

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY PRODUKTÓW LECZNICZYCH,
DRÓG PODANIA, PODMIOTY ODPOWIEDZIALNE POSIADAJĄCE POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 40 mg Filmdabletten	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 40 mg Filmdabletten	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 80 mg Filmdabletten	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 80 mg Filmdabletten	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 160 mg Filmdabletten	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 160 mg Filmdabletten	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 320 mg Filmdabletten	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 320 mg Filmdabletten	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 40 mg	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 40 mg	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 80 mg	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 80 mg	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 160 mg	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 160 mg	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 320 mg	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 320 mg	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Bułgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Bułgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Bułgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Cypr	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cypr	Diovan 40 mg	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Cypr	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cypr	Diovan 80 mg	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Cypr	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cypr	Diovan 160 mg	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Cypr	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cypr	Diovan 320 mg	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Czechy	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3	Diovan 40 mg	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Wielka Brytania	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3	Diovan 160 mg	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Dania	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 40 mg	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Dania	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 80 mg	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Dania	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 160 mg	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Dania	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 320 mg	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Estonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Estonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Estonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Estonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Francja	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francja	Tareg 40 mg	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Francja	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francja	Tareg 80 mg	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Francja	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francja	Tareg 160 mg	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Grecja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 40 mg	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Grecja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalзад 40 mg	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Grecja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 80 mg	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Grecja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalзад 80 mg	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Grecja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 160 mg	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Grecja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis	Dalзад 160 mg	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
	GR-144 51 Athens				
Grecja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 320 mg	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Grecja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzac 320 mg	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Grecja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 80 mg	80 mg	kapsułki twarde	podanie doustne
Grecja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzac 80 mg	80 mg	kapsułki twarde	podanie doustne
Grecja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 160 mg	160 mg	kapsułki twarde	podanie doustne
Grecja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzac 160 mg	160 mg	kapsułki twarde	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan Cardio 40 mg	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress Cardio 40 mg	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten Cardio 40 mg	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 80 mg	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 80 mg	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 80 mg	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 160 mg	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 160 mg	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 160 mg	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 320 mg	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 320 mg	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 320 mg	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Holandia	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 40	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Holandia	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6800 LZ Arnhem	Diovan 80	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Holandia	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 160	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Holandia	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 320	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Irlandia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Diovan 40 mg	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Irlandia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Diovan 80 mg	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Irlandia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Diovan 160 mg	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Irlandia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Diovan 320 mg	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Islandia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 40 mg	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Islandia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 80 mg	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Islandia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 160 mg	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Islandia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 320 mg	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Litwa	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Litwa	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Litwa	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Łotwa	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Łotwa	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Łotwa	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Łotwa	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Diovan 40 mg	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Diovan 80 mg	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Diovan 160 mg	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Diovan 320 mg	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 40 mg	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 40 mg	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 80 mg	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 80 mg	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 160 mg	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 160 mg	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 320 mg	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 320 mg	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Norwegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 40 mg	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Norwegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 80 mg	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Norwegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 160 mg	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Norwegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 320 mg	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Polska	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Polska	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Polska	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Polska	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan g	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Rumunia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Rumunia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Rumunia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Słowacja	Novartis s.r.o. Prague Wielka Brytania	Diovan 40 mg	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Słowacja	Novartis s.r.o. Prague Wielka Brytania	Diovan 80 mg	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Słowacja	Novartis s.r.o. Prague Wielka Brytania	Diovan 160 mg	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Słowacja	Novartis s.r.o. Prague Wielka Brytania	Diovan 320 mg	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Słowacja	Novartis s.r.o. Prague Wielka Brytania	Diovan 80 mg	80 mg	kapsułki twarde	podanie doustne
Słowacja	Novartis s.r.o. Prague Wielka Brytania	Diovan 160 mg	160 mg	kapsułki twarde	podanie doustne
Słowenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg filmisko obłożone tablete	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Słowenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg filmso obložene tablete	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Słowenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg filmso obložene tablete	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Słowenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg filmso obložene tablete	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Szwecja	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150	Diovan	80 mg	kapsułki twarde	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
	S-183 11 Täby				
Szwecja	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	160 mg	kapsułki twarde	podanie doustne
Węgry	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 40 mg	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Węgry	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 40 mg	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Węgry	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 80 mg	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Węgry	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 80 mg	80 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Węgry	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 160 mg	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Węgry	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 160 mg	160 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Węgry	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 320 mg	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley	Diovan 40 mg	40 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
	Surrey GU16 7SR Wielka Brytania				
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Diovan 320 mg	320 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Diovan 40 mg	40 mg	kapsułki twarde	podanie doustne
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Diovan 80 mg	80 mg	kapsułki twarde	podanie doustne
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Diovan 160 mg	160 mg	kapsułki twarde	podanie doustne

ANEKS II

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYK PRODUKTU
LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA
PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU DIOVAN POD RÓŻNYMI NAZWAMI (ZOB. ANEKS I)

Diovan zawiera walsartan, stosowany doustnie lek z grupy antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA). Preparat Diovan został uwzględniony w wykazie produktów, dla których konieczne jest przeprowadzenie harmonizacji charakterystyk produktu leczniczego (ChPL), sporządzonym przez CMD(h) zgodnie z art. 30 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE z późniejszymi zmianami, ponieważ tekst ChPL wspomnianego produktu leczniczego nie jest jednakowy we wszystkich państwach członkowskich Unii Europejskiej, Islandii i Norwegii.

Ocena krytyczna

CHMP przeprowadził ocenę kilku niejednorodnych fragmentów tekstu informacji o produkcie i przyjęło jego poprawioną wersję. Zharmonizowano następujące główne fragmenty tekstu:

4.1 - Wskazania do stosowania

Odnosnie do wskazań do stosowania w nadciśnieniu tętniczym CHMP uznał, że walsartan jest uznanym lekiem stosowanym w leczeniu nadciśnienia i nie ma znaczących rozbieżności między tekstami ChPL zatwierdzonymi w poszczególnych krajach. Zdaniem CHMP dawka wynosząca 320 miligramów zapewnia niewielkie, istotne statystycznie dodatkowe obniżenie średniej wartości rozkurczowego ciśnienia krwi (msDBP) i średniej wartości skurczowego ciśnienia krwi (msSBP) w pozycji siedzącej w porównaniu z dawką leku wynoszącą 160 mg i podobnie niewielki wzrost stopnia kontroli ciśnienia tętniczego. W odniesieniu do tego wskazania proponowany zharmonizowany tekst tego punktu został przyjęty przez większość członków CHMP; z tego względu zatwierdzono następujące sformułowanie:

„Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego”.

Odnosnie do wskazania do stosowania w świeżym zawale mięśnia sercowego CHMP zauważył, że wskazanie to w niektórych państwach członkowskich ogranicza się do pacjentów nietolerujących inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE). CHMP rozważył wyniki badania VALIANT, w którym wykazano, że walsartan stosowany w monoterapii co najmniej tak skutecznie jak kaptopril w monoterapii przyczynia się do zmniejszenia umieralności ogólnej po ostrym zawale mięśnia sercowego. Wyniki w postaci predefiniowanych drugoplanowych punktów końcowych przemawiają za tym, że walsartan jest równie skuteczny jak kaptopril. Wziąwszy pod uwagę równoważność rezultatów klinicznych leczenia walsartanem w porównaniu z aktualnie stosowanym leczeniem standardowym ACEI, CHMP przyjął następujące zharmonizowane sformułowanie dla tego wskazania:

„Leczenie stabilnych klinicznie pacjentów z objawową niewydolnością serca lub z bezobjawowymi zaburzeniami funkcji skurczowej lewej komory po świeżym (12 godzin – 10 dni) zawale mięśnia sercowego”.

Wskazania do stosowania w niewydolności serca poparte są głównie wynikami dużego, długotrwałego badania Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) dotyczącego chorobowości, w którym leczenie walsartanem powodowało zmniejszenie ryzyka związanego z pierwszym incydentem chorobowym, śmiertelnością oraz całkowitą liczbą hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Wykazano również korzystny wpływ walsartanu na objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca. Wskazanie to zostało zatwierdzone we wszystkich państwach członkowskich i CHMP przyjął następujące sformułowanie:

„Leczenie objawowej niewydolności serca w przypadku, gdy nie można zastosować inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub w leczeniu uzupełniającym razem z inhibitorami ACE, gdy nie można zastosować antagonistów receptorów beta-adrenergicznych (beta-blokerów)”.

4.2 - Dawkowanie

Pierwsza rozbieżność dotyczy stosowania kombinacji trzylekowej (walsartan + ACEI + BB) w przewlekłej niewydolności serca.

Schemat dawkowania walsartanu w leczeniu niewydolności serca oparto na wynikach badania Val-HeFT. Ponadto w badaniu VALIANT wykazano, że wśród pacjentów stosujących kombinację trzylekową nie stwierdzono zwiększenia śmiertelności. Dlatego tekst tej części ChPL skorygowano tak, by wskazać na konieczność zachowania ostrożności (zamiast sformułowania „nie zaleca się”) w przypadku potencjalnego zastosowania kombinacji trzylekowej.

CHMP stwierdził, że jak dotąd za stosowaniem kombinacji trzylekowej przemawia niewiele danych. Zdaniem CHMP należy przyjąć sformułowanie „nie zaleca się” do czasu, gdy znajdą się solidniejsze dowody przemawiające za pozytywnym profilem korzyści i ryzyka kombinacji trzylekowej. Dlatego podmiot odpowiedzialny powinien zająć się brakiem (dodatkowych) korzyści klinicznych i większą częstością zdarzeń niepożądanych. Ostatecznie CHMP przyjął tekst w formie poprawionej: „*Zalecana dawka początkowa preparatu Diovan wynosi 40 mg dwa razy na dobę. Dawkę należy zwiększać do 80 mg i 160 mg dwa razy na dobę w odstępach wynoszących co najmniej dwa tygodnie, do dawki najwyższej tolerowanej przez pacjenta. Należy zachować ostrożność w przypadku zmniejszania dawek jednocześnie stosowanych diuretyków. Maksymalna dawka dobową podawaną w badaniach klinicznych wynosiła 320 mg w dawkach podzielonych. Walsartan można podawać z innymi lekami stosowanymi w niewydolności serca. Nie zaleca się jednak terapii łączonej trzema lekami - inhibitorem ACE, antagonistą receptorów beta-adrenergicznych i walsartanem (patrz punkt 4.4 i 5.1). W ocenie stanu pacjentów z niewydolnością serca zawsze należy uwzględnić ocenę funkcji nerek*”.

Zgadzając się z komentarzem CHMP oraz sprawozdawców, przy braku jakichkolwiek nowych danych dotyczących terapii trzylekowej z użyciem walsartanu, podmiot odpowiedzialny zaproponował zastąpienie sformułowania: „nie zaleca się jednak terapii łączonej trzema lekami - inhibitorem ACE, antagonistą receptorów beta-adrenergicznych i walsartanem” w przewlekłej niewydolności serca, czego domagano się w odpowiednich punktach ChPL (punkt 4.2 i 4.4). Podmiot odpowiedzialny zaakceptował sformułowanie przedstawione przez CHMP. Problem został rozwiązany.

W punkcie 4.2 również stwierdzono rozbieżności w tekście ChPL zatwierdzonym w poszczególnych państwach członkowskich odnośnie do zaleceń w kwestii dawkowania leku u pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek i wątroby.

Jeśli chodzi o zaburzenia funkcji nerek, za zastosowaniem walsartanu w dawce początkowej wynoszącej 80 mg bez konieczności jej dostosowywania u pacjentów z osłabieniem funkcji nerek (klirens kreatyniny >10 ml/min.) przemawiają dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia uzyskane w Badaniu 27 oraz dane farmakokinetyczne uzyskane w Badaniu 12. W Badaniu 27 oceniano również parametry farmakokinetyczne walsartanu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami funkcji nerek (klirens kreatyniny: 16-116 ml/min.). CHMP stwierdził, że stopień eliminacji z organizmu walsartanu w stanie stacjonarnym jest podobny u pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek i u zdrowych ochotników i przyjął następujące sformułowanie: „*Nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku u pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi >10 ml/min.*”.

Jeśli chodzi o zaburzenia funkcji wątroby, CHMP zauważył, że większość walsartanu eliminowana jest z organizmu głównie w postaci niezmienionej z żółcią w procesie klirensu wątrobowego. Walsartan nie podlega biotransformacji w stopniu znaczącym i 70% podanej dawki wydalone jest z organizmu. Z tego względu możliwość wpływu funkcji wątroby na kinetykę walsartanu jest ograniczona, z wyjątkiem przypadków niedrożności dróg żółciowych lub cholestazy wątrobowej (zdefiniowanej jako stężenie fosfatazy zasadowej dwukrotnie przekraczające górną granicę normy). W Badaniu 46 ustalono stopień ekspozycji ustrojowej na walsartan u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami funkcji wątroby. Ekspozycja ustrojowa na walsartan nie koreluje ze stopniem zaburzeń funkcji wątroby, chociaż w przypadku choroby wątroby stwierdza się tendencję do zwiększenia wartości pola pod krzywą (AUC) stężenia osocznego walsartanu. Ze względu na niewielki stopień zwiększenia wartości AUC oraz szeroki indeks terapeutyczny walsartanu uznano, że nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku na początku leczenia u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami funkcji wątroby (bez cholestazy). Zgodnie z wynikami badania farmakokinetyki dawka walsartanu nie powinna przekraczać u tych pacjentów 80 mg, a podczas leczenia należy zachować ostrożność. Nie należy podawać walsartanu pacjentom z

ciężkimi zaburzeniami funkcji wątroby, marskością czy niedrożnością dróg żółciowych. Sformułowanie zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny w ChPL zostało uznane przez CHMP za zadowalające i przyjęto następujące sformułowanie: „*U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami funkcji wątroby bez cholestazy dawka walsartanu nie powinna przekraczać 80 mg (patrz punkt 4.4)*”.

4.3 - Przeciwwskazania

Różnica zdań dotyczyła ewentualnych przeciwwskazań do stosowania preparatu Diovan u pacjentów z niewydolnością nerek. Po przeprowadzeniu oceny dostępnych danych CHMP stwierdził, że za zastosowaniem walsartanu w dawce początkowej wynoszącej 80 mg bez konieczności jej dostosowywania u pacjentów z osłabieniem funkcji nerek (klirens kreatyniny >10 ml/min.) przemawiają uzyskane w różnych badaniach dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. Nie przeprowadzono żadnego badania klinicznego dotyczącego oceny bezpieczeństwa i tolerancji walsartanu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min.). Nie można jednak prognozować zagrożenia bezpieczeństwa, ponieważ generalnie nie istnieją szczególne zagrożenia bezpieczeństwa dotyczące stosowania walsartanu związane z niewydolnością nerek.

CHMP uznał za dopuszczalne usunięcie tego przeciwwskazania, ponieważ walsartan eliminowany jest z organizmu przede wszystkim z żółcią, a klirens nerkowy odpowiada za mniej niż 30% klirensu osoczowego leku. Na podstawie tych danych można oczekiwać, że tolerancja leku będzie zbliżona w obu wspomnianych grupach.

CHMP stwierdził również, że z uwagi na fakt eliminacji preparatu Diovan z żółcią, stosowanie leku powinno być przeciwwskazane u pacjentów z poważnymi chorobami wątroby i lek „nie powinien być podawany pacjentom z ciężkimi zaburzeniami funkcji wątroby, marskością wątroby lub niedrożnością dróg żółciowych”. Jeśli chodzi o przeciwwskazania do stosowania preparatu Diovan w okresie ciąży lub karmienia piersią CHMP zgodnie z zaleceniami ekspertów do spraw monitorowania jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych uznał, że to przeciwwskazanie powinno być usunięte, a w odpowiednim punkcie dotyczącym ciąży i karmienia piersią należy uwzględnić następujące zalecenie: „*Ze względu na brak dostępnych informacji na temat stosowania walsartanu w okresie karmienia piersią nie zaleca się stosowania preparatu Diovan (walsartan), natomiast preferowane jest podawanie w tym okresie leków alternatywnych o lepiej określonym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodków lub wcześniaków*”.

4.5 - Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

CHMP rozważył zachowanie środków ostrożności w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków zawierających potas lub powodujących podwyższenie jego stężenia i przyjął następujące sformułowanie: „*Jeśli konieczne jest stosowanie jednocześnie z walsartanem leków wpływających na stężenie potasu, zaleca się monitorowanie stężeń potasu w osoczu*”.

CHMP stwierdził także, że należałoby przedsięwziąć specjalne środki ostrożności u pacjentów z zaburzeniami funkcji wątroby i/lub cholestazą, ponieważ większość walsartanu eliminowana jest z organizmu głównie w postaci niezmienionej z żółcią w procesie klirensu wątrobowego. Ze względu na szeroki indeks terapeutyczny walsartanu uznano, że nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku na początku leczenia u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami funkcji wątroby (bez cholestazy). Zgodnie z wynikami badania farmakokinetyki dawka walsartanu nie powinna przekraczać u tych pacjentów 80 mg, a podczas leczenia należy zachować ostrożność.

CHMP zgodził się na proponowane sformułowanie dotyczące zachowania środków ostrożności w związku z dawkowaniem preparatu Diovan, zważywszy że nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku u pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi >10 ml/min. i że w przypadku pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami funkcji wątroby bez cholestazy dawka walsartanu nie powinna przekraczać 80 mg (patrz punkt 4.4).

Uaktualniono punkty 4.5, 5.1 i 5.2 tak, by zapewnić bezpieczeństwo stosowania leku.

W punkcie 5.2 dodano następujące zdanie: „*Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania preparatu Diovan u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami funkcji wątroby*”. Brak jest dostępnych danych dotyczących

stosowania leku u pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi <10 ml/min. oraz u pacjentów dializowanych, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku leczenia tych osób.

4.8 - Działania niepożądane

Dyskusja nad tym punktem dotyczyła głównie przedstawienia w ChPL niepożądanych reakcji na lek. Podmiot odpowiedzialny utworzył jedną tabelę zawierającą wszystkie istotne niepożądane reakcje na lek zgłoszone w przypadku stosowania ze wszystkich trzech wskazań: w nadciśnieniu tętniczym, po zawale mięśnia sercowego oraz w przewlekłej niewydolności serca. CHMP zażądał jednak podsumowania wszystkich wskazań w jednej tabeli zgodnie z „Wytycznymi dotyczącymi ChPL”. Podmiot odpowiedzialny zaproponował dodanie właściwych dla wskazania przypisów, ale CHMP uznał, że proponowane nadmierne wykorzystanie przypisów jest mało przydatne dla lekarzy ordynujących i niepożądane reakcje na lek przesunięto do kategorii najwyższej częstości występowania (patrz załączony tekst ChPL i ulotki dla pacjenta).

PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYK PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA

Zważywszy, że

- zakres arbitrażu obejmował harmonizację charakterystyk produktów leczniczych, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta,
- charakterystyki produktów leczniczych, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta proponowane przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostały poddane ocenie na podstawie przedłożonej dokumentacji i dyskusji naukowej przeprowadzonej wewnątrz Komitetu,

CHMP zalecił wprowadzenie zmiany do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w Aneksie III dla preparatu Diovan pod różnymi nazwami (zob. Aneks I).

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diovan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 40 mg tabletki powlekane
Diovan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 40 mg kapsułki twarde
Diovan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 80 mg tabletki powlekane
Diovan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 80 mg kapsułki twarde
Diovan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 160 mg tabletki powlekane
Diovan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 160 mg kapsułki twarde
Diovan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 320 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 40 mg walsartanu (*Valsartanum*).
Jedna kapsułka zawiera 40 mg walsartanu (*Valsartanum*).
Jedna tabletka powlekana zawiera 80 mg walsartanu (*Valsartanum*).
Jedna kapsułka zawiera 80 mg walsartanu (*Valsartanum*).
Jedna tabletka powlekana zawiera 160 mg walsartanu (*Valsartanum*).
Jedna kapsułka zawiera 160 mg walsartanu (*Valsartanum*).
Jedna tabletka powlekana zawiera 320 mg walsartanu (*Valsartanum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.
[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym.]

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym.]

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego

Leczenie pacjentów w stanie stabilnym klinicznie z objawową niewydolnością serca lub bezobjawową niewydolnością skurczową lewej komory po świeżo przeżytym (12 godzin do 10 dni) zawale mięśnia sercowego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Niewydolność serca

Leczenie objawowej niewydolności serca, jeśli nie można zastosować inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub jako leczenie skojarzone z inhibitorami ACE, jeśli nie można użyć leków blokujących receptory β -adrenergiczne (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego

Leczenie pacjentów w stanie stabilnym klinicznie z objawową niewydolnością serca lub bezobjawową niewydolnością skurczową lewej komory po świeżo przeżytym (12 godzin do 10 dni) zawale mięśnia sercowego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Niewydolność serca

Leczenie objawowej niewydolności serca, jeśli nie można zastosować inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub jako leczenie skojarzone z inhibitorami ACE, jeśli nie można użyć leków blokujących receptory β -adrenergiczne (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego

U pacjentów w stanie klinicznym stabilnym leczenie może być rozpoczęte już po 12 godzinach od rozpoznania zawału mięśnia sercowego. Po dawce początkowej 20 mg dwa razy na dobę dawkę walsartanu przez następnych kilka tygodni należy stopniowo zwiększać do 40 mg, 80 mg i 160 mg, podawanych dwa razy na dobę. Dawkę początkową zapewnia podzielna tabletka 40 mg.

Maksymalną dawką docelową jest 160 mg podawane dwa razy na dobę. Zwykle zaleca się, aby po rozpoczęciu leczenia pacjenci przez 2 tygodnie otrzymywali dawkę 80 mg dwa razy na dobę, a maksymalną dawkę docelową 160 mg podawaną dwa razy na dobę należy wprowadzić w ciągu 3 miesięcy, w zależności od tolerancji leku przez pacjenta. Jeśli wystąpi objawowe niedociśnienie tętnicze lub zaburzenie czynności nerek, należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Walsartan może być stosowany u pacjentów przyjmujących inne leki stosowane w leczeniu zawału mięśnia sercowego, takie jak leki trombolityczne, kwas acetylosalicylowy, leki blokujące receptory β -adrenergiczne, statyny i leki moczopędne. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z inhibitorami ACE (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Ocena stanu pacjenta po przeżytym zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek.

Niewydolność serca

Zalecana dawka początkowa leku Diovan to 40 mg dwa razy na dobę. Zwiększanie dawki kolejno do 80 mg i 160 mg podawanych dwa razy na dobę powinno być przeprowadzane w odstępach co najmniej dwutygodniowych, do uzyskania największej dawki tolerowanej przez pacjenta. W przypadku jednoczesnego stosowania leku moczopędnego należy rozważyć zmniejszenie jego dawki. Maksymalna dawka dobową zastosowaną w badaniach klinicznych wynosiła 320 mg walsartanu w dawkach podzielonych.

Walsartan może być stosowany u pacjentów przyjmujących inne leki stosowane w leczeniu niewydolności serca. Jednakże jednoczesna terapia skojarzona trzema lekami (walsartanem z inhibitorami ACE i lekami blokującymi receptory β -adrenergiczne) nie jest zalecana (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Ocena stanu pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek.

Nadciśnienie tętnicze

Zalecana dawka początkowa leku Diovan to 80 mg raz na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni, a maksymalny stopień osiąga w ciągu 4 tygodni. W przypadku niektórych pacjentów, u których nie uzyska się odpowiedniej kontroli ciśnienia krwi, dawkę można zwiększyć do 160 mg, a maksymalnie do 320 mg.

Lek Diovan może być stosowany jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Dodatkowe zastosowanie leku moczopędnego, takiego jak hydrochlorotiazyd, powoduje większe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u tych pacjentów.

Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego

U pacjentów w stanie klinicznym stabilnym leczenie może być rozpoczęte już po 12 godzinach od rozpoznania zawału mięśnia sercowego. Po dawce początkowej 20 mg dwa razy na dobę dawkę walsartanu przez następnych kilka tygodni należy stopniowo zwiększać do 40 mg, 80 mg i 160 mg, podawanych dwa razy na dobę. Dawkę początkową zapewnia podzielna tabletka 40 mg.

Maksymalną dawką docelową jest 160 mg podawane dwa razy na dobę. Zwykle zaleca się, aby po rozpoczęciu leczenia pacjenci przez 2 tygodnie otrzymywali dawkę 80 mg dwa razy na dobę, a maksymalną dawkę docelową 160 mg podawaną dwa razy na dobę należy wprowadzić w ciągu 3 miesięcy, w zależności od tolerancji leku przez pacjenta. Jeśli wystąpi objawowe niedociśnienie tętnicze lub zaburzenie czynności nerek, należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Walsartan może być stosowany u pacjentów przyjmujących inne leki stosowane w leczeniu zawału mięśnia sercowego, takie jak leki trombolityczne, kwas acetylosalicylowy, leki blokujące receptory β -adrenergiczne, statyny i leki moczopędne. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z inhibitorami ACE (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Ocena stanu pacjenta po przebytym zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek.

Niewydolność serca

Zalecana dawka początkowa leku Diovan to 40 mg dwa razy na dobę. Zwiększanie dawki kolejno do 80 mg i 160 mg podawanych dwa razy na dobę powinno być przeprowadzane w odstępach co najmniej dwutygodniowych, do uzyskania największej dawki tolerowanej przez pacjenta. W przypadku jednoczesnego stosowania leku moczopędnego należy rozważyć zmniejszenie jego dawki. Maksymalna dawka dobową zastosowaną w badaniach klinicznych wynosiła 320 mg walsartanu w dawkach podzielonych.

Walsartan może być stosowany u pacjentów przyjmujących inne leki stosowane w leczeniu niewydolności serca. Jednakże jednoczesna terapia skojarzona trzema lekami (walsartanem z inhibitorami ACE i lekami blokującymi receptory β -adrenergiczne) nie jest zalecana (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Ocena stanu pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek.

Nadciśnienie tętnicze

Zalecana dawka początkowa leku Diovan to 80 mg raz na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni, a maksymalny stopień osiąga w ciągu 4 tygodni. W przypadku niektórych pacjentów, u których nie uzyskuje się odpowiedniej kontroli ciśnienia krwi, dawkę można zwiększyć do 160 mg, a maksymalnie do 320 mg.

Lek Diovan może być stosowany jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Dodatkowe zastosowanie leku moczopędnego, takiego jak hydrochlorotiazyd, powoduje większe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u tych pacjentów.

Sposób podania

Diovan może być przyjmowany niezależnie od posiłków; powinien być podawany wraz z wodą.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny >10 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy nie należy stosować dawek większych niż 80 mg walsartanu na dobę. Stosowanie produktu Diovan jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby i u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Z uwagi na brak danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności leku, nie zaleca się stosowania produktu Diovan u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby i cholestaza;
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hiperkaliemia

Produkt nie jest zalecany w przypadku jednoczesnego stosowania suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna itp.). Należy zapewnić odpowiednie kontrolowanie stężenia potasu.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

W rzadkich przypadkach na początku leczenia produktem Diovan u pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. z powodu przyjmowania dużych dawek leków moczopędnych, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Diovan należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej, np. zmniejszając dawkę leku moczopędnego.

Zwężenie tętnicy nerkowej

W przypadku pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki bezpieczeństwo stosowania produktu Diovan nie zostało ustalone.

Krótkotrwałe podawanie produktu Diovan 12 pacjentom z wtórnym nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym spowodowanym jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej nie wywołało istotnych zmian hemodynamicznych w nerkach ani nie wpłynęło na stężenie kreatyniny w surowicy lub azotu mocznikowego (BUN) we krwi. Jednakże w związku z tym, że inne leki działające na układ renina-angiotensyna mogą powodować zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej leczonych walsartanem zaleca się, jako środek ostrożności, regularne kontrole czynności nerek.

Przeszczep nerek

Dotychczas brak jest doświadczeń w zakresie bezpieczeństwa stosowania produktu Diovan u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Produktu Diovan nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem z uwagi na zahamowanie aktywności układu renina-angiotensyna u tych osób.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej lub kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (HOCM).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z klirensiem kreatyniny >10 ml/min. Obecnie brak jest doświadczeń w zakresie bezpiecznego stosowania leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny <10 ml/min i pacjentów dializowanych, dlatego walsartan należy stosować w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Diovan należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Ciąża

W trakcie ciąży nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA). Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest nieodzowne, u pacjentek planujących ciążę należy przejść na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego

Jednoczesne stosowanie kaptoprylu z walsartanem nie wykazało żadnej dodatkowej korzyści klinicznej, natomiast zwiększyło ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z monoterapią jednym lub drugim lekiem (patrz punkty 4.2 i 5.1). Z tego względu jednoczesne stosowanie walsartanu i inhibitora ACE nie jest zalecane.

Należy zachować ostrożność na początku leczenia u pacjentów po zawale mięśnia sercowego. Ocena stanu pacjenta po przebytym zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Stosowanie produktu Diovan u pacjentów po zawale mięśnia sercowego zwykle powoduje pewne obniżenie ciśnienia krwi, ale odstawienie produktu ze względu na utrzymujące się objawowe niedociśnienie tętnicze nie jest zwykle konieczne, pod warunkiem że pacjent przestrzega zaleceń dawkowania (patrz punkt 4.2).

Niewydolność serca

U pacjentów z niewydolnością serca terapia skojarzona trzema lekami (inhibitorem ACE, lekiem blokującym receptory β -adrenergiczne i produktem Diovan) nie wykazała żadnej klinicznej korzyści (patrz punkt 5.1). Takie leczenie skojarzone wyraźnie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i z tego powodu nie jest zalecane.

Należy zachować ostrożność na początku leczenia u pacjentów z niewydolnością serca. Ocena stanu pacjenta z niewydolnością serca powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Stosowanie produktu Diovan u pacjentów z niewydolnością serca zwykle powoduje pewne obniżenie ciśnienia krwi, ale odstawienie produktu ze względu na utrzymujące się objawowe niedociśnienie tętnicze nie jest zwykle konieczne, pod warunkiem że pacjent przestrzega zaleceń dawkowania (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny związane było z oligurią i (lub) postępującą azotemią oraz, w rzadkich przypadkach, z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Ponieważ walsartan jest antagonistą receptora angiotensyny II, nie można wykluczyć, że stosowanie produktu Diovan może być związane z zaburzeniami czynności nerek.

Stan po świeżo przebytym zawale mięśnia sercowego

Jednoczesne stosowanie kaptoprylu z walsartanem nie wykazało żadnej dodatkowej korzyści klinicznej, natomiast zwiększyło ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z monoterapią jednym lub drugim lekiem (patrz punkty 4.2 i 5.1). Z tego względu jednoczesne stosowanie walsartanu i inhibitora ACE nie jest zalecane.

Należy zachować ostrożność na początku leczenia u pacjentów po zawale mięśnia sercowego. Ocena stanu pacjenta po przebytym zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Stosowanie produktu Diovan u pacjentów po zawale mięśnia sercowego zwykle powoduje pewne obniżenie ciśnienia krwi, ale odstawienie produktu ze względu na utrzymujące się objawowe niedociśnienie tętnicze nie jest zwykle konieczne, pod warunkiem że pacjent przestrzega zaleceń dawkowania (patrz punkt 4.2).

Niewydolność serca

U pacjentów z niewydolnością serca terapia skojarzona trzema lekami (inhibitorem ACE, lekiem blokującym receptory β -adrenergiczne i produktem Diovan) nie wykazała żadnej klinicznej korzyści (patrz punkt 5.1). Takie leczenie skojarzone wyraźnie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i z tego powodu nie jest zalecane.

Należy zachować ostrożność na początku leczenia u pacjentów z niewydolnością serca. Ocena stanu pacjenta z niewydolnością serca powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Stosowanie preparatu Diovan u pacjentów z niewydolnością serca zwykle powoduje pewne obniżenie ciśnienia krwi, ale odstawienie preparatu ze względu na utrzymujące się objawowe niedociśnienie tętnicze nie jest zwykle konieczne, pod warunkiem że pacjent przestrzega zaleceń dawkowania (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny związane było z oligurią i (lub) postępującą azotemią oraz, w rzadkich przypadkach, z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Ponieważ walsartan jest antagonistą receptora angiotensyny II, nie można wykluczyć, że stosowanie produktu Diovan może być związane z zaburzeniami czynności nerek.

Inne uwarunkowania zależne od czynności układu renina-angiotensyna

U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny związane było z oligurią i (lub) postępującą azotemią oraz, w rzadkich przypadkach, z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Ponieważ walsartan jest antagonistą receptora angiotensyny II, nie można wykluczyć, że stosowanie leku Diovan może być związane z zaburzeniami czynności nerek.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

Lit

Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE. Z powodu braku doświadczeń w zakresie jednoczesnego stosowania walsartanu i litu, nie zaleca się tego leczenia skojarzonego. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia litu w surowicy krwi.

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli kuchennej zawierające potas i inne substancje, które mogą zwiększać stężenie potasu

Jeśli zostanie stwierdzona konieczność zastosowania produktu leczniczego wpływającego na stężenie potasu w skojarzeniu z walsartanem, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

Wymagana ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy w dawce >3 g/dobę i nieselektywne NLPZ

W przypadku jednoczesnego podawania antagonistów receptora angiotensyny II z NLPZ może nastąpić osłabienie działania hipotensyjnego. Ponadto jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II i NLPZ może prowadzić do podwyższonego ryzyka pogorszenia się czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi. Z tego względu zaleca się kontrolę czynności nerek na początku leczenia, jak również zapewnienie odpowiedniego nawodnienia pacjenta.

Inne

W badaniach interakcji lekowych walsartanu nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji z walsartanem i żadną z następujących substancji: cymetydyna, warfaryna, furosemid, digoksyna, atenolol, indometacyna, hydrochlorotiazyd, amlodypina i glibenklamid.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie zaleca się stosowania leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) w trakcie pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie leków AIIRA jest przeciwwskazane w trakcie drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Potwierdzone dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po podaniu inhibitorów ACE w trakcie pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające, niemniej nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Brak jest danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka AIIRA, niemniej podobne ryzyko może istnieć dla tej klasy leków. Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest nieodzowne, u pacjentek planujących ciążę należy przejść na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Stwierdzono, że ekspozycja na AIIRA w drugim i trzecim trymestrze wywiera toksyczny wpływ na płody (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodki ludzkie (niewydolność nerek, hipotonia, hiperkaliemia) – patrz również punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”.

W razie ekspozycji na AIIRA począwszy od drugiego trymestru ciąży zaleca się kontrolne badania ultrasonograficzne czynności nerek i rozwoju czaszki.

Niemowlęta, których matki stosowały AIIRA, należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku hipotonii (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Laktacja

Z uwagi na brak informacji dotyczących stosowania walsartanu w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się produktu Diovan i preferuje alternatywne leki o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych. W trakcie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu należy wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy lub uczucia zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ogólna częstość występowania działań niepożądanych w grupie leczonej walsartanem była porównywalna z częstością występującą w grupie otrzymującej placebo i odpowiadała jego właściwościom farmakologicznym. Wydaje się, że częstość występowania działań niepożądanych nie była związana z dawką ani czasem trwania leczenia; nie wykazano również związku z płcią, wiekiem lub rasą pacjentów.

Działania niepożądane zgłaszane w trakcie badań klinicznych, po wprowadzeniu leku do obrotu i z badań laboratoryjnych są wymienione w tabeli poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według częstości ich występowania (najczęstsze działania wymieniono w pierwszej kolejności) zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), w tym pojedyncze przypadki. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Dla wszystkich działań niepożądanych stwierdzonych po wprowadzeniu leku do obrotu i w badaniach laboratoryjnych nie jest możliwe ustalenie częstości ich występowania, dlatego są wymienione z określeniem częstości jako „nieznana”.

- **Nadciśnienie tętnicze**

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu, neutropenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznana	Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Nieznana	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia naczyniowe	
Nieznana	Zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Bóle brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	

Nieznana	Obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Niewydolność i zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	Uczucie zmęczenia

Profil bezpieczeństwa obserwowany w kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów w stanie po zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca różni się od ogólnego profilu bezpieczeństwa stwierdzanego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Może być to związane z pierwotną chorobą pacjenta. Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów w stanie po zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca, są wymienione poniżej:

▪ **Stan po zawale mięśnia sercowego i (lub) niewydolność serca**

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznana	Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	Hiperkaliemia
Nieznana	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy, zawroty głowy związane z pozycją ciała
Niezbyt często	Omdlenie, bóle głowy
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyń	
Często	Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne
Nieznana	Zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Nudności, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy
Nieznana	Wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Niewydolność i zaburzenia czynności nerek
Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy
Nieznana	Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	osłabienie, uczucie zmęczenia

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie produktu Diovan może spowodować znaczne niedociśnienie tętnicze, co może doprowadzić do obniżonego poziomu świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu.

Leczenie

Postępowanie po przedawkowaniu zależy od czasu przyjęcia leku i rodzaju oraz ciężkości objawów; najistotniejsze jest ustabilizowanie krążenia.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach i skorygować objętość krwi krążącej.

Usunięcie walsartanu z krążenia za pomocą hemodializy jest mało prawdopodobne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora angiotensyny II (standard), kod ATC: C09CA03

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym, silnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT₁, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT₁ przez walsartan może stymulować odblokowany receptor AT₂, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do działania receptora AT₁. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do receptora AT₁ i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT₁ niż do receptora AT₂. Nie stwierdzono, aby walsartan wiązał się lub blokował inne receptory hormonów lub kanały jonowe, o których wiadomo, że są istotne w regulacji sercowo-naczyniowej.

Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (ACE, znanej również jako kininaza II), która przekształca Ang I w Ang II i powoduje rozpad bradykininy. Z uwagi na brak wpływu na ACE i brak nasilania działania bradykininy lub substancji P, prawdopodobieństwo wystąpienia kaszlu przy stosowaniu antagonistów receptora angiotensyny II jest niewielkie. W badaniach klinicznych, w których walsartan był porównywany z inhibitorem ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znamienne mniejsza ($P < 0,05$) u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów, którzy otrzymywali inhibitor ACE (odpowiednio 2,6% i 7,9%). W badaniu klinicznym pacjentów z suchym kaszlem w trakcie leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie 19,5% osób otrzymujących walsartan i 19,0% przyjmujących tiazydowe leki moczopędne skarżyło się na występowanie kaszlu w porównaniu z 68,5% pacjentów leczonych inhibitorami ACE ($P < 0,05$).

Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego

Badanie VALIANT (ang. *VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion*) było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzonym z udziałem 14 703 pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego oraz z objawami przedmiotowymi, objawami podmiotowymi lub potwierdzeniem radiologicznym zastoinowej niewydolności serca i (lub) potwierdzeniem lewokomorowej niewydolności skurczowej (objawiającej się frakcją wyrzutową serca $\leq 40\%$ w wentrykulografii radioizotopowej lub $\leq 35\%$ w echokardiografii lub angiografii kontrastowej). Pacjenci w czasie od 12 godzin do 10 dni po wystąpieniu objawów zawału mięśnia sercowego byli losowo przypisywani do jednej z trzech grup terapeutycznych: walsartanu, kaptoprylu lub walsartanu w skojarzeniu z kaptoprylem. Średni czas leczenia wynosił dwa lata. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Walsartan był równie skuteczny jak kaptopryl w zmniejszaniu umieralności z jakiegokolwiek przyczyny po zawale mięśnia sercowego. Procent zgonów z jakiegokolwiek przyczyny był podobny we wszystkich grupach (walsartan: 19,9%, kaptopryl: 19,5% i walsartan + kaptopryl: 19,3%). Stosowanie walsartanu w skojarzeniu z kaptoprylem nie przyniosło żadnych dodatkowych korzyści w porównaniu do podawania samego kaptoprylu. Nie stwierdzono żadnych różnic pomiędzy walsartanem a kaptoprylem w zakresie umieralności z jakiegokolwiek przyczyny w zależności od wieku, płci, rasy, leczenia podstawowego czy choroby podstawowej. Walsartan zwiększał również czas przeżycia i zmniejszał umieralność z powodu

zaburzeń układu sercowo-naczyniowego oraz skracał czas hospitalizacji z powodu niewydolności serca, powtórnego zawału mięśnia sercowego, przywróconej akcji serca po jej zatrzymaniu i udaru niezakończonych śmiercią (drugorzędowy złożony punkt końcowy).

Profil bezpieczeństwa walsartanu odpowiadał przebiegowi klinicznemu u pacjentów leczonych po przebytym zawale mięśnia sercowego. W zakresie czynności nerek zaobserwowano dwukrotne zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy u 4,2% pacjentów leczonych walsartanem, u 4,8% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone walsartanem i kaptoprylem oraz u 3,4% pacjentów leczonych kaptoprylem. Leczenie przerwano z powodu różnego typu zaburzeń czynności nerek u 1,1% pacjentów leczonych walsartanem, u 1,3% pacjentów leczonych walsartanem i kaptoprylem oraz u 0,8% pacjentów leczonych kaptoprylem. W ramach oceny pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego należy przeprowadzić ocenę czynności nerek.

Nie stwierdzono różnic w umieralności ze wszystkich przyczyn, umieralności z powodu zaburzeń układu sercowo-naczyniowego oraz chorobowości, gdy leki blokujące receptory β -adrenergiczne podawano w skojarzeniu z walsartanem i kaptoprylem, samym walsartanem lub samym kaptoprylem. Niezależnie od zastosowanego leku, umieralność była mniejsza w grupie pacjentów leczonych lekami blokującymi receptory β -adrenergiczne, co sugeruje, że znane korzyści ze stosowania leków blokujących receptory β -adrenergiczne w tej populacji zostały potwierdzone w tym badaniu.

Niewydolność serca

Badanie Val-HeFT było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem klinicznym porównującym walsartan z placebo pod względem chorobowości i umieralności u 5010 pacjentów z niewydolnością serca (62% klasa II, 36% klasa III i 2% klasa IV wg NYHA) otrzymujących standardowe leczenie, z frakcją wyrzutową lewej komory LVEF <40% i średnicą wewnętrzną lewej komory w czasie rozkurczu LVIDD >2,9 cm/m². Podstawowa terapia składała się z inhibitorów ACE (93%), leków moczopędnych (86%), digoksyny (67%) i leków blokujących receptory β -adrenergiczne (36%). Średni okres obserwacji chorych wyniósł prawie dwa lata. Średnia dobową dawką produktu Diovan w badaniu Val-HeFT wynosiła 254 mg. W badaniu wykorzystano dwa pierwszorzędowe punkty końcowe: umieralność z jakiegokolwiek przyczyny (czas przeżycia) oraz złożony punkt umieralności i chorobowości w niewydolności serca (czas do pierwszego incydentu chorobowego) zdefiniowany jako śmierć, nagła śmierć z reanimacją, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub podawanie dożylnych leków inotropowych lub rozszerzających naczynia przez co najmniej 4 godziny bez hospitalizacji.

Umieralność z jakiegokolwiek przyczyny była podobna ($p=NS$) w grupie leczonej walsartanem (19,7%) i otrzymującej placebo (19,4%). Podstawową korzyścią było zmniejszenie o 27,5% (95% przedział ufności: 17% do 37%) ryzyka w czasie do pierwszej hospitalizacji w związku z niewydolnością serca (odpowiednio 13,9% i 18,5%). Wyniki wskazujące wyższość placebo (złożony punkt końcowy umieralności i chorobowości wyniósł 21,9% w grupie otrzymującej placebo i 25,4% w grupie leczonej walsartanem) obserwowano u tych pacjentów, u których zastosowano leczenie skojarzone trzema lekami: inhibitorem ACE, lekiem blokującym receptory β -adrenergiczne i walsartanem.

Korzyści w zakresie chorobowości były największe w podgrupie pacjentów nieotrzymujących inhibitora ACE ($n=366$). W tej podgrupie pacjentów umieralność z jakiegokolwiek przyczyny była znacząco mniejsza o 33% przy leczeniu walsartanem w porównaniu z placebo (95% przedział ufności: -6% do 58%) (odpowiednio 17,3% dla walsartanu i 27,1% dla placebo), a złożone ryzyko umieralności i chorobowości było mniejsze o 44% (odpowiednio 24,9% dla walsartanu i 42,5% dla placebo).

Wśród pacjentów otrzymujących inhibitor ACE bez leku blokującego receptory β -adrenergiczne umieralność z jakiegokolwiek przyczyny była podobna ($p=NS$) w grupie leczonej walsartanem (21,8%) i grupie otrzymującej placebo (22,5%). Złożone ryzyko umieralności i chorobowości było znacząco mniejsze o 18,3% (95% przedział ufności: 8% do 28%) dla walsartanu w porównaniu z placebo (odpowiednio 31,0% i 36,3%).

W całej populacji, która wzięła udział w badaniu Val-HeFT, u pacjentów leczonych walsartanem stwierdzono znaczącą poprawę wg kryteriów NYHA, a także objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności serca, obejmujących duszność, zmęczenie, obrzęki i szmery oddechowe, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Jakość życia pacjentów leczonych walsartanem była lepsza, jak wykazała w punkcie końcowym zmiana w punktacji wg *Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life* w stosunku do stanu początkowego, w porównaniu z placebo. Frakcja wyrzutowa w punkcie końcowym u pacjentów leczonych walsartanem znacząco zwiększyła się, a średnica wewnętrzna lewej komory w czasie rozkurczu (LVIDD) znacząco zmalała w stosunku do stanu początkowego w porównaniu z placebo.

Nadciśnienie tętnicze

Podawanie produktu Diovan pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi bez wpływu na częstość tętna.

U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi jest osiągane w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od przyjęcia dawki. Podczas wielokrotnego podawania działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni, a maksymalny stopień osiąga w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia. Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazydem znacząco zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe preparatu.

Nagłe odstawienie preparatu Diovan nie było związane z występowaniem tzw. nadciśnienia z odbicia ani innymi klinicznymi zdarzeniami niepożądanymi.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią wykazano, że walsartan zmniejsza wydalanie albumin w moczu. W badaniu MARVAL (ang. *Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) oceniono zmniejszanie wydalania albumin w moczu (UAE) podczas leczenia walsartanem (80-160 mg/dobę) w porównaniu z amlodypiną (5-10 mg/dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średnia wieku: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58 µg/min; amlodypina: 55,4 µg/min), prawidłowym lub wysokim ciśnieniem krwi oraz z zachowaną czynnością nerek (stężenie kreatyniny we krwi <120 µmol/l). Po 24 tygodniach UAE zmniejszyło się ($p<0,001$) o 42% (-24,2 µg/min; 95% przedział ufności: -40,4 do -19,1) u pacjentów leczonych walsartanem i o około 3% (-1,7 µg/min; 95% przedział ufności: -5,6 do 14,9) u pacjentów leczonych amlodypiną pomimo podobnych wskaźników zmniejszenia ciśnienia krwi w obu grupach.

W badaniu DROP (ang. *Diovan Reduction of Proteinuria*) dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w zakresie zmniejszania UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie krwi = 150/88 mmHg) z cukrzycą typu 2, albuminurią (średnia = 102 µg/min; 20-700 µg/min) i zachowaną czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy = 80 µmol/l). Przeprowadzono randomizację pacjentów do jednej z 3 dawek walsartanu (160, 320 i 640 mg/dobę), a następnie prowadzono leczenie przez 30 tygodni. Celem badania było ustalenie optymalnej dawki walsartanu w zakresie zmniejszania UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach nastąpiło znaczne zmniejszenie procentowe UAE o 36% w stosunku do poziomu początkowego przy leczeniu walsartanem w dawce 160 mg (95% przedział ufności: 22% do 47%) i o 44% przy leczeniu walsartanem w dawce 320 mg (95% przedział ufności: 31% do 54%). Stwierdzono, że dawka 160-320 mg walsartanu powodowała klinicznie istotne zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2.

Stan po świeżo przeżytym zawałe mięśnia sercowego

Badanie VALIANT (ang. *VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion*) było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzonym z udziałem 14 703 pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego oraz z objawami przedmiotowymi, objawami podmiotowymi lub potwierdzeniem radiologicznym zastoinowej niewydolności serca i (lub) potwierdzeniem lewokomorowej niewydolności skurczowej (objawiającej się frakcją wyrzutową serca $\leq 40\%$ w wentrykulografii radioizotopowej lub $\leq 35\%$ w echokardiografii lub angiografii kontrastowej). Pacjenci w czasie od 12 godzin do 10 dni po wystąpieniu objawów zawału mięśnia sercowego byli losowo przypisywani do jednej z trzech grup terapeutycznych: walsartanu, kaptoprylu lub walsartanu w skojarzeniu z kaptoprylem. Średni czas leczenia wynosił dwa lata. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Walsartan był równie skuteczny jak kaptopryl w zmniejszaniu umieralności z jakiegokolwiek przyczyny po zawałe mięśnia sercowego. Procent zgonów z jakiegokolwiek przyczyny był podobny we wszystkich grupach (walsartan: 19,9%, kaptopryl: 19,5% i walsartan + kaptopryl: 19,3%). Dodanie walsartanu do kaptoprylu nie przyniosło żadnych dodatkowych korzyści w porównaniu do podawania samego kaptoprylu. Nie stwierdzono żadnych różnic pomiędzy walsartanem a kaptoprylem w zakresie umieralności z jakiegokolwiek przyczyny w zależności od wieku, płci, rasy, leczenia podstawowego czy choroby podstawowej. Walsartan zwiększał również czas przeżycia i zmniejszał umieralność z powodu zaburzeń układu sercowo-naczyniowego oraz skracał czas hospitalizacji z powodu niewydolności serca, powtórnego zawału mięśnia sercowego, przywróconej akcji serca po jej zatrzymaniu i udaru niezakończonych śmiercią (drugorzędowy złożony punkt końcowy).

Profil bezpieczeństwa walsartanu odpowiadał przebiegowi klinicznemu u pacjentów leczonych po przeżytym zawałe mięśnia sercowego. W zakresie czynności nerek zaobserwowano dwukrotne zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy u 4,2% pacjentów leczonych walsartanem, u 4,8% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone walsartanem i kaptoprylem oraz u 3,4% pacjentów leczonych kaptoprylem. Leczenie

przerwano z powodu różnego typu zaburzeń czynności nerek u 1,1% pacjentów leczonych walsartanem, u 1,3% pacjentów leczonych walsartanem i kaptoprylem oraz u 0,8% pacjentów leczonych kaptoprylem. W ramach oceny pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego należy przeprowadzić ocenę czynności nerek.

Nie stwierdzono różnic w umieralności ze wszystkich przyczyn, umieralności z powodu zaburzeń układu sercowo-naczyniowego oraz chorobowości, gdy leki blokujące receptory β -adrenergiczne podawano w skojarzeniu z walsartanem i kaptoprylem, samym walsartanem lub samym kaptoprylem. Niezależnie od zastosowanego leku, umieralność była mniejsza w grupie pacjentów leczonych lekami blokującymi receptory β -adrenergiczne, co sugeruje, że znane korzyści ze stosowania leków blokujących receptory β -adrenergiczne w tej populacji zostały potwierdzone w tym badaniu.

Niewydolność serca

Badanie Val-HeFT było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem klinicznym porównującym walsartan z placebo pod względem chorobowości i umieralności u 5010 pacjentów z niewydolnością serca (62% klasa II, 36% klasa III i 2% klasa IV wg NYHA) otrzymujących standardowe leczenie, z frakcją wyrzutową lewej komory LVEF <40% i średnicą wewnętrzną lewej komory w czasie rozkurczu LVIDD >2,9 cm/m². Podstawowa terapia składała się z inhibitorów ACE (93%), leków moczopędnych (86%), digoksyny (67%) i leków blokujących receptory β -adrenergiczne (36%). Średni okres obserwacji chorych wyniósł prawie dwa lata. Średnia dobową dawkę preparatu Diovan w badaniu Val-HeFT wynosiła 254 mg. W badaniu wykorzystano dwa pierwszorzędowe punkty końcowe: umieralność z jakiegokolwiek przyczyny (czas przeżycia) oraz złożony punkt umieralności i chorobowości w niewydolności serca (czas do pierwszego incydentu chorobowego) zdefiniowany jako śmierć, nagła śmierć z reanimacją, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub podawanie dożylnych leków inotropowych lub rozszerzających naczynia przez co najmniej 4 godziny bez hospitalizacji.

Umieralność z jakiegokolwiek przyczyny była podobna ($p=NS$) w grupie leczonej walsartanem (19,7%) i otrzymującej placebo (19,4%). Podstawową korzyścią było zmniejszenie o 27,5% (95% przedział ufności: 17% do 37%) ryzyka w czasie do pierwszej hospitalizacji w związku z niewydolnością serca (odpowiednio 13,9% i 18,5%). Wyniki wskazujące wyższość placebo (złożony punkt końcowy umieralności i chorobowości wyniósł 21,9% w grupie otrzymującej placebo i 25,4% w grupie leczonej walsartanem) obserwowano u tych pacjentów, u których zastosowano leczenie skojarzone trzema lekami: inhibitorem ACE, lekiem blokującym receptory β -adrenergiczne i walsartanem.

Korzyści w zakresie chorobowości były największe w podgrupie pacjentów nieotrzymujących inhibitora ACE ($n=366$). W tej podgrupie pacjentów umieralność z jakiegokolwiek przyczyny była znacząco mniejsza o 33% przy leczeniu walsartanem w porównaniu z placebo (95% przedział ufności: -6% do 58%) (odpowiednio 17,3% dla walsartanu i 27,1% dla placebo), a złożone ryzyko umieralności i chorobowości było mniejsze o 44% (odpowiednio 24,9% dla walsartanu i 42,5% dla placebo).

Wśród pacjentów otrzymujących inhibitor ACE bez leku blokującego receptory β -adrenergiczne umieralność z jakiegokolwiek przyczyny była podobna ($p=NS$) w grupie leczonej walsartanem (21,8%) i grupie otrzymującej placebo (22,5%). Złożone ryzyko umieralności i chorobowości był znacząco mniejsze o 18,3% (95% przedział ufności: 8% do 28%) dla walsartanu w porównaniu z placebo (odpowiednio 31,0% i 36,3%). W całej populacji, która wzięła udział w badaniu Val-HeFT, u pacjentów leczonych walsartanem stwierdzono znaczącą poprawę wg kryteriów NYHA, a także objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności serca, obejmujących duszność, zmęczenie, obrzęki i szmery oddechowe, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Jakość życia pacjentów leczonych walsartanem była lepsza, jak wykazała w punkcie końcowym zmiana w punktacji wg *Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life* w stosunku do stanu początkowego, w porównaniu z placebo. Frakcja wyrzutowa w punkcie końcowym u pacjentów leczonych walsartanem znacząco zwiększyła się, a średnica wewnętrzna lewej komory w czasie rozkurczu (LVIDD) znacząco zmalała w stosunku do stanu początkowego w porównaniu z placebo.

Nadciśnienie tętnicze

Podawanie produktu Diovan pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi bez wpływu na częstość tętna.

U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi jest osiągane w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od przyjęcia dawki. Podczas wielokrotnego podawania działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni, a maksymalny stopień osiąga w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się w czasie

długotrwałego leczenia. Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazydem znacząco zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe preparatu.

Nagłe odstawienie produktu Diovan nie było związane z występowaniem tzw. nadciśnienia z odbicia ani innymi klinicznymi zdarzeniami niepożądanymi.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią wykazano, że walsartan zmniejsza wydalanie albumin w moczu. W badaniu MARVAL (ang. *Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) oceniono zmniejszanie wydalania albumin w moczu (UAE) podczas leczenia walsartanem (80-160 mg/dobę) w porównaniu z amlodypiną (5-10 mg/dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średnia wieku: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58 µg/min; amlodypina: 55,4 µg/min), prawidłowym lub wysokim ciśnieniem krwi oraz z zachowaną czynnością nerek (stężenie kreatyniny we krwi <120 µmol/l). Po 24 tygodniach UAE zmniejszyło się ($p < 0,001$) o 42% (-24,2 µg/min; 95% przedział ufności: -40,4 do -19,1) u pacjentów leczonych walsartanem i o około 3% (-1,7 µg/min; 95% przedział ufności: -5,6 do 14,9) u pacjentów leczonych amlodypiną pomimo podobnych wskaźników zmniejszenia ciśnienia krwi w obu grupach.

W badaniu DROP (ang. *Diovan Reduction of Proteinuria*) dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w zakresie zmniejszania UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie krwi = 150/88 mmHg) z cukrzycą typu 2, albuminurią (średnia = 102 µg/min; 20-700 µg/min) i zachowaną czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy = 80 µmol/l). Przeprowadzono randomizację pacjentów do jednej z 3 dawek walsartanu (160, 320 i 640 mg/dobę), a następnie prowadzono leczenie przez 30 tygodni. Celem badania było ustalenie optymalnej dawki walsartanu w zakresie zmniejszania UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach nastąpiło znaczne zmniejszenie procentowe UAE o 36% w stosunku do poziomu początkowego przy leczeniu walsartanem w dawce 160 mg (95% przedział ufności: 22% do 47%) i o 44% przy leczeniu walsartanem w dawce 320 mg (95% przedział ufności: 31% do 54%). Stwierdzono, że dawka 160-320 mg walsartanu powodowała klinicznie istotne zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenie walsartanu w osoczu występuje po 2-4 godzinach. Średnia bezwzględna biodostępność leku wynosi 23%. W przypadku podania walsartanu z pokarmem pole pod krzywą (AUC) dla walsartanu jest zmniejszone o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) o około 50%, chociaż od około 8. godziny po podaniu dawki stężenia walsartanu w osoczu są podobne w grupie przyjmującej lek z posiłkiem i w grupie przyjmującej lek na czczo. Wraz ze zmniejszeniem AUC nie następuje jednak klinicznie znaczne osłabienie działania terapeutycznego, dlatego walsartan można podawać z posiłkiem lub bez posiłku.

Dystrybucja:

Objętość dystrybucji walsartanu w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje na brak rozległej dystrybucji walsartanu w tkankach. Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminami.

Biotransformacja:

Walsartan nie ulega biotransformacji w większym stopniu, ponieważ jedynie około 20% dawki jest wykrywane w postaci metabolitów. Hydroksymetabolit został wykryty w osoczu w małych stężeniach (poniżej 10% pola pod krzywą (AUC) dla walsartanu). Metabolit ten jest farmakologicznie nieczynny.

Wydalenie:

Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ($t_{1/2\alpha} < 1$ h i $t_{1/2\beta}$ około 9 h). Walsartan jest wydalany przede wszystkim z żółcią w kale (około 83% dawki) i przez nerki w moczu (około 13% dawki), głównie w postaci niezmienionej. Po podaniu dożylnym klirens walsartanu z osocza wynosi około 2 l/h, a klirens nerkowy około 0,62 l/h (około 30% całkowitego klirensu). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

U pacjentów z niewydolnością serca:

Przeciętny czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia oraz okres półtrwania w fazie eliminacji walsartanu u pacjentów z niewydolnością serca i zdrowych ochotników są podobne. Wartości AUC i C_{max} walsartanu są niemalże proporcjonalne do zwiększanej dawki w klinicznym zakresie dawkowania (40 mg do 160 mg

walsartanu dwa razy na dobę). Średni współczynnik kumulacji wynosi około 1,7. Klirens walsartanu po podaniu doustnym wynosi około 4,5 l/h. Wiek nie wpływa na obserwowany klirens u pacjentów z niewydolnością serca.

U pacjentów z niewydolnością serca:

Przeciętny czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia oraz okres półtrwania w fazie eliminacji walsartanu u pacjentów z niewydolnością serca i zdrowych ochotników są podobne. Wartości AUC i C_{max} walsartanu są niemalże proporcjonalne do zwiększanej dawki w klinicznym zakresie dawkowania (40 mg do 160 mg walsartanu dwa razy na dobę). Średni współczynnik kumulacji wynosi około 1,7. Klirens walsartanu po podaniu doustnym wynosi około 4,5 l/h. Wiek nie wpływa na obserwowany klirens u pacjentów z niewydolnością serca.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U niektórych pacjentów w wieku podeszłym obserwowano nieco zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednakże nie wykazano, aby miało to jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

Zaburzenia czynności nerek

Zgodnie z oczekiwaniami w stosunku do substancji, której klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osoczkowego, nie zaobserwowano korelacji między czynnością nerek i ogólnoustrojową ekspozycją na walsartan. Nie ma zatem konieczności modyfikacji dawkowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >10 ml/min). Obecnie brak jest doświadczeń dotyczących bezpiecznego stosowania leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny <10 ml/min i pacjentów dializowanych, dlatego walsartan należy stosować ostrożnie w tych grupach pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4). Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, dlatego jego usunięcie z krążenia za pomocą dializy jest mało prawdopodobne.

Zaburzenia czynności wątroby

Okolo 70% wchłanianej dawki jest wydalone z żółcią, zasadniczo w niezmienionej postaci. Walsartan nie ulega istotniejszej biotransformacji. U pacjentów z niewydolnością wątroby w stopniu łagodnym do umiarkowanego zaobserwowano podwojenie ekspozycji (AUC) w porównaniu ze zdrowymi osobami. Jednakże nie zaobserwowano korelacji między stężeniem walsartanu w osoczu krwi a stopniem zaburzenia czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań preparatu Diovan wśród pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, farmakologii, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. U szczurów toksyczne dawki u matki (600 mg/kg mc./dobę) w trakcie ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do mniejszego wskaźnika przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (oddzielnie małżowiny usznej i otwór w kanale słuchowym) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m^2 pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa duże dawki walsartanu (od 200 do 600 mg/kg mc.) powodowały u szczurów zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznacznie zwiększone stężenie mocznika w osoczu, rozrost kanalików nerkowych i bazofilię u samców). Takie dawki u szczurów (200 do 600 mg/kg mc./dobę) są około 6-krotnie i 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m^2 pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

U małp szerokonosych przy stosowaniu podobnych dawek zmiany były zbliżone, choć cięższe, szczególnie ze strony nerek, gdzie zmiany rozwinęły się w nefropatię, obejmującą również zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny.

W obu gatunkach zaobserwowano również przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Stwierdzono, że wszystkie zmiany zostały spowodowane farmakologicznym działaniem walsartanu, który powoduje długo utrzymujące się niedociśnienie tętnicze, szczególnie u małych szerokonosych. W przypadku stosowania walsartanu u ludzi w dawkach terapeutycznych wydaje się, że przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nie ma odniesienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym.]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym.]

6.3 Okres ważności

[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym.]

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym.]

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym.]

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym.]

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym.]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym.]

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diovan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 40 mg tabletki powlekane
Valsartanum

Diovan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 40 mg kapsułki twarde
Valsartanum

Diovan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 80 mg tabletki powlekane
Valsartanum

Diovan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 80 mg kapsułki twarde
Valsartanum

Diovan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 160 mg tabletki powlekane
Valsartanum

Diovan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 160 mg kapsułki twarde
Valsartanum

Diovan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 320 mg tabletki powlekane
Valsartanum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna tabletka powlekana zawiera 40 mg walsartanu.

Jedna kapsułka zawiera 40 mg walsartanu.

Jedna tabletka powlekana zawiera 80 mg walsartanu.

Jedna kapsułka zawiera 80 mg walsartanu.

Jedna tabletka powlekana zawiera 160 mg walsartanu.

Jedna kapsułka zawiera 160 mg walsartanu.

Jedna tabletka powlekana zawiera 320 mg walsartanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.]

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.]

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.]

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.]

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diovan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 40 mg tabletki powlekane

Valsartanum

Diovan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 40 mg kapsułki twarde

Valsartanum

Diovan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 80 mg tabletki powlekane

Valsartanum

Diovan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 80 mg kapsułki twarde

Valsartanum

Diovan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 160 mg tabletki powlekane

Valsartanum

Diovan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 160 mg kapsułki twarde

Valsartanum

Diovan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 320 mg tabletki powlekane

Valsartanum

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym.]

ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Diovan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 40 mg tabletki powlekane

Diovan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 40 mg kapsułki twarde

Diovan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 80 mg tabletki powlekane

Diovan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 80 mg kapsułki twarde

Diovan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 160 mg tabletki powlekane

Diovan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 160 mg kapsułki twarde

Diovan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 320 mg tabletki powlekane

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]

Valsartanum

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Diovan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Diovan
3. Jak stosować lek Diovan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Diovan
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK DIOVAN I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Diovan należy do klasy leków tzw. antagonistów receptory angiotensyny II, które pomagają kontrolować wysokie ciśnienie krwi. Angiotensyna II jest substancją powstającą w organizmie człowieka, która powoduje skurcz naczyń krwionośnych, tym samym podwyższając ciśnienie krwi. Lek Diovan działa poprzez blokowanie aktywności angiotensyny II. W efekcie naczynia krwionośne rozszerzają się i ciśnienie krwi zmniejsza się.

Diovan 40 mg tabletki powlekane **można stosować w leczeniu dwóch różnych schorzeń:**

- **w leczeniu osób po niedawno przeżytym ataku serca** (zawale mięśnia sercowego). „Niedawny” oznacza okres od 12 godzin do 10 dni;
- **w leczeniu objawowej niewydolności serca.** Diovan stosuje się, jeśli nie można zastosować leków z grupy tzw. inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (leki stosowane w leczeniu niewydolności serca) lub jako dodatkowe leczenie obok inhibitorów ACE, jeśli nie można zastosować leków blokujących receptory β -adrenergiczne (inny rodzaj leków stosowanych w leczeniu niewydolności serca).

Objawy niewydolności serca obejmują duszność i obrzęki stóp i nóg z powodu nagromadzenia się płynów. Są one spowodowane tym, że mięsień sercowy nie jest w stanie pompować krwi z dostateczną siłą, aby dostarczyć wymaganą ilość krwi w całym ciele.

Diovan 40 mg kapsułki twarde **można stosować w leczeniu dwóch różnych chorób:**

- **w leczeniu osób po niedawno przeżytym ataku serca** (zawale mięśnia sercowego). „Niedawny” oznacza okres od 12 godzin do 10 dni;
- **w leczeniu objawowej niewydolności serca.** Diovan stosuje się, jeśli nie można zastosować leków z grupy tzw. inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (leki stosowane w leczeniu niewydolności

serca) lub jako dodatkowe leczenie obok inhibitorów ACE, jeśli nie można zastosować leków blokujących receptory β -adrenergiczne (inny rodzaj leków stosowanych w leczeniu niewydolności serca).

Objawy niewydolności serca obejmują duszność oraz obrzęki stóp i nóg z powodu nagromadzenia się płynów. Są one spowodowane tym, że mięsień sercowy nie jest w stanie pompować krwi z dostateczną siłą, aby dostarczyć wymaganą ilość krwi w całym ciele.

Diovan 80 mg tabletki powlekane **można stosować w leczeniu trzech różnych chorób:**

- **w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi.** Wysokie ciśnienie krwi zwiększa obciążenie serca i tętnic. Nieleczone może prowadzić do uszkodzenia naczyń krwionośnych w mózgu, sercu i nerkach, co może skutkować udarem, niewydolnością serca lub niewydolnością nerek. Wysokie ciśnienie krwi powoduje zwiększenie ryzyka ataków serca. Obniżenie ciśnienia krwi do prawidłowego poziomu pozwala ograniczyć ryzyko wystąpienia tych zaburzeń.
 - **w leczeniu osób po niedawno przeżytym ataku serca** (zawale mięśnia sercowego). „Niedawny” oznacza okres od 12 godzin do 10 dni;
 - **w leczeniu objawowej niewydolności serca.** Diovan stosuje się, jeśli nie można zastosować leków z grupy tzw. inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (leki stosowane w leczeniu niewydolności serca) lub jako dodatkowe leczenie obok inhibitorów ACE, jeśli nie można zastosować leków blokujących receptory β -adrenergiczne (inny rodzaj leków stosowanych w leczeniu niewydolności serca).
- Objawy niewydolności serca obejmują duszność oraz obrzęki stóp i nóg z powodu nagromadzenia się płynów. Są one spowodowane tym, że mięsień sercowy nie jest w stanie pompować krwi z dostateczną siłą, aby dostarczyć wymaganą ilość krwi w całym ciele.

Diovan 80 mg kapsułki twarde **można stosować w leczeniu trzech różnych chorób:**

- **w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi.** Wysokie ciśnienie krwi zwiększa obciążenie serca i tętnic. Nieleczone może prowadzić do uszkodzenia naczyń krwionośnych w mózgu, sercu i nerkach, co może skutkować udarem, niewydolnością serca lub niewydolnością nerek. Wysokie ciśnienie krwi powoduje zwiększenie ryzyka ataków serca. Obniżenie ciśnienia krwi do prawidłowego poziomu pozwala ograniczyć ryzyko wystąpienia tych zaburzeń.
 - **w leczeniu osób po niedawno przeżytym ataku serca** (zawale mięśnia sercowego). „Niedawny” oznacza okres od 12 godzin do 10 dni;
 - **w leczeniu objawowej niewydolności serca.** Diovan stosuje się, jeśli nie można zastosować leków z grupy tzw. inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (leki stosowane w leczeniu niewydolności serca) lub jako dodatkowe leczenie obok inhibitorów ACE, jeśli nie można zastosować leków blokujących receptory β -adrenergiczne (inny rodzaj leków stosowanych w leczeniu niewydolności serca).
- Objawy niewydolności serca obejmują duszność oraz obrzęki stóp i nóg z powodu nagromadzenia się płynów. Są one spowodowane tym, że mięsień sercowy nie jest w stanie pompować krwi z dostateczną siłą, aby dostarczyć wymaganą ilość krwi w całym ciele.

Diovan 160 mg tabletki powlekane **można stosować w leczeniu trzech różnych chorób:**

- **w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi.** Wysokie ciśnienie krwi zwiększa obciążenie serca i tętnic. Nieleczone może prowadzić do uszkodzenia naczyń krwionośnych w mózgu, sercu i nerkach, co może skutkować udarem, niewydolnością serca lub niewydolnością nerek. Wysokie ciśnienie krwi powoduje zwiększenie ryzyka ataków serca. Obniżenie ciśnienia krwi do prawidłowego poziomu pozwala ograniczyć ryzyko wystąpienia tych zaburzeń.
 - **w leczeniu osób po niedawno przeżytym ataku serca** (zawale mięśnia sercowego). „Niedawny” oznacza okres od 12 godzin do 10 dni;
 - **w leczeniu objawowej niewydolności serca.** Diovan stosuje się, jeśli nie można zastosować leków z grupy tzw. inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (leki stosowane w leczeniu niewydolności serca) lub jako dodatkowe leczenie obok inhibitorów ACE, jeśli nie można zastosować leków blokujących receptory β -adrenergiczne (inny rodzaj leków stosowanych w leczeniu niewydolności serca).
- Objawy niewydolności serca obejmują duszność oraz obrzęki stóp i nóg z powodu nagromadzenia się

płynów. Są one spowodowane tym, że mięsień sercowy nie jest w stanie pompować krwi z dostateczną siłą, aby dostarczyć wymaganą ilość krwi w całym ciele.

Diovan 160 mg kapsułki twarde **można stosować w leczeniu trzech różnych chorób:**

- **w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi.** Wysokie ciśnienie krwi zwiększa obciążenie serca i tętnic. Nielezione może prowadzić do uszkodzenia naczyń krwionośnych w mózgu, sercu i nerkach, co może skutkować udarem, niewydolnością serca lub niewydolnością nerek. Wysokie ciśnienie krwi powoduje zwiększenie ryzyka ataków serca. Obniżenie ciśnienia krwi do prawidłowego poziomu pozwala ograniczyć ryzyko wystąpienia tych zaburzeń.
- **w leczeniu osób po niedawno przeżytym ataku serca** (zawale mięśnia sercowego). „Niedawny” oznacza okres od 12 godzin do 10 dni;
- **w leczeniu objawowej niewydolności serca.** Diovan stosuje się, jeśli nie można zastosować leków z grupy tzw. inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (leki stosowane w leczeniu niewydolności serca) lub jako dodatkowe leczenie obok inhibitorów ACE, jeśli nie można zastosować leków blokujących receptory β -adrenergiczne (inny rodzaj leków stosowanych w leczeniu niewydolności serca).
Objawy niewydolności serca obejmują duszność oraz obrzęki stóp i nóg z powodu nagromadzenia się płynów. Są one spowodowane tym, że mięsień sercowy nie jest w stanie pompować krwi z dostateczną siłą, aby dostarczyć wymaganą ilość krwi w całym ciele.

Diovan 320 mg tabletki powlekane **można stosować:**

- **w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi.** Wysokie ciśnienie krwi zwiększa obciążenie serca i tętnic. Nielezione może prowadzić do uszkodzenia naczyń krwionośnych w mózgu, sercu i nerkach, co może skutkować udarem, niewydolnością serca lub niewydolnością nerek. Wysokie ciśnienie krwi powoduje zwiększenie ryzyka ataków serca. Obniżenie ciśnienia krwi do prawidłowego poziomu pozwala ograniczyć ryzyko wystąpienia tych zaburzeń.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU DIOVAN

Kiedy nie stosować leku Diovan:

- jeśli u pacjenta stwierdzono **uczulenie** (nadwrażliwość) na walsartan lub na którykolwiek z pozostałych składników leku Diovan;
- jeśli u pacjenta obecna jest **ciężka postać choroby wątroby**;
- jeśli pacjentka jest **w co najmniej 3. miesiącu ciąży** (lepiej jest również unikać stosowania leku Diovan we wczesnym okresie ciąży – zob. część dotyczącą ciąży”).

Jeśli którykolwiek z wyżej wymienionych warunków jest spełniony, nie należy stosować leku Diovan.

Zachować szczególną ostrożność, stosując lek Diovan:

- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby;
- jeśli stwierdzono ciężką postać choroby nerek lub jeśli pacjent jest dializowany;
- jeśli obecne jest zwężenie tętnicy nerkowej;
- jeśli niedawno pacjent przeszedł przeszczep nerki (otrzymał nową nerkę);
- jeśli pacjent jest leczony po ataku serca lub z powodu niewydolności serca, lekarz może skontrolować czynność nerek;
- jeśli obecna jest ciężka postać choroby serca inna niż niewydolność serca lub atak serca;
- jeśli pacjent stosuje leki, które zwiększają ilość potasu we krwi. Obejmuje to suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas, leki oszczędzające potas i heparynę. Konieczna może być kontrola ilości potasu we krwi w regularnych odstępach czasu;
- jeśli pacjent choruje na aldosteronizm; jest to choroba, w której nadnercza wytwarzają zbyt duże ilości hormonu o nazwie aldosteron. Jeśli ta choroba jest obecna u pacjenta, stosowanie leku Diovan nie jest zalecane;
- jeśli u pacjenta nastąpiła znaczna utrata płynów (odwodnienie) w wyniku biegunki, wymiotów lub stosowania dużych dawek leków moczopędnych (diuretyków);

- nie zaleca się stosowania leku Diovan u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat);
- należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka uważa, że jest w ciąży (lub może zajść w ciążę). Lek Diovan nie jest zalecany we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować u pacjentki po 3. miesiącu w ciąży, ponieważ może on poważnie zaszkodzić dziecku, jeśli zostanie zastosowany na tym etapie (patrz część „Ciąża”).

Jeśli którykolwiek z wyżej wymienionych warunków jest spełniony, należy poinformować o tym lekarza przed zastosowaniem leku Diovan.

Stosowanie z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku Diovan z pewnymi innymi lekami może mieć wpływ na leczenie. Konieczna może być zmiana dawki, zastosowanie innych środków ostrożności lub w pewnych przypadkach odstawienie jednego z leków. Dotyczy to zarówno leków dostępnych na receptę, jak i bez recepty, w szczególności:

- **innych leków obniżających ciśnienie krwi, szczególnie leków moczopędnych** (diuretyków),
- **leków, które zwiększają ilość potasu** we krwi; obejmuje to suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas, leki oszczędzające potas i heparinę;
- **pewnych typów leków przeciwbólowych** tzw. niesteroidowych leków przeciwzapalnych (**NLPZ**);
- **litu** (lek stosowany w leczeniu pewnych typów chorób psychicznych).

Ponadto:

- w przypadku **leczenia po ataku serca** skojarzenie z **inhibitorami ACE** (leki stosowane w leczeniu ataku serca) nie jest zalecane;
- w przypadku **leczenia niewydolności serca** stosowanie leku Diovan jednocześnie z **inhibitorami ACE i lekami blokującymi receptory β -adrenergiczne** (leki stosowane w leczeniu niewydolności serca) nie jest zalecane.

Ponadto:

- w przypadku **leczenia po ataku serca** skojarzenie z **inhibitorami ACE** (leki stosowane w leczeniu ataku serca) nie jest zalecane;
- w przypadku **leczenia niewydolności serca** stosowanie leku Diovan jednocześnie z **inhibitorami ACE i lekami blokującymi receptory β -adrenergiczne** (leki stosowane w leczeniu niewydolności serca) nie jest zalecane.

Stosowanie leku Diovan z jedzeniem i piciem

Lek Diovan można stosować z posiłkiem lub bez posiłku.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

- **Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka uważa, że jest w ciąży (lub może zajść w ciążę).** Lekarz zwykle poradzi, aby przerwać stosowanie leku Diovan przed zajściem w ciążę lub gdy tylko zostanie stwierdzone, że pacjentka jest w ciąży, i doradzi stosowanie innego leku zamiast leku Diovan. Lek Diovan nie jest zalecany we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować u pacjentek po 3. miesiącu w ciąży, ponieważ może on poważnie zaszkodzić dziecku, jeśli zostanie zastosowany po trzecim miesiącu ciąży.
- **Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka karmi piersią lub zamierza rozpocząć karmienie piersią.** Lek Diovan nie jest zalecany u matek karmiących piersią; lekarz może w takim przypadku wybrać inną metodę leczenia dla pacjentki, która zamierza karmić piersią, szczególnie noworodka lub wcześniaka.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdu, używania narzędzi lub obsługi maszyn bądź wykonywania innych czynności wymagających koncentracji każdy pacjent powinien ustalić, jak lek Diovan na niego wpływa. Podobnie jak wiele innych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi, Diovan może w rzadkich przypadkach powodować zawroty głowy i wpływać do zdolność koncentracji.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Diovan

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.]

3. JAK STOSOWAĆ LEK DIOVAN

Lek Diovan należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, aby uzyskać najlepsze rezultaty i ograniczyć ryzyko działań niepożądanych. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Osoby z wysokim ciśnieniem krwi często nie dostrzegają żadnych oznak tego problemu. Wiele z nich czuje się dość dobrze. Z tego względu tym ważniejsze jest zgłaszanie się na wizyty u lekarza, nawet przy dobrym samopoczuciu.

Stan po świeżo przeżytym ataku serca: Leczenie na ogół rozpoczyna się już po 12 godzinach po ataku serca, zwykle w małej dawce 20 mg dwa razy na dobę. Pacjent otrzymuje dawkę 20 mg, uzyskiwaną poprzez podzielenie tabletki 40 mg. Lekarz będzie stopniowo zwiększał tę dawkę w okresie kilku tygodni do maksymalnej dawki 160 mg dwa razy na dobę. Ostateczna dawka zależy od tolerancji leku przez danego pacjenta.

Lek Diovan można podawać łącznie z innymi lekami stosowanymi w leczeniu ataku serca, a lekarz zdecyduje, jakie leczenie jest odpowiednie w konkretnym przypadku.

Niewydolność serca: Leczenie rozpoczyna się na ogół od dawki 40 mg dwa razy na dobę. Lekarz będzie stopniowo zwiększał dawkę w okresie kilku tygodni do maksymalnej dawki 160 mg dwa razy na dobę. Ostateczna dawka zależy od tolerancji leku przez danego pacjenta.

Lek Diovan można podawać razem z innymi lekami stosowanymi w leczeniu niewydolności serca, a lekarz zdecyduje, jakie leczenie jest odpowiednie w konkretnym przypadku.

Wysokie ciśnienie krwi: Zwykle dawka wynosi 80 mg na dobę. W niektórych przypadkach lekarz może przepisać większe dawki (np. 160 mg lub 320 mg). Może również zastosować lek Diovan razem z dodatkowym lekiem (np. lekiem moczopędnym).

Stan po świeżo przeżytym ataku serca: Leczenie na ogół rozpoczyna się już po 12 godzinach po ataku serca, zwykle w małej dawce 20 mg dwa razy na dobę. Pacjent otrzymuje dawkę 20 mg, uzyskiwaną poprzez podzielenie tabletki 40 mg. Lekarz będzie stopniowo zwiększał tę dawkę w okresie kilku tygodni do maksymalnej dawki 160 mg dwa razy na dobę. Ostateczna dawka zależy od tolerancji leku przez danego pacjenta.

Lek Diovan można podawać razem z innymi lekami stosowanymi w leczeniu ataku serca, a lekarz zdecyduje, jakie leczenie jest odpowiednie w konkretnym przypadku.

Niewydolność serca: Leczenie rozpoczyna się na ogół od dawki 40 mg dwa razy na dobę. Lekarz będzie stopniowo zwiększał dawkę w okresie kilku tygodni do maksymalnej dawki 160 mg dwa razy na dobę. Ostateczna dawka zależy od tolerancji leku przez danego pacjenta.

Lek Diovan można podawać łącznie z innymi lekami stosowanymi w leczeniu niewydolności serca, a lekarz zdecyduje, jakie leczenie jest odpowiednie w konkretnym przypadku.

Wysokie ciśnienie krwi: Zwykle dawka wynosi 80 mg na dobę. W niektórych przypadkach lekarz może przepisać większe dawki (np. 160 mg lub 320 mg). Może również zastosować lek Diovan razem z dodatkowym lekiem (np. lekiem moczopędnym).

Lek Diovan można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Lek Diovan należy połykać, popijając szklanką wody.

Lek Diovan należy zażywać każdego dnia w przybliżeniu o tej samej porze.

Zażycie większej niż zalecana dawki leku Diovan

W przypadku wystąpienia silnych zawrotów głowy i (lub) omdlenia należy się położyć i bezzwłocznie skontaktować z lekarzem. W razie przypadkowego zażycia zbyt dużej liczby tabletek należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub szpitalem.

Pominięcie zastosowania leku Diovan

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W przypadku pominięcia dawki należy ją przyjąć, gdy tylko się pacjentowi o tym przypomni. Jeśli jest już jednak pora na kolejną dawkę, pacjent powinien pominąć dawkę, o której zapomniał.

Przerwanie stosowania leku Diovan

Zaprzestanie leczenia lekiem Diovan może spowodować pogorszenie się choroby. Nie należy przerywać stosowania leku, chyba że tak zaleci lekarz.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Diovan może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą wystąpić z określoną częstością, zdefiniowaną w następujący sposób:

- bardzo często: występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów,
- często: występują u 1 do 10 pacjentów na 100;
- niezbyt często: występują u 1 do 10 pacjentów na 1000;
- rzadko: występują u 1 do 10 pacjentów na 10 000;
- bardzo rzadko: występują u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów;
- nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Niektóre objawy wymagające natychmiastowej pomocy lekarskiej:

Mogą wystąpić objawy obrzęku naczynioruchowego, takie jak:

- obrzęk twarzy, języka lub gardła,
- trudności z przełykaniem,
- pokrzywka i trudności z oddychaniem.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Inne działania niepożądane:**Często:**

- zawroty głowy, zawroty głowy związane z pozycją ciała.
- niskie ciśnienie krwi z objawami, takimi jak zawroty głowy,
- zaburzenia czynności nerek (objawy zaburzeń czynności nerek).

Niezbyt często:

- reakcja alergiczna z objawami, takimi jak: wysypka, świąd, zawroty głowy, obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, trudności z oddychaniem lub przełykaniem, zawroty głowy (objawy obrzęku naczynioruchowego),
- nagła utrata przytomności,
- uczucie wirowania,
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (objawy ostrej niewydolności nerek),
- skurcze mięśni, zaburzenia rytmu serca (objawy hiperkaliemii),

- duszność, trudności z oddychaniem przy kładzeniu się, obrzęk stóp lub nóg (objawy niewydolności serca),
- ból głowy,
- kaszel,
- ból brzucha,
- nudności,
- biegunka,
- uczucie zmęczenia,
- osłabienie.

Nieznana

- wysypka, świąd, łącznie z niektórymi z następujących objawów przedmiotowych lub podmiotowych: gorączka, bóle stawów, bóle mięśni, obrzęk węzłów chłonnych i (lub) objawy grypopodobne (objawy choroby posurowiczej),
- fioletowo-czerwone plamki, gorączka, świąd (objawy stanu zapalnego naczyń krwionośnych, znanego również jak zapalenie naczyń),
- nietypowe krwawienie lub występowanie sińców (objawy małopłytkowości),
- bóle mięśni (mialgia),
- gorączka, ból gardła lub owrzodzenie jamy ustnej wskutek infekcji (objawy małej liczby krwinek białych, tzw. neutropenii),
- zmniejszone stężenie hemoglobiny i zmniejszenie odsetka krwinek czerwonych we krwi (które może w ciężkich przypadkach prowadzić do niedokrwistości),
- zwiększone stężenie potasu we krwi (które może w ciężkich przypadkach wywołać skurcze mięśni i zaburzenia rytmu serca),
- zwiększenie wartości parametrów czynnościowych wątroby (które może wskazywać na uszkodzenie wątroby), w tym:
- zwiększone stężenie bilirubiny we krwi (które może w ciężkich przypadkach spowodować żółty odcień skóry i oczu),
- zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi i zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy krwi (co może wskazywać na nieprawidłową czynność nerek).

Częstość występowania niektórych działań niepożądanych może różnić się w zależności od choroby. Na przykład takie działania niepożądane, jak zawroty głowy i zaburzenia czynności nerek, obserwowano rzadziej u leczonych pacjentów z wysokim ciśnieniem krwi niż u pacjentów leczonych z powodu niewydolności serca lub po świeżo przeżytym ataku serca.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK DIOVAN

- [Warunki przechowywania – Uzupełnić na szczeblu krajowym]
- Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nie stosować leku Diovan po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- Nie stosować leku Diovan w przypadku stwierdzenia uszkodzenia opakowania lub śladów próby jego otwarcia.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Diovan

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.]

Jak wygląda lek Diovan i co zawiera opakowanie

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.]

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

Data zatwierdzenia ulotki:

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.]