātu nieru funkciju, oligohidramniju, galvaskausa kaulu osifikācijas palēnināšanos) un jaundzimušo toksicitāti (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju); skatīt arī apakšpunktu 5.3 „Preklīniskie dati par drošību”.

Ja, sākot no grūtniecības otrā trimestra tiek lietoti AIIRA, ieteicama nieru funkcijas un galvaskausa ultrasonogrāfija.

Nepieciešama bērnu, kuru mātes ir lietojušas AIIRA, rūpīga novērošana hipotensijas konstatēšanai (skatīt arī apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Zīdīšana

Tā kā nav pieejama informācija par valsartāna lietošanu zīdīšanas laikā, nav ieteicama Diovan lietošana un ieteicams izmantot alternatīvu ārstēšanu ar zālēm, kuru drošība ir pierādīta zīdīšanas laikā, īpaši barojot jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušo bērnu.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus. Vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, jāreķinās ar iespējamu reiboni vai nogurumu.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Hipertensijas pacientiem veiktos kontrolētos klīniskos pētījumos kopējais nevēlamo blakusparādību (ADR) biežums bija salīdzināms ar placebo un atbilstošs valsartāna farmakoloģijai. Nevēlamo blakusparādību (ADR) sastopamībai netika konstatēta sakarība starp lietoto devu vai ārstēšanas ilgumu, kā arī ar dzimumu, vecumu vai rasi.

Turpmāk uzskaitītas klīniskajos pētījumos, pēcreģistrācijas pieredzē un laboratorijas izmeklējumos konstatētās ADR atbilstoši orgānu sistēmas klasei.

Nevēlamās blakusparādības apkopotas biežuma mazināšanās secībā, biežākās norādot vispirms, šādā veidā: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), ieskaitot atsevišķus ziņojumus. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Visām pēcreģistrācijas pieredzē un laboratorijas izmeklējumos konstatētajām nevēlamajām blakusparādībām nebija iespējams izmantot ADR biežuma klasifikāciju, tādējādi tās tika apkopotas ar nosaukumu biežums „nav zināmi”.

- **Hipertensija**

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Hemoglobīna līmeņa samazināšanās, hematokrīta samazināšanās, neitropēnija, trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Hipersensitivitāte, tostarp seruma slimība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Nav zināmi	Seruma kālija koncentrācijas palielināšanās
Ausu un labirinta bojājumi	
Retāk	Vertigo
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Vaskulīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Retāk	Klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Retāk	Sāpes vēderā
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Aknu funkcionālo rādītāju, tostarp seruma bilirubīna, vērtību palielināšanās
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Nav zināmi	Asinsvadu tūska, izsitumi, nieze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Nav zināmi	Mialģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Nieru mazspēja un nieru darbības traucējumi, seruma kreatinīna koncentrācijas pieaugums
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	
Retāk	Nogurums

Kontrolētajos klīniskajos pētījumos konstatētais drošības profila miokarda infarktu pārcietušiem un/vai sirds mazspējas pacientiem atšķiras no hipertensijas pacientiem konstatētā vispārējā drošības profila. Tas var būt saistīts ar pacientu pamatslimību. Miokarda infarktu pārcietušajiem un/vai sirds mazspējas pacientiem novērotās nevēlamās blakusparādības (ADR) apkopotas zemāk.

- **Miokarda infarktu pārcietušiem un/vai sirds mazspējas pacientiem**

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Hipersensitivitāte, tostarp seruma slimība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Retāk	Hiperkaliēmija
Nav zināmi	Seruma kālija koncentrācijas palielināšanās
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Reibonis, ortostatiskais reibonis
Retāk	Sinkope, galvassāpes
Ausu un labirinta bojājumi	
Retāk	Vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	
Retāk	Sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi	

Bieži	Hipotensija, ortostatiskā hipotensija
Nav zināmi	Vaskulīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Retāk	Klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Retāk	Nelabums, diareja
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Aknu funkcionālo vērtību palielināšanās
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk	Asinsvadu tūska
Nav zināmi	Izsitumi, nieze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Nav zināmi	Mialģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Nieru mazspēja un nieru darbības traucējumi
Retāk	Akūta nieru mazspēja, seruma kreatinīna koncentrācijas pieaugums
Nav zināmi	Asins urīnvielas slāpekļa līmeņa palielināšanās
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	
Retāk	Vārgums, nogurums

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Diovan pārdozēšana var izraisīt izteiktu hipotensiju, kas var radīt apziņas nomākumu, cirkulatoru kolapsu un/vai šoku.

Ārstēšana

Terapeitiskie pasākumi atkarīgi no zāļu lietošanas laika un simptomu veida un smaguma; primārais mērķis ir cirkulācijas stabilizēšana.

Ja attīstās hipotensija, pacientu jānovieto guļus un jāveic cirkulējošā asins daudzuma korekcija. Maz ticams, ka valsartānu varētu izvadīt ar hemodialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: angiotenzīna II antagonists, monopreparāti, ATĶ kods: C09CA03

Valsartāns ir efektīvs, lietojot iekšķīgi, spēcīgs un specifisks angiotenzīna II (*Ang II*) receptoru antagonists. Tas darbojas selektīvi uz AT₁ receptoru apakštipu, kas ir atbildīgs par zināmo angiotenzīna II darbību. Paaugstināts angiotenzīna II līmenis plazmā, kas rodas, bloķējot AT₁ receptorus ar valsartānu, var stimulēt nebloķētos AT₂ receptorus, kas līdzsvaro AT₁ receptoru darbību. Valsartānam nav daļējas AT₁ receptoru agonista iedarbības un tam ir daudz lielāka afinitāte (apmēram 20 000 reizes) pret AT₁ nekā pret AT₂ receptoriem. Nav zināms, ka valsartāns saistītu vai bloķētu sirds-asinsvadu regulācijai svarīgos citus hormonu receptorus vai jonu kanālus.

Valsartāns neinhibē AKE (pazīstams arī kā kināze II), kas konvertē angiotenzīnu I par angiotenzīnu II, kā arī sašķel bradikinīnu. Tā kā nav iedarbības uz AKE, nav arī bradikinīna potencēšanas vai P substances uzkrāšanās, tāpēc maz ticams, ka angiotenzīna II antagonistu iedarbība var izraisīt klepu. Klīniskos pētījumos, kur tika salīdzināts valsartāns un AKE inhibitori, sausa klepus biežums pacientiem, kuri lietoja valsartānu, bija būtiski zemāks ($p < 0,05$) nekā pacientiem, kuri tika ārstēti ar AKE inhibitoriem (attiecīgi 2,6% pret 7,9%). Klīniskā pētījumā pacientiem, kuriem, lietojot AKE inhibitorus, anamnēzē bija sauss

klepus, to konstatēja 19,5% valsartāna grupas pacientu un 19,0% pacientu, kuri saņēma tiazīdu grupas diurētikas, salīdzinājumā ar 68,5% pacientu, kuri saņēma AKE inhibitorus ($p < 0,05$).

Nesen pārciests miokarda infarkts

Tika veikti pētījumi ar valsartānu pēc akūta miokarda infarkta (*The VALsartan In Acute myocardial infarction trial—VALLANT*), kur kontrolētos, multinacionālos, dubultmaskētos, nejaušinātos pētījumos tika iekļauti 14 703 pacienti ar akūtu miokarda infarktu un radioloģiski diagnosticētu sastrēguma sirds mazspēju vai tās pazīmēm, simptomiem un/vai pierādījumiem par kreisā kambara sistolisko disfunkciju (kas manifestējas kā izsviedes frakcija $\leq 40\%$, nosakot ar radionukleīdu ventrikulogrāfiju, vai $\leq 35\%$, nosakot ar ehokardiogrāfiju vai ventrikulāro kontrastangiogrāfiju). Pacienti tika randomizēti laika periodā no 12 stundām līdz 10 dienām pēc miokarda infarkta simptomu parādīšanās vienā no trim terapijas grupām: valsartāna, kaptoprila vai abu minēto zāļu kombinētās terapijas grupā. Vidējais aritmētiskais ārstēšanas ilgums bija divi gadi. Primārais mērķparametrs bija laika periods līdz letālam iznākamam, ko izraisīja visi cēloņi.

Mirstības, ko izraisīja visi cēloņi, samazināšanās pēc miokarda infarkta, valsartāns bija tikpat efektīvs kā kaptoprils. Visu cēloņu izraisīta mirstība bija līdzīga valsartāna grupā (19,9%), kaptoprila (19,5%) un valsartāna + kaptoprila grupā (19,3%). Kombinējot valsartānu ar kaptoprilu, netika pievienots papildus ieguvums, salīdzinot ar kaptoprilu vienu pašu. Netika konstatētas visu mirstības cēloņu atšķirības, kas saistītas ar vecumu, dzimumu, rasi, pamatterapiju vai pamatslimību. Valsartāns bija efektīvs, arī pagarinot laiku līdz kardiovaskulāra cēloņa izraisītas mirstības konstatēšanai, samazinot hospitalizāciju sakarā ar sirds mazspēju, miokarda infarkta recidīvu, atkārtotu sirds blokāžu un nefatālu insultu (sekundārais jauktais cēlonis) skaitu.

Valsartāna drošības rādītāji bija atbilstoši miokarda infarktu pārcietušo pacientu klīniskajam kursam. Saistībā ar nieru funkciju, 4,2% ar valsartānu ārstētajiem pacientiem, 4,8% ar valsartānu+kaptoprilu ārstētajiem pacientiem un 3,4% ar kaptoprilu ārstētajiem pacientiem tika konstatēts divkārs seruma kreatinīna līmenis. Zāļu lietošanas pārtraukšana dažāda veida nieru disfunkciju dēļ bija nepieciešama 1,1% ar valsartānu ārstētajiem pacientiem, 1,3% ar valsartānu+kaptoprilu ārstētajiem pacientiem un 0,8% ar kaptoprilu ārstētajiem pacientiem. Pacientiem ar pārciestu miokarda infarktu vienmēr jānovērtē nieru funkcija.

Netika konstatētas atšķirības visu cēloņu izraisītas mirstības vai kardiovaskulāras mirstības, vai saslimšanas gadījumā, kad kombinācijā ar valsartānu + kaptoprilu, valsartānu vienu pašu vai kaptoprilu vienu pašu, tika ordinēti beta-blokatori. Neskatoties uz ārstēšanu ar pētāmajām zālēm, mirstība pacientu grupā, kuriem tika ordinēti beta-blokatori, bija zemāka; liecinot par to, ka beta-blokatoru darbības zināmais ieguvums šajā pacientu grupā saglabājās šī pētījuma ietvaros.

Sirds mazspēja

Tika veikts kontrolēts, nejaušināts, multinacionāls valsartāna *Val-HeFT* klīniskais pētījums, salīdzinot ar placebo, saistībā ar saslimstību un mirstību 5 010 II pakāpes (62%), III pakāpes (36%) un IV pakāpes (2%) sirds mazspējas (saskaņā ar *NYHA* klasifikāciju) pacientiem, kuri saņem standartterapiju ar *LVEF* $< 40\%$ un kreisā kambara iekšējo diastolisko diametru (*LVIDD*) $> 2,9$ cm/m². Sākotnējā ārstēšanā tika izmantoti AKE inhibitori (93%), diurētikas (86%), digoksīns (67%) un beta blokatori (36%). Vidējais rādītāju dokumentēšanas periods bija aptuveni divus gadus ilgs. *Val-HeFT* pētījumā *Diovan* vidējā dienas deva bija 254 mg. Pētījumu raksturoja 2 primārie mērķparametri: visi cēloņi, kas izraisīja mirstību (laiks līdz letālam iznākamam) un jauktu cēloņu izraisīta mirstība, saslimstība ar sirds mazspēju (laiks līdz pirmajai slimības epizodei), kas definēti sekojoši: nāve, pēkšņa nāve ar atdzīvināšanu, hospitalizācija sirds mazspējas gadījumā vai inotropo vai vazodilatējošo līdzekļu intravenoza ievadīšana četru stundu laikā, vai ilgāk bez hospitalizēšanas.

Visi mirstības cēloņi valsartāna grupā (19,7%) un placebo grupā (19,4%) bija līdzīgi ($p=NS$). Primārais ieguvums bija par 27,5% (95% CI: 17 līdz 37%) riskantā laika perioda līdz pirmajai hospitalizācijas epizodei samazināšanās (13,9% pret 18,5%). Tomēr riska samazinājums par labu placebo (kombinētā saslimstība un mirstība 21,9% placebo grupā pret 25,4% valsartāna grupā) tika novērota tiem pacientiem, kuriem tika lietota beta-blokatoru, AKE inhibitoru un valsartāna trīskārša kombinācija.

Vislielākais ieguvums saistībā ar saslimstību tika konstatēts pacientu apakšgrupā, kuri nesaņēma AKE inhibitoru ($n=366$). Šajā, valsartāna apakšgrupā visu cēloņu izraisītā letalitāte tika būtiski samazināta, salīdzinot ar placebo par 33% (95% CI: -6% līdz 58%) (17,3% valsartāns pret 27,1% placebo) un

kombinētais saslimstības un letalitātes risks tika ievērojami samazināts par 44% (24,9% valsartāns pret 42,5% placebo).

Pacientiem, kuri saņēma AKE inhibitoru bez beta-blokatora, visu cēloņu izraisītā mirstība bija līdzīga ($p=NS$) valsartāna (21,8%) un placebo (22,5%) grupās. Kombinētais saslimstības un mirstības risks būtiski samazinājās par 18,3% (95% CI: 8% līdz 28%), valsartānu salīdzinot ar placebo (31,0% pret 36,3%).

Kopējā *Val-HeFT* pacientu grupā, kuri ārstēti ar valsartānu, tika novērota būtiska funkcionālā stāvokļa uzlabošanās saskaņā ar *NYHA* klasifikāciju, sirds mazspējas pazīmju un simptomu, t.sk., aizdusas, noguruma, tūskas un trokšņu mazināšanās, salīdzinot ar placebo. Pacientiem, kuri saņēma valsartānu, tika konstatēta labāka dzīves kvalitāte; tās pārmaiņas uzskatāmi parādītas *Minnesota Living* pētījumā ar *Heart Failure Quality of Life*, panākot lielāku ieguvumu mērķparametra un pamata rādītāju salīdzināšanas rezultātā, salīdzinot ar placebo. Pacientiem, kuri saņēma valsartānu, mērķparametra un pamata rādītāju salīdzināšanas rezultātā, salīdzinot ar placebo, būtiski palielinājās izsviedes frakcija un būtiski samazinājās *LVDD*.

Hipertensija

Lietojot Diovan hipertensijas pacientiem, konstatēta asinsspiediena pazemināšanās, neietekmējot pulsa biežumu.

Vairumam pacientu pēc vienreizējas iekšķīgas devas lietošanas hipotensīvas iedarbības sākumu var novērot pēc 2 stundām, maksimālā asinsspiediena pazemināšanās tiek panākta 4–6 stundu laikā.

Hipotensīvais efekts saglabājas 24 stundas pēc zāļu lietošanas. Atkārtoti lietojot, būtiska asinsspiediena pazemināšanās, ordinējot jebkuru no devām, parasti tiek sasniegta 2 nedēļu laikā un maksimālais efekts tiek panākts 4 nedēļu laikā un saglabājas ilgstošas terapijas laikā. Kombinējot ar hidrohlortiazīdu, papildus var panākt būtisku asinsspiediena pazemināšanos.

Pēkšņa Diovan lietošanas pārtraukšana nav saistīta ar hipertensijas “rikošeta fenomenu” vai citām nevēlamām klīniskām blakusparādībām.

Hipertensijas pacientiem ar 2. tipa diabētu un mikroalbuminūriju valsartānam tika pierādīta albumīna izdalīšanās urīnā. *MARVAL* (mikroalbuminūrijas samazināšanās, izmantojot valsartānu) pētījumā tika novērtēta albumīna izdalīšanās ar urīnu (UAE), izmantojot valsartānu (80-160 mg/vienu reizi dienā) salīdzinot ar amlodipīnu (5-10 mg/vienu reizi dienā), 332 otrā tipa diabēta pacientiem (vidējais vecums: 58 gadi; 265 vīrieši) ar mikroalbuminūriju (valsartāns: 58 µg/min; amlodipīns: 55,4 µg/min), normālu vai augstu asinsspiedienu un saglabātu nieru funkciju (asins kreatinīns <120 µmol/l). 24 nedēļās, UAE (albumīna izdalīšanās ar urīnu) samazinājās ($p<0,001$) par 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 līdz -19,1), izmantojot valsartānu un apmēram par 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 līdz 14,9), izmantojot amlodipīnu, lai gan asinsspiediena samazināšanās bija līdzīga abās grupās.

Diovan proteīnūrijas samazināšanas pētījumā (DROP) tika veikti turpmāki valsartāna efektivitātes pētījumi UAE samazināšanā 391 hipertensīviem pacientiem (asinsspiediens=150/88 mmHg) ar otrā tipa diabētu, albuminūriju (vidēji=102 µg/min; 20-700 µg/min) un saglabātu nieru funkciju (vidējais seruma kreatinīns = 80 µmol/l). Pacienti tika randomizēti vienas no 3 valsartāna devu izmantošanai (160, 320 un 640 mg/vienu reizi dienā) un ārstēti 30 nedēļas. Pētījuma mērķis bija noteikt optimālo valsartāna devu UAE samazināšanai hipertensīviem 2. tipa diabēta pacientiem. 30. nedēļā tika konstatēts būtisks UAE procentuālais samazinājums par 36%, salīdzinot ar sākumstāvokli, izmantojot valsartāna devu 160 mg (95%CI: 22 līdz 47%), un par 44%, izmantojot valsartāna devu 320 mg (95%CI: 31 līdz 54%). Tika konstatēts, ka valsartāna deva 160-320 mg izraisa klīniski nozīmīgu UAE samazināšanos hipertensīviem 2. tipa diabēta pacientiem.

Nesen pārciests miokarda infarkts

Tika veikti pētījumi ar valsartānu pēc akūta miokarda infarkta (*The VALsartan In Acute myocardial infarction trial-VALIANT*), kur kontrolētos, multinacionālos, dubultmaskētos, nejaušinātos pētījumos tika iekļauti 14 703 pacienti ar akūtu miokarda infarktu un radioloģiski diagnosticētu sastrēguma sirds mazspēju vai tās pazīmēm, simptomiem un/vai pierādījumiem par kreisā kambara sistolisko disfunkciju (kas manifestējās kā izsviedes frakcija ≤40%, nosakot ar radionukleīdu ventrikulogrāfiju, vai ≤35%, nosakot ar ehokardiogrāfiju vai ventrikulāro kontrastangiogrāfiju). Pacienti tika randomizēti laika periodā no 12 stundām līdz 10 dienām pēc miokarda infarkta simptomu parādīšanās vienā no trim terapijas grupām: valsartāna, kaptoprila vai abu minēto zāļu kombinētās terapijas grupā. Vidējais aritmētiskais

ārstēšanas ilgums bija divi gadi. Primārais mērķparametrs bija laika periods līdz letālam iznākamam, ko izraisīja visi cēloņi.

Mirstības, ko izraisīja visi cēloņi, samazināšanās pēc miokarda infarkta, valsartāns bija tikpat efektīvs kā kaptoprils. Visu cēloņu izraisīta mirstība bija līdzīga valsartāna grupā (19,9%), kaptoprila (19,5%) un valsartāna + kaptoprila grupā (19,3%). Kombinējot valsartānu ar kaptoprilu, netika pievienots papildus ieguvums, salīdzinot ar kaptoprilu vienu pašu. Netika konstatētas visu mirstības cēloņu atšķirības, kas saistītas ar vecumu, dzimumu, rasi, pamatterapiju vai pamatslimību. Valsartāns bija efektīvs, arī pagarinot laiku līdz kardiovaskulāra cēloņa izraisītas mirstības konstatēšanai, samazinot hospitalizāciju sakarā ar sirds mazspēju, miokarda infarkta recidīvu, atkārtotu sirds blokāžu un nefatālu insultu (sekundārais jauktais cēlonis) skaitu.

Valsartāna drošības rādītāji bija atbilstoši miokarda infarktu pārcietušo pacientu klīniskajam kursam. Saistībā ar nieru funkciju, 4,2% ar valsartānu ārstētajiem pacientiem, 4,8% ar valsartānu+kaptoprilu ārstētajiem pacientiem un 3,4% ar kaptoprilu ārstētajiem pacientiem tika konstatēts divkārsš seruma kreatinīna līmenis. Zāļu lietošanas pārtraukšana dažāda veida nieru disfunkciju dēļ bija nepieciešama 1,1% ar valsartānu ārstētajiem pacientiem, 1,3% ar valsartānu+kaptoprilu ārstētajiem pacientiem un 0,8% ar kaptoprilu ārstētajiem pacientiem. Pacientiem ar pārciestu miokarda infarktu vienmēr jānovērtē nieru funkcija.

Netika konstatētas atšķirības visu cēloņu izraisītas mirstības vai kardiovaskulāras mirstības, vai saslimšanas gadījumā, kad kombinācijā ar valsartānu + kaptoprilu, valsartānu vienu pašu vai kaptoprilu vienu pašu, tika ordinēti beta-blokatori. Neskatoties uz ārstēšanu ar pētāmajām zālēm, mirstība pacientu grupā, kuriem tika ordinēti beta-blokatori, bija zemāka; liecinot par to, ka beta-blokatoru darbības zināmais ieguvums šajā pacientu grupā šī pētījuma ietvaros saglabājās.

Sirds mazspēja

Tika veikts kontrolēts, nejaušināts, multinacionāls valsartāna *Val-HeFT* klīniskais pētījums, salīdzinot ar placebo, saistībā ar saslimstību un mirstību 5 010 II pakāpes (62%), III pakāpes (36%) un IV pakāpes (2%) sirds mazspējas (saskaņā ar *NYHA* klasifikāciju) pacientiem, kuri saņem standartterapiju ar *LVEF* <40% un kreisā kambara iekšējo diastolisko diametru (*LVIDD*) >2,9 cm/m². Sākotnējā ārstēšanā tika izmantoti AKE inhibitori (93%), diurētikas (86%), digoksīns (67%) un beta blokatori (36%). Vidējais rādītāju dokumentēšanas periods bija aptuveni divus gadus ilgs. *Val-HeFT* pētījumā Diovan vidējā dienas deva bija 254 mg. Pētījumu raksturoja 2 primārie mērķparametri: visi cēloņi, kas izraisīja mirstību (laiks līdz letālam iznākamam) un jauktu cēloņu izraisīta mirstība, saslimstība ar sirds mazspēju (laiks līdz pirmajai slimības epizodei), kas definēti sekojoši: nāve, pēkšņa nāve ar atdzīvināšanu, hospitalizācija sirds mazspējas gadījumā vai inotropo vai vazodilatējošo līdzekļu intravenoza ievadīšana četru stundu laikā, vai ilgāk bez hospitalizēšanas.

Visi mirstības cēloņi valsartāna grupā (19,7%) un placebo grupā (19,4%) bija līdzīgi (*p*=NS). Primārais ieguvums bija 27,5% (95% CI: 17 līdz 37%) riskantā laika perioda līdz pirmajai hospitalizācijas epizodei samazināšanās (13,9% pret 18,5%). Tomēr riska samazinājums par labu placebo (kombinētā saslimstība un mirstība 21,9% placebo grupā pret 25,4% valsartāna grupā) tika novērota tiem pacientiem, kuriem tika lietota beta-blokatoru, AKE inhibitoru un valsartāna trīskārša kombinācija.

Vislielākais ieguvums saistībā ar saslimstību tika konstatēts pacientu apakšgrupā, kuri nesaņēma AKE inhibitoru (*n*=366). Šajā, valsartāna apakšgrupā visu cēloņu izraisītā letalitāte tika būtiski samazināta, salīdzinot ar placebo par 33% (95% CI: -6% līdz 58%) (17,3% valsartāns pret 27,1% placebo) un kombinētais saslimstības un letalitātes risks tika ievērojami samazināts par 44% (24,9% valsartāns pret 42,5% placebo).

Pacientiem, kuri saņēma AKE inhibitoru bez beta-blokatora, visu cēloņu izraisītā mirstība bija līdzīga (*p*=NS) valsartāna (21,8%) un placebo (22,5%) grupās. Kombinētais saslimstības un mirstības risks būtiski samazinājās par 18,3% (95% CI: 8% līdz 28%), valsartānu salīdzinot ar placebo (31,0% pret 36,3%).

Kopējā *Val-HeFT* pacientu grupā, kuri ārstēti ar valsartānu, tika novērota būtiska funkcionālā stāvokļa uzlabošanās saskaņā ar *NYHA* klasifikāciju, sirds mazspējas pazīmju un simptomu, t.sk., aizdusas, noguruma, tūskas un trokšņu mazināšanās, salīdzinot ar placebo. Pacientiem, kuri saņēma valsartānu, konstatēta labāka dzīves kvalitāte; tās pārmaiņas uzskatāmi parādītas *Minnesota Living* pētījumā ar *Heart Failure Quality of Life*, panākot lielāku ieguvumu mērķparametra un pamata rādītāju salīdzināšanas

rezultātā, salīdzinot ar placebo. Pacientiem, kuri saņēma valsartānu, mērķparametra un pamata rādītāju salīdzināšanas rezultātā, salīdzinot ar placebo, būtiski palielinājās izsviedes frakcija un būtiski samazinājās *LVDD*.

Hipertensija

Lietojot Diovan hipertensijas pacientiem, konstatēta asinsspiediena pazemināšanās, neietekmējot pulsa biežumu.

Vairumam pacientu pēc vienreizējas iekšķīgas devas lietošanas hipotensīvas iedarbības sākumu var novērot pēc 2 stundām, maksimālā asinsspiediena pazemināšanās tiek panākta 4–6 stundu laikā.

Hipotensīvais efekts saglabājas 24 stundas pēc zāļu lietošanas. Atkārtoti lietojot, būtiska asinsspiediena pazemināšanās, ordinējot jebkuru no devām, parasti tiek sasniegta 2 nedēļu laikā un maksimālais efekts tiek panākts 4 nedēļu laikā un saglabājas ilgstošas terapijas laikā. Kombinējot ar hidrohlorotiazīdu, papildus var panākt būtisku asinsspiediena pazemināšanos.

Pēkšņa Diovan lietošanas pārtraukšana nav saistīta ar hipertensijas “rikošeta fenomenu” vai citām nevēlamām klīniskām blakusparādībām.

Hipertensijas pacientiem ar 2. tipa diabētu un mikroalbuminūriju valsartānam tika pierādīta albumīna izdalīšanās urīnā. *MARVAL* (mikroalbuminūrijas samazināšanās, izmantojot valsartānu) pētījumā tika novērtēta albumīna izdalīšanās ar urīnu (UAE), izmantojot valsartānu (80-160 mg/vienu reizi dienā) salīdzinot ar amlodipīnu (5-10 mg/vienu reizi dienā), 332 otrā tipa diabēta pacientiem (vidējais vecums: 58 gadi; 265 vīrieši) ar mikroalbuminūriju (valsartāns: 58 µg/min; amlodipīns: 55,4 µg/min), normālu vai augstu asinsspiedienu un saglabātu nieru funkciju (asins kreatinīns <120 µmol/l). 24 nedēļās, UAE (albumīna izdalīšanās ar urīnu) samazinājās ($p < 0,001$) par 42% (–24,2 µg/min; 95% CI: –40,4 līdz –19,1), izmantojot valsartānu un apmēram par 3% (–1,7 µg/min; 95% CI: –5,6 līdz 14,9), izmantojot amlodipīnu, lai gan asinsspiediena samazināšanās bija līdzīga abās grupās.

Diovan proteīnūrijas samazināšanas pētījumā (DROP) tika veikti turpmāki valsartāna efektivitātes pētījumi UAE samazināšanā 391 hipertensīviem pacientiem (asinsspiediens=150/88 mmHg) ar otrā tipa diabētu, albuminūriju (vidēji=102 µg/min; 20-700 µg/min) un saglabātu nieru funkciju (vidējais seruma kreatinīns = 80 µmol/l). Pacienti tika randomizēti vienas no 3 valsartāna devu izmantošanai (160, 320 un 640 mg/vienu reizi dienā) un ārstēti 30 nedēļas. Pētījuma mērķis bija noteikt optimālo valsartāna devu UAE samazināšanai hipertensīviem 2. tipa diabēta pacientiem. 30. nedēļā tika konstatēts būtisks UAE procentuālais samazinājums par 36%, salīdzinot ar sākumstāvokli, izmantojot valsartāna devu 160 mg (95%CI: 22 līdz 47%), un par 44%, izmantojot valsartāna devu 320 mg (95%CI: 31 līdz 54%). Tika konstatēts, ka valsartāna deva 160-320 mg izraisa klīniski nozīmīgu UAE samazināšanos hipertensīviem 2. tipa diabēta pacientiem.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās:

Pēc iekšķīgas viena paša valsartāna lietošanas, maksimālā valsartāna plazmas koncentrācija tiek sasniegta 2–4 stundās. Vidējā aritmētiskā absolūtā biopieejamība ir 23%. Pārtika samazina valsartāna plazmas koncentrācijas zemlīknes laukumu (AUC) par apmēram 40% un maksimālo plazmas koncentrāciju (C_{max}) par apmēram 50%, kaut arī apmēram 8 h pēc lietošanas valsartāna plazmas koncentrācijas ir līdzīgas grupās, kas lietoja valsartānu tukšā dūšā un ēšanas laikā. Tomēr šī AUC samazināšanās nav saistīta ar klīniski nozīmīgu terapeitiskā efekta samazināšanos, tāpēc valsartānu var lietot gan tukšā dūšā, gan arī ēšanas laikā.

Sadale organismā:

Valsartāna statistiskais izkliedes tilpums pēc intravenozas ievadīšanas ir apmēram 17 litri, kas liecina, ka valsartāns audos plaši neizkliedējas. Valsartāns izteikti saistās ar seruma olbaltumiem (94–97%), galvenokārt seruma albumīnu.

Biotransformācija:

Valsartāns netiek biotransformēts lielā apjomā, jo tikai aptuveni 20% devas konstatēti metabolītu veidā. Hidroksimetabolīts konstatēts plazmā, zemā koncentrācijā (mazāk kā 10% no valsartāna AUC). Šis metabolīts ir farmakoloģiski neaktīvs.

Izvadīšana:

Valsartānam novēro multieksponenciālu sabrukšanas kinētika ($t_{1/2\alpha} < 1$ stundu un $t_{1/2\beta}$ apmēram 9 stundas). Valsartāns tiek eliminēts galvenokārt izdaloties ar žulti izkārnījumos (aptuveni 83% devas) un caur nierēm ar urīnu (aptuveni 13% devas), galvenokārt nemainītu zāļu veidā. Pēc intravenozas ievades valsartāna plazmas klīrenss ir aptuveni 2 l/h, un tā nieru klīrenss ir 0,62 l/h (aptuveni 30% no kopējā klīrensa). Valsartāna sadalīšanās pusperiods ir 6 stundas.

Sirds mazspējas pacientiem:

Vidējais laiks līdz valsartāna koncentrācijas maksimuma un eliminācijas pusperioda sasniegšanai līdzinās tam, kas novērots veselīgiem brīvprātīgajiem. Valsartāna AUC un C_{max} vērtības ir gandrīz proporcionālas devas palielināšanai klīnisko devu robežās (40 līdz 160 mg divas reizes dienā). Vidējais kumulācijas faktors ir apmēram 1,7. Valsartāna nieru klīrenss pēc tā iekšķīgas ievadīšanas ir apmēram 4,5 l/h. Sirds mazspējas pacientiem vecums neietekmē nieru klīrensu.

Sirds mazspējas pacientiem:

Vidējais laiks līdz valsartāna koncentrācijas maksimuma un eliminācijas pusperioda sasniegšanai līdzinās tam, kas novērots veselīgiem brīvprātīgajiem. Valsartāna AUC un C_{max} vērtības ir gandrīz proporcionālas devas palielināšanai klīnisko devu robežās (40 līdz 160 mg divas reizes dienā). Vidējais kumulācijas faktors ir apmēram 1,7. Valsartāna nieru klīrenss pēc tā iekšķīgas ievadīšanas ir apmēram 4,5 l/h. Sirds mazspējas pacientiem vecums neietekmē nieru klīrensu.

Specifiskas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Dažiem gados vecākiem pacientiem pēc valsartāna lietošanas novērota nedaudz spēcīgāka sistēmiskā iedarbība, salīdzinot ar jauniem cilvēkiem, taču tam nav klīniski būtiskas nozīmes.

Pavājināta nieru funkcija

Kā varētu sagaidīt no minētā savienojuma darbības, kur tikai 30% no kopējā plazmas klīrensa veido nieru klīrenss, nav novērota korelācija starp nieru funkciju un valsartāna sistēmisko iedarbību. Tāpēc pacientiem ar pavājinātu nieru funkciju nav nepieciešama devas korekcija (kreatinīna klīrenss >10 ml/min). Pašlaik nav pieredzes par drošu lietošanu pacientiem ar kreatinīna klīrensu <10 ml/min un pacientiem, kuri pārcietuši dialīzi, tādējādi valsartānu šiem pacientiem nepieciešams lietot piesardzīgi (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.4). Valsartāna saistība ar plazmas olbaltumvielām ir augsta, tāpēc maz ticams, ka to varētu izvadīt ar hemodialīzes palīdzību.

Pavājināta aknu funkcija

Ap 70% no absorbētā valsartāna daudzuma izdalās ar žulti, galvenokārt neizmainītā veidā. Valsartāns netiek pakļauts izteiktai biotransformācijai. Divkārsa zemlīknes koncentrācija (AUC) tika novērota pacientiem ar nedaudz līdz vidēji pavājinātu aknu funkciju, salīdzinot ar veselīgiem cilvēkiem. Tomēr, netika novērota korelācija pacientiem starp aknu disfunkcijas pakāpi un valsartāna plazmas koncentrāciju. Diovan nav pētīts pacientiem ar smagu aknu disfunkciju (skatīt apakšpunktus 4.2, 4.3 un 4.4).

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Žurkām, lietojot maternālo toksisko devu (600 mg/kg/dienā) grūtniecības pēdējā trimestra un laktācijas periodā, pēcnācējiem tika konstatēta nedaudz samazināta dzīvildze, mazāks svara pieaugums un neliela attīstības aizkavēšanās (vēlāka ausu gliemežnīcu un ārējā dzirdes kanāla atvēršanās) (skatīt apakšpunktu 4.6). Šīs žurkām izmantotās devas (600 mg/kg/dienā) apmēram 18 reizes pārsniedz maksimālo cilvēkiem ieteicamo devu, pamatojoties uz mg/m^2 (aprēķinos izmanto iekšķīgi lietojamo devu 320 mg/dienā, pacientam ar ķermeņa masu 60 kg).

Ne-klīniskajos drošības pētījumos lielas valsartāna devas (200 līdz 600 mg/kg ķermeņa masas) žurkām izraisīja sarkano asinsķermenīšu rādītāju (eritrocītu, hemoglobīna, hematokrīta) samazināšanos un nieru hemodinamikas izmaiņas (nedaudz palielinātu plazmas urīnvielas koncentrāciju un nieru urīnvadu hiperplāziju un bazofīliju tēviņiem). Šīs žurkām izmantotās devas (200 un 600 mg/kg/dienā) apmēram 6 un 18 reizes pārsniedz maksimālo cilvēkiem ieteicamo devu, pamatojoties uz mg/m² (aprēķinos izmanto iekšķīgi lietojamo devu 320 mg/dienā, pacientam ar ķermeņa masu 60 kg).

Līdzīgas devas lietojot pērtiķiem, tika konstatētas līdzīgas, tomēr smagākas izmaiņas, īpaši nierēs, kur izmaiņu rezultātā attīstījās nefropātija, kas izraisīja palielinātu urīnvielas un kreatinīna koncentrāciju. Abām sugām tika novērota nieru jukstaglomerulāro šūnu hipertrofija. Tika secināts, ka visas izmaiņas izraisīja valsartāna farmakoloģiskā iedarbība, kas, īpaši pērtiķiem, radīja ilgstošu hipotensiju. Lietojot ārstnieciskās devas cilvēkiem, netika novērota saistība ar nieru jukstaglomerulāro šūnu hipertrofiju.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

[Aizpilda nacionāli]

6.2 Nesaderība

[Aizpilda nacionāli]

6.3 Uzglabāšanas laiks

[Aizpilda nacionāli]

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

[Aizpilda nacionāli]

6.5 Iepakojuma veids un saturs

[Aizpilda nacionāli]

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Skatīt Pielikumu I – aizpilda nacionāli]

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Diovan un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 40 mg apvalkotās tabletes

Valsartāns

Diovan un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 40 mg cietās kapsulas

Valsartāns

Diovan un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 80 mg apvalkotās tabletes

Valsartāns

Diovan un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 80 mg cietās kapsulas

Valsartāns

Diovan un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 160 mg apvalkotās tabletes

Valsartāns

Diovan un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 160 mg cietās kapsulas

Valsartāns

Diovan un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 320 mg apvalkotās tabletes

Valsartāns

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 40 mg valsartāna.

Katra kapsula satur 40 mg valsartāna.

Katra apvalkotā tablete satur 80 mg valsartāna.

Katra kapsula satur 80 mg valsartāna.

Katra apvalkotā tablete satur 160 mg valsartāna.

Katra kapsula satur 160 mg valsartāna.

Katra apvalkotā tablete satur 320 mg valsartāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

[Aizpilda nacionāli]

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

[Aizpilda nacionāli]

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

[Aizpilda nacionāli]

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Skatīt Pielikumu I – aizpilda nacionāli]

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

[Aizpilda nacionāli]

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

[Aizpilda nacionāli]

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**BLISTERS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Diovan un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 40 mg apvalkotās tabletes

Valsartāns

Diovan un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 40 mg cietās kapsulas

Valsartāns

Diovan un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 80 mg apvalkotās tabletes

Valsartāns

Diovan un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 80 mg cietās kapsulas

Valsartāns

Diovan un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 160 mg apvalkotās tabletes

Valsartāns

Diovan un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 160 mg cietās kapsulas

Valsartāns

Diovan un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 320 mg apvalkotās tabletes

Valsartāns

[Skatīt Pielikumu I – aizpilda nacionāli]

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

[Skatīt Pielikumu I – aizpilda nacionāli]

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

[Aizpilda nacionāli]

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Diovan un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 40 mg apvalkotās tabletes

Diovan un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 40 mg cietās kapsulas

Diovan un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 80 mg apvalkotās tabletes

Diovan un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 80 mg cietās kapsulas

Diovan un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 160 mg apvalkotās tabletes

Diovan un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 160 mg cietās kapsulas

Diovan un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 320 mg apvalkotās tabletes

[Skatīt Pielikumu I – aizpilda nacionāli]

Valsartanum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas vēl kādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tieši Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Diovan un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Diovan lietošanas
3. Kā lietot Diovan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Diovan
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR DIOVAN UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Diovan pieder zāļu grupai, kas pazīstama kā angiotenzīna II receptoru antagonisti, un kas palīdz regulēt augstu asinsspiedienu. Angiotenzīns II ir viela, kas veidojas organismā, tā izraisa asinsvadu sašaurināšanos, tādējādi paaugstinot asinsspiedienu. Diovan iedarbojas, bloķējot angiotenzīna II darbību. Tā rezultātā asinsvadi paplašinās un asinsspiediens pazeminās.

Diovan 40 mg apvalkotās tabletes **var lietot divu dažādu stāvokļu ārstēšanai:**

- **cilvēku, kuri nesen pārcietuši sirdslēkmi** (miokarda infarktu) **ārstēšanai**. “Nesen” šeit nozīmē laiku starp 12 stundām un 10 dienām.
- **Simptomātiskas sirds mazspējas ārstēšanai**. Diovan lieto tad, kad nevar tikt izmantota zāļu grupa – angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori (zāles sirds mazspējas ārstēšanai) vai to var lietot papildus AKE inhibitoriem, kad nevar lietot beta blokatorus (citas zāles sirds mazspējas ārstēšanai).
Sirds mazspējas simptomi ir elpas trūkums, kā arī pēdu un kāju tūska, sakarā ar šķidruma uzkrāšanos organismā. Sirds mazspējas gadījumā sirds muskulis nevar sūknēt asinis pietiekami spēcīgi, lai apgādātu ar asinīm visu ķermeni.

Diovan 40 mg kapsulas **var lietot divu dažādu stāvokļu ārstēšanai:**

- **cilvēku, kuri nesen pārcietuši sirdslēkmi** (miokarda infarktu) **ārstēšanai**. “Nesen” šeit nozīmē laiku starp 12 stundām un 10 dienām.
- **Simptomātiskas sirds mazspējas ārstēšanai**. Diovan lieto tad, kad nevar tikt izmantota zāļu grupa – angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori (zāles sirds mazspējas ārstēšanai) vai to var lietot papildus AKE inhibitoriem, kad nevar lietot beta blokatorus (citas zāles sirds mazspējas ārstēšanai).

Sirds mazspējas simptomi ir elpas trūkums, kā arī pēdu un kāju tūska, sakarā ar šķidruma uzkrāšanos organismā. Sirds mazspējas gadījumā sirds muskulis nevar sūknēt asinis pietiekami spēcīgi, lai apgādātu ar asinīm visu ķermeni.

Diovan 80 mg apvalkotās tabletes **var lietot triju dažādu stāvokļu ārstēšanai:**

- **augsta asinsspiediena ārstēšanai.** Augsts asinsspiediens palielina sirds un artēriju slodzi. Ja šāds asinsspiediens netiek ārstēts, tas var bojāt smadzeņu, sirds un nieru asinsvadus; rezultātā izraisot insultu, sirds mazspēju vai nieru mazspēju. Augsts asinsspiediens paaugstina miokarda infarkta risku. Asinsspiediena pazemināšana līdz normālam samazina šo traucējumu attīstības risku.
 - **Cilvēku, kuri nesen pārcietuši sirdslēkmi (miokarda infarktu) ārstēšanai.** “Nesen” šeit nozīmē laiku starp 12 stundām un 10 dienām.
 - **Simptomātiskas sirds mazspējas ārstēšanai.** Diovan lieto tad, kad nevar tikt izmantota zāļu grupa – angiotenzīnu konvertējošā faktora (AKE) inhibitori (zāles sirds mazspējas ārstēšanai) vai to var lietot papildus AKE inhibitoriem, kad nevar lietot beta blokatorus (citas zāles sirds mazspējas ārstēšanai).
- Sirds mazspējas simptomi ir elpas trūkums, kā arī pēdu un kāju tūska, sakarā ar šķidruma uzkrāšanos organismā. Sirds mazspējas gadījumā sirds muskulis nevar sūknēt asinis pietiekami spēcīgi, lai apgādātu ar asinīm visu ķermeni.

Diovan 80 mg cietās kapsulas **var lietot triju dažādu stāvokļu ārstēšanai:**

- **augsta asinsspiediena ārstēšanai.** Augsts asinsspiediens palielina sirds un artēriju slodzi. Ja šāds asinsspiediens netiek ārstēts, tas var bojāt smadzeņu, sirds un nieru asinsvadus; rezultātā izraisot insultu, sirds mazspēju vai nieru mazspēju. Augsts asinsspiediens paaugstina miokarda infarkta risku. Asinsspiediena pazemināšana līdz normālam samazina šo traucējumu attīstības risku.
 - **Cilvēku, kuri nesen pārcietuši sirdslēkmi (miokarda infarktu) ārstēšanai.** “Nesen” šeit nozīmē laiku starp 12 stundām un 10 dienām.
 - **Simptomātiskas sirds mazspējas ārstēšanai.** Diovan lieto tad, kad nevar tikt izmantota zāļu grupa – angiotenzīnu konvertējošā faktora (AKE) inhibitori (zāles sirds mazspējas ārstēšanai) vai to var lietot papildus AKE inhibitoriem, kad nevar lietot beta blokatorus (citas zāles sirds mazspējas ārstēšanai).
- Sirds mazspējas simptomi ir elpas trūkums, kā arī pēdu un kāju tūska, sakarā ar šķidruma uzkrāšanos organismā. Sirds mazspējas gadījumā sirds muskulis nevar sūknēt asinis pietiekami spēcīgi, lai apgādātu ar asinīm visu ķermeni.

Diovan 160 mg apvalkotās tabletes **var lietot triju dažādu stāvokļu ārstēšanai:**

- **augsta asinsspiediena ārstēšanai.** Augsts asinsspiediens palielina sirds un artēriju slodzi. Ja šāds asinsspiediens netiek ārstēts, tas var bojāt smadzeņu, sirds un nieru asinsvadus; rezultātā izraisot insultu, sirds mazspēju vai nieru mazspēju. Augsts asinsspiediens paaugstina miokarda infarkta risku. Asinsspiediena pazemināšana līdz normālam samazina šo traucējumu attīstības risku.
 - **Cilvēku, kuri nesen pārcietuši sirdslēkmi (miokarda infarktu) ārstēšanai.** “Nesen” šeit nozīmē laiku starp 12 stundām un 10 dienām.
 - **Simptomātiskas sirds mazspējas ārstēšanai.** Diovan lieto tad, kad nevar tikt izmantota zāļu grupa – angiotenzīnu konvertējošā faktora (AKE) inhibitori (zāles sirds mazspējas ārstēšanai) vai to var lietot papildus AKE inhibitoriem, kad nevar lietot beta blokatorus (citas zāles sirds mazspējas ārstēšanai).
- Sirds mazspējas simptomi ir elpas trūkums, kā arī pēdu un kāju tūska, sakarā ar šķidruma uzkrāšanos organismā. Sirds mazspējas gadījumā sirds muskulis nevar sūknēt asinis pietiekami spēcīgi, lai apgādātu ar asinīm visu ķermeni.

Diovan 160 mg cietās kapsulas **var lietot triju dažādu stāvokļu ārstēšanai:**

- **augsta asinsspiediena ārstēšanai.** Augsts asinsspiediens palielina sirds un artēriju slodzi. Ja šāds asinsspiediens netiek ārstēts, tas var bojāt smadzeņu, sirds un nieru asinsvadus; rezultātā izraisot insultu, sirds mazspēju vai nieru mazspēju. Augsts asinsspiediens paaugstina miokarda

infarkta risku. Asinsspiediena pazemināšana līdz normālam samazina šo traucējumu attīstības risku.

- **Cilvēku, kuri nesen pārcietuši sirdslēkmi** (miokarda infarktu) **ārstēšanai**. “Nesen” šeit nozīmē laiku starp 12 stundām un 10 dienām.
- **Simptomātiskas sirds mazspējas ārstēšanai**. Diovan lieto tad, kad nevar tikt izmantota zāļu grupa – angiotenzīnu konvertējošā faktora (AKE) inhibitori (zāles sirds mazspējas ārstēšanai) vai to var lietot papildus AKE inhibitoriem, kad nevar lietot beta blokatorus (citas zāles sirds mazspējas ārstēšanai). Sirds mazspējas simptomi ir elpas trūkums, kā arī pēdu un kāju tūska, sakarā ar šķidruma uzkrāšanos organismā. Sirds mazspējas gadījumā sirds muskulis nevar sūknēt asinis pietiekami spēcīgi, lai apgādātu ar asinīm visu ķermeni.

Diovan 320 mg apvalkotās tabletes **var lietot**

- **augsta asinsspiediena ārstēšanai**. Augsts asinsspiediens palielina sirds un artēriju slodzi. Ja šāds asinsspiediens netiek ārstēts, tas var bojāt smadzeņu, sirds un nieru asinsvadus; rezultātā izraisot insultu, sirds mazspēju vai nieru mazspēju. Augsts asinsspiediens paaugstina miokarda infarkta risku. Asinsspiediena pazemināšana līdz normālam samazina šo traucējumu attīstības risku.

2. PIRMS DIOVAN LIETOŠANAS

Nelietojiet Diovan šādos gadījumos

- Ja Jums ir **alerģija** (paaugstināta jutība) pret valsartānu vai kādu citu Diovan sastāvdaļu.
- Ja Jums ir **smaga aknu slimība**.
- Ja Jums ir **vairāk kā 3 mēnešus ilga grūtniecība** (labāk izvairīties no Diovan lietošanas arī agrīnā grūtniecības stadijā – skatīt punktu „Grūtniecība”).

Nelietojiet Diovan, ja kāds no iepriekš minētajiem faktiem attiecas uz Jums.

Īpaša piesardzība, lietojot Diovan, nepieciešama šādos gadījumos

- Ja Jums ir aknu slimība.
- Ja Jūs ciešat no smagas nieru slimības Jums ir bijusi dialīze.
- Ja Jūs ciešat no nieru artērijas sašaurināšanās.
- Ja Jums nesen bijusi nieru transplantācija (Jūs saņēmt jaunu nieri).
- Ja Jums tiek ārstēta sirds mazspēja vai miokarda infarkts, ārsts var pārbaudīt Jūs nieru funkcijas.
- Ja Jums ir cita smaga sirds slimība, izņemot sirds mazspēju vai miokarda infarktu.
- Ja Jūs lietojat zāles, kas palielina kālija līmeni asinīs. Piemēram, kāliju saturošus uztura bagātinātājus vai kāliju saturošu sāli, kāliju saudzējošas diurētikas un heparīnu. Var būt nepieciešams regulāri pārbaudīt kālija līmeni asinīs.
- Ja Jūs ciešat no aldosteronisma. Tā ir slimība, kad virsnieru dziedzeris izdala pārāk daudz hormonu aldosteronu. Ja tas attiecas uz Jums, Diovan lietošana nav ieteicama.
- Ja esat zaudējis lielu šķidruma daudzumu (dehidratācija), ko izraisījusi caureja, vemšana vai lielas diurētiku (tabletes ūdens izvadīšanai) devas.
- Nav ieteicama Diovan lietošana bērniem un pusaudžiem (jaunākiem par 18 gadiem).
- Jums jāpastāsta savam ārstam, ja esat (vai varētu būt) grūtniece. Diovan nav ieteicams lietot grūtniecības sākumā, un to nedrīkst lietot pēc grūtniecības 3. mēneša, jo, lietojot šajā stadijā, tas var ievērojami kaitēt bērnam (skatīt apakšpunktu „Grūtniecība un zīdīšanas periods”).

Jau kaut kas no minētajiem faktiem attiecas uz Jums, pastāstiet to ārstam pirms Diovan lietošanas.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Ja Diovan tiek lietots kopā ar noteiktām citām zālēm, tas var ietekmēt ārstēšanas efektu. Varētu būt nepieciešams mainīt zāļu devu, ievērot citus brīdinājumus vai dažos gadījumos pārtraukt kādu zāļu lietošanu. Tas attiecas gan uz receptu zālēm, gan arī uz tādām zālēm, ko izsniedz bez receptes, īpaši:

- **citām zālēm, kas pazemina asinsspiedienu**, īpaši **tabletēm ūdens izvadīšanai** (diurētiskām).
- **Zālēm, kas palielina kālija daudzumu** asinīs. Piemēram, kāliju saturošiem uztura bagātinātājiem vai kāliju saturošam sālim, kāliju saudzējošām diurētiskām un heparīnam.
- **Noteikta veida sāpes remdējošiem līdzekļiem** - nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).
- **Litiju**, zālēm ko lieto noteiktu psihisku slimību ārstēšanai.

Bez tam:

- ja Jūs **ārstējaties pēc pārciesta miokarda infarkta**, tad nav ieteicama **kombinācija ar AKE inhibitoriem** (zālēm miokarda infarkta ārstēšanai);
- ja Jūs **ārstējat sirds mazspēju**, nav ieteicama **trīskārša kombinācija ar AKE inhibitoriem un beta-blokatoriem** (zālēm sirds mazspējas ārstēšanai).

Bez tam:

- ja Jūs **ārstējaties pēc pārciesta miokarda infarkta**, tad nav ieteicama **kombinācija ar AKE inhibitoriem** (zālēm miokarda infarkta ārstēšanai);
- ja Jūs **ārstējat sirds mazspēju**, nav ieteicama **trīskārša kombinācija ar AKE inhibitoriem un beta-blokatoriem** (zālēm sirds mazspējas ārstēšanai).

Diovan lietošana kopā ar uzturu

Diovan var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no tās.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- **Jums jāpastāsta savam ārstam, ja esat (vai varētu būt) grūtniece.** Parasti ārsts Jums ieteiks pārtraukt Diovan lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai arī tiklīdz Jūs uzzināsi par iestājušos grūtniecību, un rekomendēs Diovan vietā lietot citas zāles. Diovan nav ieteicams lietot grūtniecības sākumā, un to nedrīkst lietot pēc grūtniecības 3. mēneša, jo, lietojot pēc trešā grūtniecības mēneša, tas var ievērojami kaitēt bērnam.
- **Ja Jūs zīdāt bērnu, vai plānojat sākt bērna zīdīšanu, informējiet par to ārstu.** Diovan nav ieteicams lietot zīdīšanas laikā un, ja vēlaties zīdīt bērnu, ārsts var izvēlēties citu ārstēšanu, īpaši ja bērns ir tikko piedzimis vai dzimis priekšlaicīgi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pirms vadāt satiksmes līdzekli, lietojot instrumentus vai strādājot ar mehānismiem vai veicat citu darbu, kur nepieciešama koncentrēšanās, pārliecinieties, kā Diovan iedarbība Jūs ietekmē. Līdzīgi daudzām citām zālēm, ko lieto augsta asinsspiediena ārstēšanā, Diovan dažos gadījumos var izraisīt reiboni un ietekmēt koncentrēšanās spēju.

Svarīga informācija par kādu no Diovan sastāvdaļām

[Aizpilda nacionāli]

3. KĀ LIETOT DIOVAN

Vienmēr lietojiet Diovan tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis, lai panāktu labākus rezultātus un samazinātu blakusparādību risku. Neskaidrību gadījumā vaicājiest ārstam vai farmaceitam. Pacienti, kuriem ir augsts asinsspiediens, bieži neievēro tā simptomus. Daudzi var justies pavisam normāli. Tādēļ ļoti svarīgas ir regulāras ārsta konsultācijas, pat ja Jūs jūtaties labi.

Pēc nesien pārciesta miokarda infarkta: Pēc pārciesta miokarda infarkta ārstēšanu parasti uzsāk jau pēc 12 stundām, parasti lietojot mazāko devu – pa 20 mg divas reizes dienā. Jūs iegūsi 20 mg devu, sadalot uz pusēm 40 mg tableti. Šo zāļu devu ārsts Jums pakāpeniski dažu nedēļu laikā palielinās līdz maksimālai devai – 160 mg divas reizes dienā. Noslēdzošā deva atkarīga no jūsu individuālās devas panesamības.

Diovan var lietot kopā ar citām zālēm miokarda infarkta ārstēšanai, un ārsts izvēlēsies jums piemērotāko ārstēšanu.

Sirds mazspēja: Ārstēšanu parasti sāk ar 40 mg devu divas reizes dienā. Šo zāļu devu ārsts Jums pakāpeniski dažu nedēļu laikā palielinās līdz maksimālai devai – 160 mg divas reizes dienā. Noslēdzošā deva atkarīga no jūsu individuālās devas panesamības.

Diovan var lietot kopā ar citām zālēm sirds mazspējas ārstēšanai, un ārsts izvēlēsies jums piemērotāko ārstēšanu.

Augsts asinsspiediens: Parastā deva ir 80 mg dienā. Dažos gadījumos Jūsu ārsts var izrakstīt lielākas devas (t.i., 160 mg vai 320 mg). Diovan var arī kombinēt ar kādām papildus zālēm (t.i., diurētiskām).

Pēc nesien pārciesta miokarda infarkta: Pēc pārciesta miokarda infarkta ārstēšanu parasti uzsāk jau pēc 12 stundām, parasti lietojot mazāko devu – pa 20 mg divas reizes dienā. Jūs iegūsi 20 mg devu, sadalot uz pusēm 40 mg tableti. Šo zāļu devu ārsts Jums pakāpeniski dažu nedēļu laikā palielinās līdz maksimālai devai – 160 mg divas reizes dienā. Noslēdzošā deva atkarīga no jūsu individuālās devas panesamības.

Diovan var lietot kopā ar citām zālēm miokarda infarkta ārstēšanai, un ārsts izvēlēsies jums piemērotāko ārstēšanu.

Sirds mazspēja: Ārstēšanu parasti sāk ar 40 mg devu divas reizes dienā. Šo zāļu devu ārsts Jums pakāpeniski dažu nedēļu laikā palielinās līdz maksimālai devai – 160 mg divas reizes dienā. Noslēdzošā deva atkarīga no jūsu individuālās devas panesamības.

Diovan var lietot kopā ar citām zālēm sirds mazspējas ārstēšanai, un ārsts izvēlēsies jums piemērotāko ārstēšanu.

Augsts asinsspiediens: Parastā deva ir 80 mg dienā. Dažos gadījumos Jūsu ārsts var izrakstīt lielākas devas (t.i., 160 mg vai 320 mg). Diovan var arī kombinēt ar kādām papildus zālēm (t.i., diurētiskām).

Diovan var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no tās. Norijiet Diovan tabletes, uzdzerot glāzi ūdens. Diovan ieteicams lietot vienā un tai pašā laikā katru dienu.

Ja esat lietojis Diovan vairāk nekā noteikts

Ja Jūs izjūtat smagu reiboni un/vai ģīboni, apgulieties un informējiet savu ārstu, cik ātri vien iespējams. Ja esat nejauši ieņēmis vairāk Diovan tabletes nekā noteikts, sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai klīniku.

Ja esat aizmirsis lietot Diovan

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja atceraties par aizmirsto devu, ieņemiet to, tiklīdz atceraties. Tomēr, ja gandrīz pienācis laiks lietot nākamo devu, nelietojiet izlaisto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Diovan

Diovan lietošanas pārtraukšana var izraisīt Jūsu slimības simptomu pasliktināšanos. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, ja vien Jūsu ārsts to nav norādījis.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Diovan var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Šīm blakusparādībām var būt noteikt biežums, kas definēts šādi:

- ļoti bieži: attīstās mazāk kā 1 pacientam no katriem 10 pacientiem
- bieži: attīstās 1 līdz 10 pacientiem no katriem 100 pacientiem
- retāk: attīstās 1 līdz 10 pacientiem no katriem 1 000 pacientiem
- reti: attīstās 1 līdz 10 pacientiem no katriem 10 000 pacientiem
- ļoti reti: attīstās mazāk kā 1 pacientam no katriem 10 000 pacientiem
- nav zināmi: nevar noteikt pēc pieejamiem datiem.

Parādieties dažiem simptomiem, nepieciešama tūlītēja medicīniska palīdzība

Iespējami asinsvadu tūskas simptomi, t.i.,:

- sejas, mēles vai rīkles tūska;
- apgrūtināta rīšana;
- nātrene un apgrūtināta elpošana.

Ja Jūs novērojat kādas no minētajām blakusparādībām, nekavējoties ziņojiet savam ārstam.

Citas iespējamās blakusparādības:

Bieži:

- reibonis, ortostatisks reibonis
- zems asinsspiediens, kura simptoms ir reibonis
- pavājināta nieru funkcija (nieru funkciju traucējumu pazīmes)

Retāk:

- alerģiskas reakcijas, kurām raksturīgi tādi simptomi kā izsitumi, nieze, reibonis, sejas vai lūpu, vai mēles vai rīkles pietūkums, apgrūtināta elpošana vai rīšana, reibonis (angioneirotiskās tūskas pazīmes)
- reibonis
- pēkšņs samaņas zudums
- griešanās sajūta
- ievērojami pavājināta nieru funkcija (akūtas nieru mazspējas pazīmes)
- muskuļu spazmas, sirds ritma izmaiņas (hiperkaliēmijas pazīmes)
- elpas trūkums, apgrūtināta elpošana apgulstoties, kāju un pēdu pietūkums (sirds mazspējas pazīmes)
- galvassāpes
- klepus
- sāpes vēderā
- nelabums
- caureja
- nogurdināmība
- vājums

Biežums nav zināms

- izsitumi
- nieze
- izsitumi, nieze, kopā ar kādu no turpmāk minētajiem simptomiem vai pazīmēm: drudzis, locītavu sāpes, sāpes muskuļos, palielināti limfmezgli un/vai gripai līdzīgi simptomi (seruma slimības pazīmes)
- purpursārti-sārti plankumi, drudzis, nieze (asinsvadu iekaisuma, saukta arī par vaskulītu pazīmes)
- neparasta asiņošana vai zilumi (trombocitopēnijas pazīmes)
- muskuļu sāpes (mialģija)

- drudzis, iekaisis kakls vai čūlas mutes dobumā infekciju dēļ (balto asinsķermenīšu daudzuma samazināšanās simptomi, t.s. neitropēnija)
- asins hemoglobīna līmeņa un sarkano asinsķermenīšu daudzuma samazināšanās (kas var smagos gadījumos izraisīt anēmiju)
- kālija līmeņa palielināšanās asinīs (kas smagos gadījumos var izraisīt muskuļu spazmas, sirds ritma izmaiņas)
- aknu funkcionālo rādītāju palielināšanās (kas var norādīt uz aknu bojājumiem), tostarp bilirubīna līmeņa palielināšanās asinīs (kas smagos gadījumos var izraisīt ādas un acu dzelti)
- urīnvielas slāpekļa līmeņa palielināšanās un seruma kreatinīna līmeņa palielināšanās (kas var norādīt uz nieru funkciju traucējumiem)

Dažu nevēlamo blakusparādību biežums var variēt atkarībā no jūsu veselības stāvokļa. Piemēram, tādas nevēlamās blakusparādības kā reiboni un pavājinātu nieru funkciju retāk novēro pacientiem, kuriem tiek ārstēts augsts asinsspiediens nekā pacientiem, kuriem tiek ārstēta sirds mazspēja vai kuri nesen pārcietuši sirdslēkmi.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT DIOVAN

- [Uzglabāšanas apstākļi – aizpilda nacionāli]
- Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
- Nelietot Diovan pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Nelietojiet Diovan, ja pamanāt, ka tas ir bojāts vai bijis atvērts.
- Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicāiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Diovan satur

[Aizpilda nacionāli]

Diovan ārējais izskats un iepakojums

[Aizpilda nacionāli]

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

[Skatīt Pielikumu I – aizpilda nacionāli]

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Šis medicīniskais produkts Eiropas ekonomiskās zonas (EEA) dalībvalstīs ir reģistrēts ar šādiem nosaukumiem:

[Aizpilda nacionāli]