

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S) E TITULAR(ES) DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 40 mg Filmtabletten	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Áustria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 40 mg Filmtabletten	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Áustria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 80 mg Filmtabletten	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Áustria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 80 mg Filmtabletten	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Áustria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 160 mg Filmtabletten	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Áustria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 160 mg Filmtabletten	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Áustria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 320 mg Filmtabletten	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 320 mg Filmtabletten	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Bulgária	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Bulgária	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Bulgária	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Bulgária	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Chipre	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Chipre	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Chipre	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Chipre	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
República Checa	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
República Checa	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Estónia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Estónia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Estónia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Estónia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Finlândia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Finlândia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Finlândia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Finlândia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
França	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON (Tel: +33-1-5547 60 00)	Tareg 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
França	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON (Tel: +33-1-5547 60 00)	Tareg 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
França	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON (Tel: +33-1-5547 60 00)	Tareg 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg protect	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg forte	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzad 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzad 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzad 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzad 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Hungria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Hungria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Hungria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Hungria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00)	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Islândia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denmark (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Islândia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denmark (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Islândia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denmark (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Islândia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denmark (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Itália	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214	Rixil 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214	Rixil 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Letónia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Letónia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Letónia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Letónia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Lituânia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 80 mg plêvele dengtos tabletès	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Lituânia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 160 mg plêvele dengtos tabletès	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Lituânia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 320 mg plêvele dengtos tabletès	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Países Baixos	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 40	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Países Baixos	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6800 LZ Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 80	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Países Baixos	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 160	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Países Baixos	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 320	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Noruega	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Noruega	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Noruega	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Noruega	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00)	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Polónia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Polónia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Polónia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Polónia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	Laboratório Normal-Produtos Farmacêuticos, Lda Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Tareg	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	Laboratório Normal-Produtos Farmacêuticos, Lda Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Tareg	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	Laboratório Normal-Produtos Farmacêuticos, Lda Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Tareg	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Roménia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg, film coated tablets	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Roménia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg, film coated tablets	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Roménia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg, film coated tablets	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Eslováquia	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Eslováquia	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Eslováquia	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Eslováquia	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Eslovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg filmsko obložene tablete	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Eslovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg filmsko obložene tablete	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Eslovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg filmsko obložene tablete	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Eslovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg filmsko obložene tablete	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován Cardio 40 mg comprimidos recubiertos con película	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress Cardio 40 mg comprimidos recubiertos con película	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Espanha	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten Cardio 40 mg comprimidos recubiertos con película	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován 160 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress 160 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Espanha	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten 160 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován 320 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress 320 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten 320 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

ANEXO II

**ALTERAÇÕES AO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E
FOLHETO INFORMATIVO**

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Diovan e nomes associados 3 mg/ml solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução contém 3 mg de valsartan.

Excipientes:

Cada ml de solução contém 0,3 g de sacarose, 1,62 mg de parahidroxibenzoato de metilo (E218) e 5 mg de poloxamero (188)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução límpida, incolor a amarelo-claro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão em crianças e adolescentes de 6 a 18 anos de idade.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Crianças e adolescentes de 6 a 18 anos de idade

Para crianças que não conseguem engolir comprimidos, recomenda-se a utilização de Diovan solução até 80 mg de valsartan (correspondente a 27 ml). A exposição sistémica e o pico de concentração plasmática é mais alto com a solução comparativamente com os comprimidos.

A dose inicial para a solução oral de Diovan é 20 mg (correspondente a 7 ml de solução) uma vez por dia em crianças com peso inferior a 35 kg e 40 mg (correspondente a 13 ml de solução) uma vez por dia em crianças com 35 kg de peso ou mais. A dose deve ser ajustada com base na resposta da pressão arterial até à dose máxima de 80 mg de valsartan (correspondente a 27 ml de solução).

Não se recomenda a mudança entre Diovan comprimidos e Diovan solução oral a menos que seja clinicamente necessário uma vez que a informação para determinação da dose adequada na mudança entre as duas formulações é insuficiente. Comparações indirectas sugerem que a biodisponibilidade oral de valsartan com a solução é aproximadamente 2 vezes maior do que com os comprimidos. Assim, se a mudança de Diovan comprimidos para Diovan solução oral for considerada essencial por motivos clínicos, a dose de valsartan deve ser ajustada conforme descrito na tabela abaixo e a pressão arterial deve ser cuidadosamente monitorizada. A dose deve ser ajustada com base na resposta da pressão arterial e tolerabilidade.

Comprimidos	Solução	
Dose de valsartan	Dose de valsartan a administrar na mudança	Volume a tomar
40 mg	20 mg	7 ml
80 mg	40 mg	13 ml
160 mg	80 mg	27 ml
320 mg	Devido ao grande volume de solução que seria necessária, a utilização da solução não é recomendada	

Se a mudança de Diovan solução oral para Diovan comprimidos for considerada essencial, inicialmente deve ser dada a mesma dose em miligramas. Posteriormente, deve ser efectuada uma monitorização frequente da pressão arterial tendo em conta uma potencial sub-dosagem e a dose deve ser ainda ajustada com base na resposta da pressão arterial e tolerabilidade.

Crianças com menos de 6 anos de idade

A informação disponível encontra-se descrita nas secções 4.8, 5.1 e 5.2. No entanto, a segurança e a eficácia de Diovan em crianças de 1 a 6 anos de idade não foram estabelecidas.

Utilização em doentes pediátricos de 6 a 18 anos com disfunção renal

A utilização em doentes pediátricos com depuração de creatinina <30 ml/min e em doentes pediátricos a fazer diálise não foi estudada, por conseguinte o valsartan não é recomendado nestes doentes. Não é necessário ajustamento da dose em doentes pediátricos com uma depuração de creatinina >30 ml/min. A função renal e o potássio sérico devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secções 4.4 e 5.2).

Utilização em doentes pediátricos de 6 a 18 anos com disfunção hepática

Tal como nos adultos, o Diovan é contra-indicado em doentes pediátricos com disfunção hepática grave, cirrose biliar e em doentes com colestase (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2). Existe pouca experiência clínica com Diovan em doentes pediátricos com disfunção hepática ligeira a moderada. A dose de valsartan não deve exceder os 80 mg nestes doentes.

Insuficiência cardíaca e enfarte do miocárdio recente em doentes pediátricos

Diovan não é recomendado no tratamento de insuficiência cardíaca ou enfarte do miocárdio recente em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Modo de administração

Diovan pode ser tomado fora das refeições.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.
- Disfunção hepática grave, cirrose biliar e colestase.
- Segundo e terceiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4 e 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipercaliemia

Não é recomendada a medicação concomitante com suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros fármacos que possam aumentar os níveis de potássio (heparina, etc.). A monitorização de potássio deve ser realizada apropriadamente.

Disfunção renal

Não existe actualmente qualquer experiência sobre a utilização segura em doentes com depuração de creatinina <10 ml/min nem em doentes a fazer diálise, por conseguinte valsartan deve ser utilizado

com precaução nestes doentes. Não é necessário ajustamento da dose em doentes com uma depuração de creatinina >10 ml/min. (ver secção 4.2 e 5.2).

Disfunção hepática

Em doentes com disfunção hepática ligeira a moderada sem colestase, Diovan deve ser usado com precaução (ver secção 4.2 e 5.2).

Doentes com depleção de sódio e/ou do volume

Nos doentes com depleção grave de sódio e/ou do volume, nomeadamente nos doentes tratados com doses elevadas de diuréticos, pode ocorrer hipotensão sintomática em casos raros após o início da terapêutica com Diovan. A depleção de sódio e/ou do volume deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com Diovan, por exemplo, por redução da dose de diurético.

Estenose arterial renal

O uso seguro de Diovan ainda não foi estabelecido em doentes com stenose arterial renal bilateral ou stenose de rim único.

A administração a curto prazo de Diovan em doze doentes com hipertensão renovascular secundária a stenose arterial renal unilateral não induziu quaisquer alterações significativas da hemodinâmica renal, creatinina sérica ou azoto da ureia sanguínea (BUN). Contudo, uma vez que outros agentes com efeito sobre o sistema renina-angiotensina podem aumentar a ureia sanguínea e a creatinina sérica de doentes com stenose arterial renal unilateral, recomenda-se a monitorização da função renal com doentes tratados com valsartan.

Transplante renal

Não há experiência sobre o uso seguro de Diovan em doentes com transplante renal recente.

Hiperaldosteronismo primário

Doentes com hiperaldosteronismo primário não devem ser tratados com Diovan dado que o seu sistema renina-angiotensina não está activado.

Estenose aórtica e da válvula mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com todos os outros vasodilatadores, está indicado um cuidado especial nos doentes que sofram de stenose aórtica ou mitral ou de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (HOCM).

Diabetes

Diovan solução oral contém 0,3 g de sacarose por mililitro. Isto deve ser tido em consideração em doentes com diabetes *mellitus*.

Intolerância hereditária à fructose, má absorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à fructose, má absorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar Diovan solução oral uma vez que contém sacarose.

Parahidroxibenzoato de metilo

Diovan solução oral contém parahidroxibenzoato de metilo que pode causar reacções alérgicas (possivelmente retardadas).

Diovan solução oral contém poloxamero (188) o que pode causar fezes moles.

Gravidez

A terapêutica com Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARAII) não deve ser iniciada durante a gravidez. A menos que a continuação da terapêutica com ARAII seja considerada essencial, doentes que planeiam engravidar devem mudar para terapêuticas anti-hipertensoras alternativas que tenham um perfil de segurança estabelecido para utilização durante a gravidez. Quando a gravidez é

diagnosticada a terapêutica com ARAIIs deve ser imediatamente interrompida, e, se apropriado, deve ser iniciada terapêutica alternativa (ver secção 4.3 e 4.6).

Outras condições com estimulação do sistema renina-angiotensina

Em doentes cuja função renal possa depender da actividade do sistema renina-angiotensina (por ex. doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave), o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina tem sido associado a oligúria e/ou azotemia progressiva e, em casos raros, a disfunção renal aguda e/ou morte. Como o valsartan é um antagonista da angiotensina II, não se pode excluir que o uso de Diovan possa estar associado a insuficiência da função renal.

População pediátrica

Mudança de forma farmacêutica

Diovan solução oral não é bioequivalente relativamente à formulação em comprimidos e os doentes não devem mudar a menos que seja clinicamente essencial. Para recomendações sobre as doses neste caso, ver secção 4.2.

Disfunção renal

A utilização em doentes pediátricos com uma depuração de creatinina <30 ml/min e em doentes pediátricos a fazer diálise não foi estudada, por conseguinte o valsartan não é recomendado nestes doentes. Não é necessário ajustamento da dose em doentes pediátricos com depuração de creatinina >30 ml/min (ver secções 4.2 e 5.2). A função renal e o potássio sérico devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento com valsartan. Isto aplica-se particularmente quando o valsartan é administrado na presença de outras perturbações (febre, desidratação) que podem afectar a função renal.

Disfunção hepática

Tal como nos adultos, o Diovan é contra-indicado em doentes pediátricos com disfunção hepática grave, cirrose biliar e em doentes com colestase (ver secções 4.3 e 5.2). Existe pouca experiência clínica com Diovan em doentes pediátricos com disfunção hepática ligeira a moderada. A dose de valsartan não deve exceder os 80 mg nestes doentes.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não é recomendada utilização concomitante

Lítio

Foram relatados aumentos reversíveis das concentrações séricas do lítio e da toxicidade durante o uso concomitante de inibidores da ECA. Devido à falta de experiência com a utilização concomitante de valsartan e lítio, esta associação não é recomendada. Caso esta associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio.

Diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos de sal contendo potássio e outras substâncias podem aumentar os níveis de potássio

Se se considerar necessário utilizar um medicamento que afecta os níveis de potássio em associação com valsartan, aconselha-se a monitorização dos níveis de potássio.

Cuidado necessário com utilização concomitante

Medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), incluindo inibidores selectivos da COX-2, ácido acetilsalicílico >3 g/dia, e AINEs não selectivos

Quando os antagonistas da angiotensina II são administrados simultaneamente com AINEs, pode ocorrer a atenuação do efeito antihipertensivo. Adicionalmente, a utilização concomitante de antagonistas da angiotensina II e AINEs pode levar a um aumento do risco de degradação da função renal e a um aumento no potássio sérico. Assim, recomenda-se a monitorização da função renal no início do tratamento, bem como a hidratação adequada do doente.

Outros

Nos estudos de interações medicamentosas com valsartan, não foram observadas quaisquer interações clinicamente significativas com valsartan ou com qualquer um dos fármacos seguintes: cimetidina, varfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina, glibenclamida.

População pediátrica

Na hipertensão em crianças e adolescentes, onde as anomalias renais subjacentes são frequentes, recomenda-se precaução com a utilização concomitante de valsartan e outras substâncias inibidoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona que podem aumentar o potássio sérico. A função renal e o potássio sérico devem ser cuidadosamente monitorizados.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A utilização de Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARAII) não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A utilização de ARAII é contra-indicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.3 e 4.4.)

Os dados epidemiológicos relativos ao risco de teratogenicidade após exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não têm sido conclusivos; no entanto, não pode ser excluído um ligeiro aumento do risco. Embora não existam dados epidemiológicos controlados sobre o risco com ARAII, podem existir riscos semelhantes nesta classe de medicamentos. A menos que a continuação da terapêutica com ARAII seja considerada essencial, doentes que planeiam engravidar devem mudar para terapêuticas anti-hipertensoras alternativas que tenham um perfil de segurança estabelecido para utilização durante a gravidez. Quando a gravidez é diagnosticada a terapêutica com ARAII deve ser imediatamente interrompida, e, se apropriado, deve ser iniciada terapêutica alternativa.

Sabe-se que a exposição à terapêutica com ARAII durante o segundo e terceiro trimestres induz fetotoxicidade (função renal reduzida, oligoâmnios, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (disfunção renal, hipotensão, hipercaliemia) no ser humano; ver também secção 5.3 "Dados de segurança pré-clínica".

Se tiver existido exposição a ARAII após o segundo trimestre de gravidez, é recomendável uma avaliação da função renal e do crânio através de ultra-sons.

Os bebés cujas mães tomaram ARAII devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à hipotensão (ver também secção 4.3. e 4.4).

Aleitamento

Devido à inexistência de informação relativa à utilização de valsartan durante a amamentação, não se recomenda a utilização de Diovan dando-se preferência a tratamentos alternativos com perfis de segurança melhor estabelecidos durante o aleitamento, especialmente durante a amamentação de um recém-nascido ou de um bebé prematuro.

Fertilidade

Valsartan não teve efeitos adversos sobre o desempenho reprodutivo de ratos machos e fêmeas com doses orais até 200 mg/kg/dia. Esta dose é 6 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m² (os cálculos assumem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente com 60-kg).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir. Durante a condução de veículos ou utilização de máquinas, deverá ter-se em consideração a possibilidade de ocorrência de tonturas ou cansaço.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em estudos clínicos controlados realizados em doentes adultos com hipertensão, a incidência geral de reacções adversas (RAs) foi comparável ao placebo e é coerente com a farmacologia de valsartan. A incidência de RAs não pareceu estar relacionada com a dose ou duração do tratamento e também não mostrou qualquer associação com sexo, idade ou raça.

As RAs comunicadas de estudos clínicos, experiência pós-comercialização e descobertas laboratoriais estão listadas a seguir de acordo com a classe de órgãos do sistema.

As reacções adversas estão ordenadas por frequência, primeiro as mais frequentes, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $<1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$); muito raras ($<1/10.000$), incluindo relatos isolados. As reacções adversas são ordenadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Relativamente a todas as RAs relatadas da experiência pós-comercialização e descobertas laboratoriais, não é possível aplicar qualquer frequência de RA, pelo que a sua frequência vem indicada como "desconhecida".

- Hipertensão

Doenças do sangue e do sistema linfático	
Desconhecida	Diminuição na hemoglobina, Diminuição do hematócrito, Neutropenia, Trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	
Desconhecida	Hipersensibilidade incluindo doença do soro
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Desconhecida	Aumento do potássio sérico
Afecções do ouvido e do labirinto	
Pouco frequentes	Vertigens
Vasculopatias	
Desconhecida	Vasculite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes	Tosse
Doenças gastrointestinais	
Pouco frequentes	Dor abdominal
Afecções hepatobiliares	
Desconhecida	Elevação dos valores da função hepática incluindo aumento da bilirrubina sérica
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Desconhecida	Angioedema, Erupção cutânea, Prurido
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Desconhecida	Mialgia
Doenças renais e urinárias	
Desconhecida	Falência e disfunção renal, Elevação da creatinina sérica
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes	Fadiga

População pediátrica

Hipertensão

O efeito antihipertensivo de valsartan foi avaliado em dois ensaios clínicos aleatorizados, em dupla ocultação em 561 doentes pediátricos de 6 a 18 anos de idade. Com exceção de casos isolados de distúrbios gastrointestinais (como dor abdominal, náuseas, vômitos) e tonturas, não foram identificadas diferenças relevantes em relação ao tipo, frequência e gravidade das reacções adversas entre o perfil de segurança para os doentes pediátricos de 6 a 18 anos de idade e o anteriormente reportado para os doentes adultos.

A avaliação neurocognitiva e do desenvolvimento dos doentes pediátricos de 6 a 16 anos de idade revelou não existir em geral impacto adverso clinicamente relevante após tratamento com Diovan com duração até um ano.

Num estudo aleatorizado, duplamente oculto, em 90 crianças de 1 a 6 anos, seguido de uma extensão de ensaio aberto de um ano, observaram-se duas mortes e casos isolados de fortes elevações das transaminases hepáticas. Estes casos ocorreram numa população com co-morbilidades significativas. Não foi estabelecida uma relação causal com Diovan. Num segundo estudo em que foram aleatorizadas 75 crianças de 1 a 6 anos de idade, não ocorreram mortes nem elevações significativas das transaminases com o tratamento com valsartan.

A hipercaliemia foi mais frequentemente observada em crianças e adolescentes de 6 a 18 anos com doença renal crónica subjacente.

O perfil de segurança visto em estudos clínicos controlados em doentes adultos no pós-enfarte do miocárdio e/ou com insuficiência cardíaca varia em relação ao perfil de segurança geral visto em doentes hipertensos. Tal pode estar relacionado com a doença subjacente dos doentes. As RAs que ocorreram em doentes adultos no pós-enfarte do miocárdio e/ou com insuficiência cardíaca estão listadas abaixo:

- Pós-enfarte do miocárdio e/ou insuficiência cardíaca (estudado apenas em doentes adultos)

Doenças do sangue e do sistema linfático	
Desconhecida	Trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	
Desconhecida	Hipersensibilidade incluindo doença do soro
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Pouco frequentes	Hipercaliemia
Desconhecida	Aumento do potássio sérico
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Tonturas, Tontura postural
Pouco frequentes	Síncope, Cefaleia
Afecções do ouvido e do labirinto	
Pouco frequentes	Vertigens
Cardiopatias	
Pouco frequentes	Insuficiência cardíaca.
Vasculopatias	
Frequentes	Hipotensão, Hipotensão ortostática
Desconhecida	Vasculite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes	Tosse
Doenças gastrointestinais	
Pouco frequentes	Náuseas, Diarreia

Afecções hepatobiliares	
Desconhecida	Elevação dos valores da função hepática
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	
Pouco frequentes	Angioedema
Desconhecida	Erupção cutânea, Prurido
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Desconhecida	Mialgia
Doenças renais e urinárias	
Frequentes	Disfunção e insuficiência renal
Pouco frequentes	Disfunção renal aguda, Elevação da creatinina sérica
Desconhecida	Aumento do azoto da ureia sanguínea
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes	Astenia, Fadiga

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Uma sobredosagem com Diovan pode resultar em hipotensão acentuada, que poderá levar a um nível deprimido de consciência, colapso circulatório e/ou choque.

Tratamento

As medidas terapêuticas dependem do tempo de ingestão, assim como do tipo e gravidade dos sintomas, sendo de primordial importância a estabilização das condições circulatórias.

Se ocorrer hipotensão o doente deve ser colocado em decúbito e deverá ser iniciada a correcção de volume sanguíneo.

É pouco provável que valsartan seja eliminado por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antagonistas dos receptores da angiotensina II, simples, código ATC: C09CA03

Valsartan é um antagonista dos receptores da angiotensina II (Ang II) oralmente activo, potente e específico. Actua de forma selectiva no subtipo de receptores AT₁, responsável pelas acções conhecidas da angiotensina II. O aumento dos níveis plasmáticos de Ang II após o bloqueio do receptor AT₁ com valsartan pode estimular o receptor AT₂ não bloqueado, que parece contrabalançar o efeito do receptor AT₁. O valsartan não apresenta qualquer actividade agonista parcial no receptor AT₁ e apresenta uma afinidade muito maior para o receptor AT₁ (cerca de 20 000 vezes superior) que para o receptor AT₂. O valsartan não se liga a, nem bloqueia, outros receptores hormonais ou canais iónicos reconhecidamente importantes na regulação cardiovascular.

Valsartan não inibe a ECA (também conhecida como cininase II) que converte a Ang I em Ang II e degrada a bradiquinina. Dado não haver qualquer efeito sobre a ECA e não haver potenciação de bradiquinina ou da substância P, é pouco provável que os antagonistas da angiotensina II sejam associados a tosse. Em ensaios clínicos onde o valsartan foi comparado com um inibidor da ECA, a incidência da tosse seca foi significativamente menos ($P < 0,05$) nos doentes tratados com valsartan do que nos doentes tratados com um inibidor de ECA (2,6% *versus* 7,9% respectivamente). Num estudo clínico realizado em doentes com história de tosse seca durante o tratamento com inibidor da ECA, ocorreu tosse em 19,5% dos indivíduos tratados com valsartan e em 19,0% dos tratados com um diurético tiazídico, comparativamente a 68,5% nos indivíduos tratados com um inibidor da ECA ($P < 0,05$).

Utilização em adultos

A administração de Diovan a doentes com resultados de hipertensão provoca uma redução da pressão arterial sem afectar a frequência cardíaca.

Na maioria dos doentes, após a administração de uma dose oral única, o início da actividade anti-hipertensora ocorre no intervalo de 2 horas, atingindo-se a redução máxima da pressão arterial no intervalo de 4-6 horas. O efeito antihipertensivo persiste ao longo de 24 horas após a dosagem.

Durante a administração de doses repetidas, o efeito hipertensivo está substancialmente presente no espaço de 2 semanas e os efeitos máximos são obtidos no espaço de 4 semanas, mantendo-se durante o tratamento prolongado. Quando em associação com hidroclorotiazida obtém-se uma redução adicional significativa na pressão arterial.

A interrupção súbita de Diovan não foi associada a exacerbação da hipertensão ou a outros efeitos adversos clínicos.

Em doentes hipertensos com diabetes tipo 2 e microalbuminúria, o valsartan mostrou diminuir a excreção urinária de albumina. O estudo MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) avaliou a redução na excreção urinária de albumina (UAE) com valsartan (80-160 mg/uma vez por dia) *versus* amlodipina (5-10 mg/uma vez por dia), em 332 doentes com diabetes tipo 2 (idade média: 58 anos; 265 homens) com microalbuminúria (valsartan: 58 µg/min; amlodipina: 55,4 µg/min), pressão arterial normal ou alta e com função renal conservada (creatinina plasmática <120 µmol/l). Às 24 semanas, a UAE baixou ($p < 0,001$) em 42% (-24,2 µg/mín; 95% CI: -40,4 a -19,1) com valsartan e cerca de 3% (-1,7 µg/mín; 95% CI: -5,6 a 14,9) com amlodipina apesar de taxas semelhantes de redução da pressão arterial em ambos os grupos.

O estudo Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) analisou mais aprofundadamente a eficácia de valsartan na redução de UAE em 391 doentes hipertensos (PA=150/88 mmHg) com diabetes tipo 2, albuminúria (média=102 µg/mín; 20-700 µg/mín) e função renal conservada (creatinina sérica média = 80 µmol/l). Os doentes foram aleatorizados para uma de 3 doses de valsartan (160, 320 e 640 mg/por dia) e tratados durante 30 semanas. A finalidade do estudo foi determinar a dose óptima de valsartan para reduzir a UAE em doentes hipertensos com diabetes tipo 2. Às 30 semanas, a alteração percentual na UAE foi significativamente reduzida em 36% a partir da linha basal com valsartan 160 mg (95%CI: 22 a 47%), e 44% com valsartan 320 mg (95%CI: 31 a 54%). Concluiu-se que 160-320 mg de valsartan produziu reduções clinicamente significativas na UAE em doentes hipertensos com diabetes tipo 2.

Hipertensão (população pediátrica)

O efeito antihipertensivo de valsartan foi avaliado em quatro estudos aleatorizados, em dupla ocultação em 561 doentes pediátricos de 6 a 18 anos de idade e 165 doentes pediátricos de 1 a 6 anos de idade. Afecções renais e urinárias e obesidade foram as condições médicas subjacentes mais frequentes que potencialmente contribuíam para a hipertensão nas crianças envolvidas nestes estudos.

Experiência clínica em crianças com 6 anos de idade ou mais

Num estudo clínico envolvendo 261 doentes pediátricos hipertensos de 6 a 16 anos de idade, os doentes com peso <35 kg receberam 10, 40 ou 80 mg de valsartan em comprimidos diariamente (dose baixa, média e alta), e os doentes com ≥ 35 kg receberam 20, 80 e 160 mg de valsartan em comprimidos diariamente (dose baixa, média e alta). Ao fim de 2 semanas o valsartan reduziu a pressão arterial sistólica e diastólica de forma dependente da dose. No total, os três níveis de dose de valsartan (baixo, médio e alto) reduziram significativamente a pressão arterial sistólica respectivamente em 8, 10, 12 mm Hg relativamente aos valores iniciais. Os doentes voltaram a ser aleatorizados para continuarem a receber a mesma dose de valsartan ou para mudarem para placebo. Nos doentes que continuaram a receber as doses média e alta de valsartan, a pressão arterial sistólica no vale era -4 e -7 mm Hg mais baixa do que nos doentes que receberam o tratamento com placebo. Nos doentes a receber a dose mais baixa de valsartan, a pressão arterial sistólica no vale foi semelhante à dos doentes que receberam o tratamento com placebo. Globalmente, o efeito antihipertensivo dependente da dose de valsartan foi consistente em todos os subgrupos demográficos.

Num outro estudo clínico envolvendo 300 doentes pediátricos hipertensos de 6 a 18 anos de idade, os doentes elegíveis foram aleatorizados para receber comprimidos de enalapril ou valsartan durante 12 semanas. As crianças com peso entre ≥ 18 kg e <35 kg receberam 80 mg de valsartan ou 10 mg de

enalapril, as com peso entre ≥ 35 kg e < 80 kg receberam 160 mg de valsartan ou 20 mg de enalapril, as com ≥ 80 kg receberam 320 mg de valsartan ou 40 mg de enalapril. As reduções na pressão arterial sistólica foram comparáveis em doentes que receberam valsartan (15 mmHg) e enalapril (14 mmHg) (valor p-não inferioridade $< 0,0001$). Observaram-se resultados consistentes nas reduções de pressão arterial diastólica com reduções de 9,1 mmHg e 8,5 mmHg com valsartan e enalapril, respectivamente.

Experiência clínica em crianças com menos de 6 anos de idade

Foram realizados dois estudos clínicos com doentes de 1 a 6 anos de idade com 90 e 75 doentes, respectivamente. Nestes estudos não foram incluídas crianças com menos de 1 ano de idade. No primeiro estudo, a eficácia de valsartan foi confirmada comparativamente com placebo mas não foi demonstrada uma resposta à dose. No segundo estudo, doses mais elevadas de valsartan estiveram associadas a maiores reduções da PA, mas a tendência da resposta à dose não atingiu significado estatístico e a diferença do tratamento comparativamente com placebo não foi significativa. Devido a estas inconsistências, o valsartan não é recomendado neste grupo etário (ver secção 4.8).

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Diovan em todos os subgrupos da população pediátrica na insuficiência cardíaca e insuficiência cardíaca após enfarte do miocárdio recente. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção:

Após a administração oral de valsartan isoladamente, o pico das concentrações plasmáticas de valsartan é atingido em 2–4 horas com comprimidos e em 1–2 horas com a formulação em solução. A biodisponibilidade média absoluta é de 23% e 39% com comprimidos e com a formulação em solução, respectivamente. A alimentação diminui a exposição (conforme medida pela AUC) ao valsartan em cerca de 40% e a concentração plasmática máxima (C_{\max}) em cerca de 50%, embora a partir das 8 h, as concentrações plasmáticas de valsartan pós administração sejam semelhantes para os grupos alimentados e em jejum. Esta redução na AUC não é, contudo, acompanhada por uma redução clinicamente significativa no efeito terapêutico e o valsartan pode, por conseguinte, ser administrado com ou sem ingestão de alimentos.

Distribuição:

O volume de distribuição de valsartan no estado estacionário após administração intravenosa é de cerca de 17 litros indicando que o valsartan não se distribui nos tecidos de forma extensa. O valsartan apresenta uma elevada taxa de ligação às proteínas séricas (94-97%), principalmente à albumina sérica.

Biotransformação:

O valsartan não é extensamente biotransformado na medida em que apenas cerca de 20% da dose é recuperada como metabolitos. Foi identificado um hidroximetabolito no plasma em baixas concentrações (menos do que 10% da AUC de valsartan). Este metabolito é farmacologicamente inactivo.

Excreção:

O valsartan apresenta uma cinética de degradação multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1$ h e $t_{1/2\beta}$ cerca de 9 h). O valsartan é eliminado principalmente por excreção biliar nas fezes (cerca de 83% da dose) e renalmente na urina (cerca de 13% da dose), principalmente sob a forma de composto inalterado. Após administração intravenosa, a depuração de valsartan no plasma é de cerca de 2 l/h e a sua depuração renal é de 0,62 l/h (cerca de 30% da depuração total). A semi-vida de valsartan é de 6 horas.

Populações especiais

Disfunção renal

Conforme seria de esperar num composto em que a depuração renal perfaz apenas 30% da depuração plasmática total, não foi observada qualquer correlação entre a função renal e a exposição sistémica a valsartan. O ajustamento da dose não se torna, deste modo, necessário em doentes com disfunção renal (depuração de creatinina > 10 ml/min). Não existe actualmente qualquer experiência sobre a utilização segura em doentes com depuração de creatinina <10 ml/min nem em doentes a fazer diálise, por conseguinte valsartan deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secção 4.2 e 4.4). O valsartan apresenta uma elevada taxa de ligação às proteínas plasmáticas e é pouco provável que seja eliminado através de diálise.

Disfunção hepática

Cerca de 70% da dose absorvida é eliminada na biliar, essencialmente na forma inalterada. Valsartan não passa por qualquer biotransformação digna de registo. Observou-se um duplicar da exposição (AUC) em doentes com disfunção hepática ligeira a moderada em comparação com indivíduos saudáveis. Contudo não foi observada correlação entre a concentração plasmática de valsartan e o grau de disfunção hepática. Diovan não foi estudado em doentes com disfunção hepática grave (ver secção 4.2, 4.3 e 4.4).

População pediátrica

Num estudo em 26 doentes hipertensos pediátricos (de 1 a 16 anos de idade) a quem foi administrada uma dose única de uma suspensão de valsartan (média: 0,9 a 2 mg/kg, com uma dose máxima de 80 mg), a depuração (litros/h/kg) de valsartan foi comparável em todas as idades de 1 aos 16 anos e semelhante à dos adultos a receber a mesma formulação.

Disfunção renal

A utilização em doentes pediátricos com depuração de creatinina <30 ml/min e em doentes pediátricos a fazer diálise não foi estudada, por conseguinte o valsartan não é recomendado nestes doentes. Não é necessário ajustamento da dose em doentes pediátricos com uma depuração de creatinina >30 ml/min. A função renal e o potássio sérico devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam qualquer risco especial para o ser humano baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dosagem repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Nos ratos, doses tóxicas a nível materno (600 mg/kg/dia) durante os últimos dias de gestação e aleitamento levaram a menor sobrevivência, menos aumento de peso e atraso no desenvolvimento (descolamento do pavilhão da orelha e abertura do canal auricular) das crias (ver secção 4.6). Estas doses em ratos (600 mg/kg/dia) foram aproximadamente 18 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m² (os cálculos assumem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente de 60 kg). Em estudos não clínicos de segurança, doses elevadas de valsartan (200 a 600 mg/kg de peso corporal) provocaram em ratos a redução dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócritos) e evidência de alterações hemodinâmicas renais (ureia plasmática levemente aumentada e hiperplasia tubular renal e basofilia nos machos). Estas doses em ratos (200 a 600 mg/kg/dia) foram aproximadamente 6 e 18 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m² (os cálculos pressupõem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente de 60 kg). Em macacos saguís com doses similares as alterações foram similares apesar de com maior gravidade, particularmente nos rins onde as alterações evoluíram para nefropatia que incluiu aumento de ureia e creatinina.

Foram também verificadas em ambas as espécies hipertrofia das células renais justaglomerulares. Considerou-se que todas as alterações foram causadas pela acção farmacológica de valsartan, o qual produz uma hipotensão prolongada, particularmente nos macacos saguís. Para doses terapêuticas de

valsartan no ser humano, a hipertrofia das células renais justaglomerulares parece não ter qualquer relevância.

População pediátrica

A administração oral diária a ratos recém-nascidos/juvenis (desde o dia 7 pós-natal ao dia 70 pós-natal) de valsartan com doses tão baixas quanto 1 mg/kg/dia (cerca de 10-35% da dose pediátrica máxima recomendada de 4 mg/kg/dia numa base de exposição sistêmica) provocou lesões renais irreversíveis e persistentes. Estes efeitos acima mencionados representam um efeito farmacológico exagerado esperado com inibidores da enzima de conversão da angiotensina e com bloqueadores dos receptores tipo 1 da angiotensina II; estes efeitos são observáveis se os ratos forem tratados durante os primeiros 13 dias de vida. Este período coincide com 36 semanas de gestação em seres humanos, o que poderia ocasionalmente prolongar-se até 44 semanas após a concepção em seres humanos. Os ratos, no estudo com valsartan em juvenis, foram tratados até ao dia 70, e os efeitos na maturação renal (4-6 semanas pós-natal) não podem ser excluídos. A maturação renal funcional é um processo contínuo durante o primeiro ano de vida em seres humanos. Consequentemente, não pode ser excluída uma relevância clínica em crianças <1 ano de idade, enquanto os dados pré-clínicos não indicam uma questão de segurança em crianças com mais de 1 ano de idade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Sacarose
Parahidroxibenzoato de metilo (E218)
Potássio, sorbato
Poloxamero (188)
Ácido cítrico, anidrido
Citrato de sódio
Aroma artificial de mirtilo (538926 C)
Propilenoglicol (E1520)
Hidróxido de sódio
Ácido clorídrico
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

18 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Depois de aberto o frasco pode ser conservado até 3 meses a temperatura inferior a 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro âmbar, tipo III, de 180 ml com tampa de rosca branca de polipropileno resistente à abertura por crianças, com um disco de fecho de polietileno e um anel inviolável amarelo, a embalagem inclui ainda um kit de administração contendo uma seringa doseadora de polipropileno de 5 ml para uso oral, um adaptador pressionável para o frasco e um copo-medida de polipropileno de 30 ml.

Tamanho da embalagem: 1 frasco contendo 160 ml de solução oral

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM/RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Diovan e nomes associados 3 mg/ml solução oral
Valsartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada ml contém 3 mg de valsartan.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sacarose, parahidroxibenzoato de metilo (E218) e poloxamero (188) (para mais informações consultar o folheto informativo).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco contendo 160 ml de solução oral
1 conjunto de administração contendo um adaptador pressionável para o frasco, uma seringa doseadora para uso oral de 5 ml e um copo-medida de 30 ml.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C. Depois de aberto, o frasco pode ser conservado até 3 meses a temperatura inferior a 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Diovan e nomes associados 3 mg/ml solução oral

Valsartan

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum destes efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Diovan e para que é utilizado
 2. Antes de tomar Diovan
 3. Como tomar Diovan
 4. Efeitos secundários possíveis
 5. Como conservar Diovan
 6. Outras informações
- Instruções de utilização da seringa para uso oral e do copo-medida

1. O QUE É DIOVAN E PARA QUE É UTILIZADO

Diovan pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como antagonistas dos receptores da angiotensina II que ajudam a controlar a pressão arterial elevada. A angiotensina II é uma substância produzida pelo organismo que provoca constrição dos vasos sanguíneos, induzindo assim um aumento da pressão arterial. Diovan actua bloqueando o efeito da angiotensina II. Consequentemente, os vasos sanguíneos dilatam e a pressão arterial diminui.

Diovan 3 mg/ml solução oral **pode ser utilizado para o tratamento de pressão arterial alta em crianças e adolescentes de 6 a 18 anos de idade.** A pressão arterial elevada aumenta a sobrecarga do coração e artérias. Se não for tratada, pode provocar lesões nos vasos sanguíneos do cérebro, coração e rins podendo dar origem a um acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca ou disfunção renal. A pressão arterial elevada aumenta o risco de ataques de coração. A redução da pressão arterial para valores normais reduz o risco de desenvolvimento destas doenças.

2. ANTES DE TOMAR DIOVAN

Não tome Diovan:

- se tem **alergia** (hipersensibilidade) ao valsartan ou a qualquer outro componente do Diovan mencionados no final deste folheto.
- se tiver **doença hepática grave.**
- se estiver **grávida de mais de 3 meses** (também é melhor evitar tomar Diovan no início da gravidez - ver secção sobre gravidez).

Se algum destes casos se aplicar a si, não tome Diovan

Tome especial cuidado com Diovan:

- se sofrer de doença hepática.
- se sofrer de doença renal grave ou se está a fazer diálise.
- se sofrer de estreitamento da artéria renal.
- se tiver sido submetido recentemente a transplante renal (recebeu um novo rim).
- se sofrer de doença cardíaca grave, o seu médico pode verificar a sua função renal.

- se estiver a tomar medicamentos que aumentem a quantidade de potássio no sangue. Estes incluem suplementos de potássio ou substitutos salinos que contenham potássio, medicamentos poupadores de potássio e heparina. Pode ser necessário controlar o nível de potássio no seu sangue com regularidade.
- se tem menos de 18 anos de idade e toma Diovan em associação com outros medicamentos que inibem o sistema renina-angiotensina-aldosterona (medicamentos que baixam a pressão arterial), o seu médico pode verificar a sua função renal e o nível de potássio no seu sangue com regularidade.
- se sofrer de aldosteronismo. Trata-se de uma doença em que as glândulas supra-renais produzem a hormona aldosterona em excesso. Se isto se aplicar a si, o uso de Diovan não é recomendado.
- se tiver perdido uma grande quantidade de líquidos (desidratação) provocada por diarreia, vômitos ou doses elevadas de diuréticos.
- tem que informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. Diovan não é recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado se tiver mais de 3 meses de gravidez porque pode causar lesões graves no seu bebé se for utilizado naquela fase (ver secção de gravidez).

Se algum destes casos se aplicar a si, informe o seu médico antes de tomar Diovan.

Ao tomar Diovan com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

O efeito do tratamento pode ser influenciado se o Diovan for tomado com determinados medicamentos. Pode ser necessário alterar a dose, tomar outras precauções, ou, nalguns casos, interromper o tratamento com um dos medicamentos. Esta situação aplica-se tanto aos medicamentos de venda por prescrição como aos medicamentos não sujeitos a receita médica, em especial:

- **outros medicamentos utilizados para baixar a pressão arterial**, nomeadamente **diuréticos**.
- **medicamentos que aumentam a quantidade de potássio** no sangue. Estes incluem suplementos de potássio ou substitutos salinos que contenham potássio, medicamentos poupadores de potássio e heparina.
- **determinados tipos de analgésicos** denominados medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs).
- **lítio**, um medicamento utilizado no tratamento de certos tipos de doença psiquiátrica.

Ao tomar Diovan com alimentos e bebidas

Pode tomar Diovan com ou sem alimentos.

Gravidez e aleitamento

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

- **Tem que informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida.**
Normalmente o seu médico irá aconselhá-la a interromper o tratamento com Diovan antes de engravidar ou assim que você saiba que está grávida e irá aconselhá-la a tomar outro medicamento para substituição de Diovan. Diovan não é recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado se tiver mais de 3 meses de gravidez porque pode causar lesões graves no seu bebé se for utilizado depois do terceiro mês de gravidez.
- **Informe o seu médico caso se encontre a amamentar ou se vai começar a amamentar.**
Diovan não é recomendado para mães que estão a amamentar e o seu médico poderá escolher outro tratamento para si se desejar amamentar, especialmente se o seu bebé for recém-nascido ou for prematuro.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Antes de conduzir um veículo, utilizar ferramentas ou máquinas, ou desempenhar outras tarefas que requeiram concentração, certifique-se de que sabe como reage aos efeitos de Diovan Tal como com outros medicamentos utilizados no tratamento da pressão arterial elevada, Diovan pode, em casos raros, provocar tonturas e afectar a capacidade de concentração.

Informações importantes sobre alguns componentes de Diovan solução

- Diovan solução contém 0,3 g de **sacarose** por mililitro. Tenha isto em consideração se tem diabetes *mellitus*. Se o seu médico lhe disse que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar Diovan solução. A quantidade de sacarose na solução de Diovan pode ser prejudicial para os seus dentes.
- Diovan solução contém **parahidroxibenzoato de metilo** (E218). Este componente pode causar reacções alérgicas que podem ocorrer algum tempo após ter tomado a solução. Os sinais podem incluir erupção cutânea, comichão, urticária. Se algum dos efeitos secundários se agravar informe o seu médico.
- Diovan solução contém poloxamero (188). Este pode causar fezes moles.

3. COMO TOMAR DIOVAN

Tomar Diovan sempre de acordo com as indicações do médico, de modo a obter os melhores resultados e reduzir o risco de efeitos secundários. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. Frequentemente, os doentes com hipertensão arterial não notam quaisquer sinais deste problema. Muitos sentem-se perfeitamente normais. Torna-se assim fundamental que cumpra o calendário de consultas com o seu médico, mesmo quando se sente bem.

Leia as instruções no final deste folheto antes de utilizar a seringa para uso oral ou o copo-medida.

Que quantidade tomar

Tome Diovan solução uma vez por dia

- Se pesa menos de 35 kg
 - a dose habitual é 20 mg de valsartan (correspondente a 7 ml de solução).
- Se pesa 35 kg ou mais:
 - a dose habitual é 40 mg de valsartan (correspondente a 13 ml de solução).

Nalguns casos o seu médico pode pedir-lhe que tome até 80 mg de valsartan (correspondente a 27 ml de solução).

Pode tomar Diovan com ou sem alimentos.

Tome o Diovan todos os dias aproximadamente à mesma hora.

Se tomar mais Diovan do que deveria

Se sentir tonturas graves e/ou desmaio, contacte imediatamente o seu médico e deite-se. Se acidentalmente tomou mais Diovan solução do que deveria, contacte o seu médico, farmacêutico ou hospital.

Caso se tenha esquecido de tomar Diovan

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose tome-a assim que se lembrar. No entanto, se estiver quase na hora de tomar a dose seguinte, não tome a dose que se esqueceu.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Diovan

Interromper o tratamento com Diovan pode agravar a sua doença. Não deixe de tomar o medicamento a menos que seja o seu médico a dizer-lhe que o faça.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Diovan pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Estes efeitos secundários podem ocorrer com determinadas frequências que são definidas a seguir:

- muito frequentes: afecta mais de 1 utilizador em cada 10
- frequentes: afecta 1 a 10 utilizadores em cada 100
- pouco frequentes: afecta 1 a 10 utilizadores em cada 1.000
- raros: afecta 1 a 10 utilizadores em cada 10.000
- muito raros: afecta menos de 1 utilizador em cada 10.000
- desconhecido: não é possível estimar uma frequência a partir dos dados disponíveis

Alguns sintomas requerem atenção médica imediata:

Pode sentir sintomas de angioedema (uma reacção alérgica específica) como, por exemplo,

- inchaço da face, lábios, língua ou garganta
- dificuldade em respirar ou engolir
- erupção cutânea, comichão

Se sentir algum destes sintomas, consulte imediatamente um médico.

Efeitos secundários incluem:

Frequentes

- tonturas
- pressão arterial baixa com ou sem sintomas como tonturas e desmaio quando está de pé
- função renal diminuída (sinais de disfunção renal)

Pouco frequentes

- angioedema (ver secção “Alguns sintomas requerem atenção médica imediata”)
- perda súbita de consciência (síncope)
- sentir-se a rodar (vertigens)
- função renal gravemente reduzida (sinais de falência renal aguda)
- espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal (sinais de hipercalemia)
- falta de ar, dificuldade em respirar quando está deitado, inchaço dos pés ou das pernas (sinais de insuficiência cardíaca)
- dor de cabeça
- tosse
- dor abdominal
- náuseas
- diarreia
- cansaço
- fraqueza

Desconhecidos

- podem ocorrer reacções alérgicas com erupção cutânea, comichão e urticária, sintomas de febre, inchaço das articulações, dor nas articulações, dor muscular, nódulos linfáticos inchados e/ou sintomas semelhantes aos da gripe (sinais de doença do soro)
- pontos de cor vermelha e púrpura, febre, comichão (sinais de inflamação dos vasos sanguíneos também denominado vasculite)
- hemorragias ou hematomas anormais (sinais de trombocitopenia – diminuição do número de plaquetas no sangue)
- dor muscular (mialgia)
- febre, dores de garganta ou úlceras bucais devido a infecções (sintomas de nível baixo de glóbulos brancos também denominado neutropenia)
- diminuição do nível de hemoglobina e diminuição da percentagem de glóbulos vermelhos no sangue (o que pode provocar anemia em casos graves)
- aumento do nível de potássio no sangue (o que pode desencadear espasmos musculares e ritmo cardíaco anormal em casos graves)
- elevação dos valores da função hepática (o que pode indicar lesões no fígado) incluindo um aumento do nível de bilirrubina no sangue (o que pode causar pele e olhos amarelos em casos graves)
- aumento do nível de azoto na ureia sanguínea e aumento do nível de creatinina sérica (o que, pode indicar, função renal anormal)

A frequência de determinados efeitos secundários pode variar consoante o seu estado. Por exemplo, efeitos secundários como tonturas e função renal diminuída ocorreram com menos frequência em doentes adultos tratados com pressão arterial elevada do que em doentes adultos tratados para insuficiência cardíaca ou depois de um ataque de coração recente.

Os efeitos secundários em crianças e adolescentes são semelhantes aos observados em adultos.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR DIOVAN

Não conservar acima de 30°C.

- Depois de aberto o frasco pode ser conservado até 3 meses a temperatura inferior a 30°C.
- Manter fora do alcance e da vista das crianças.
- Não utilize Diovan após o prazo de validade impresso na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não utilize Diovan se verificar que a embalagem está danificada ou apresenta sinais de violação.
- Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Diovan

- A substância activa é valsartan.
- 1 ml de solução oral contém 3 mg de valsartan.
- Os outros componentes são sacarose; parahidroxibenzoato de metilo (E218); sorbato de potássio; poloxamero (188); ácido cítrico, anidrido; citrato de sódio; aroma artificial de mirtilo; Propilenoglicol (E1520); hidróxido de sódio; ácido clorídrico; água purificada.

Qual o aspecto de Diovan e conteúdo da embalagem

Diovan 3 mg/ml solução oral é uma solução límpida, incolor a amarelo-claro.

- A solução é fornecida numa embalagem contendo um frasco de vidro âmbar de 180 ml com fecho de rosca resistente à abertura por crianças e um anel inviolável amarelo. O frasco contém 160 ml de solução. É fornecido com um conjunto de administração contendo um adaptador pressionável para o frasco, uma seringa doseadora de polipropileno de 5 ml para uso oral e um copo-medida de polipropileno de 30 ml.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[A ser completado nacionalmente]

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Este folheto foi aprovado pela última vez em

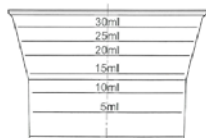
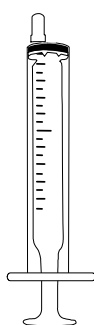
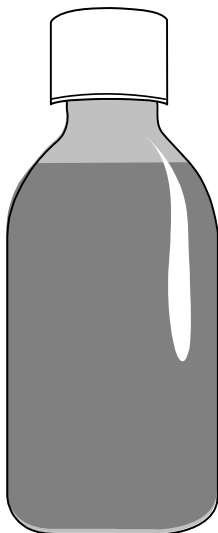
Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

[A ser completado nacionalmente]

INSTRUÇÕES PARA UTILIZAÇÃO DA SERINGA PARA USO ORAL E DO COPO-MEDIDA

Leia atentamente estas instruções antes de tomar o medicamento. As instruções irão ajudá-lo a utilizar correctamente a seringa para administração oral e o copo-medida.

O que irá utilizar



Um adaptador pressionável para o frasco:

- que deve colocar na abertura do frasco.
- Uma vez colocado não o retire.

Um frasco contendo o medicamento:

- com fecho com rosca resistente à abertura por crianças.
- Volte sempre a colocar a tampa depois de utilizar o medicamento.

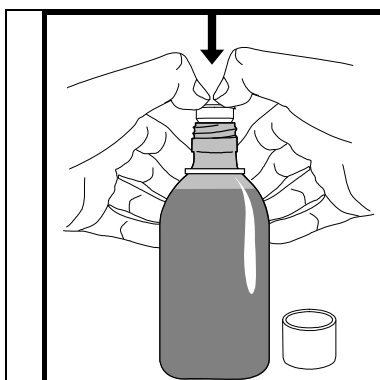
Uma seringa para uso oral:

- que consiste num tubo de plástico transparente com um êmbolo no interior.
- A seringa para uso oral cabe no adaptador do frasco e é utilizada para medir a quantidade necessária de medicamento a retirar do frasco. Use um adaptador novo e uma seringa doseadora para uso oral nova sempre que iniciar um novo frasco de medicamento.

Um copo-medida:

- que pode ser usado se a dose prescrita obrigar a encher a seringa várias vezes.
- Volte sempre a colocar o copo-medida sobre a tampa depois de o utilizar e limpar.

Colocar o adaptador pressionável num frasco novo de medicamento

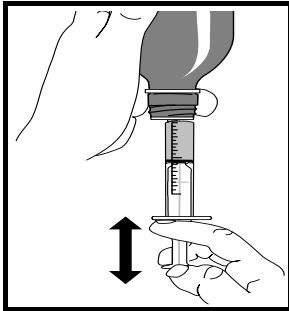
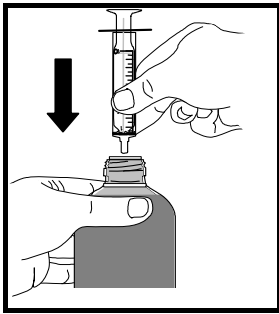


1. Retire a tampa do frasco pressionando-a **com força** e rodando-a no sentido oposto ao dos ponteiros do relógio (como se mostra na tampa).
2. Segurando o frasco aberto sobre uma mesa, coloque o adaptador na abertura do frasco e pressione-o **com força** o máximo que conseguir.

Nota: Se não conseguir pressionar o adaptador até ao final não importa porque este será forçado quando voltar a colocar a tampa no frasco.

3. Volte a colocar a tampa de rosca no frasco.

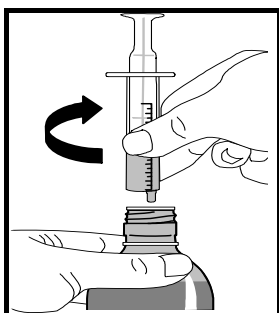
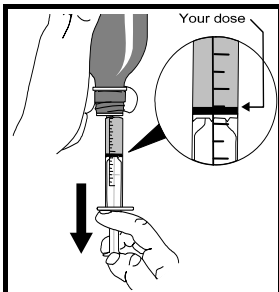
Preparar uma dose de medicamento



4. Retire a tampa do frasco pressionando-a **com força** e rodando-a no sentido oposto ao dos ponteiros do relógio (como se mostra na tampa).
5. Assegure-se que o êmbolo se encontra totalmente dentro da seringa para uso oral.
6. Mantendo o frasco na posição vertical, introduza a seringa para uso oral com **firmeza** no adaptador do frasco.
7. Mantendo a seringa no adaptador, vire cuidadosamente o frasco e a seringa de uso oral ao contrário.
8. Antes de medir a sua dose é necessário eliminar quaisquer bolhas que possam existir dentro da seringa para uso oral. Para isso:
 - puxe lentamente o êmbolo até que a seringa para uso oral fique completamente cheia com medicamento.
 - depois empurre o êmbolo até ao fim de modo a que fique novamente vazia.

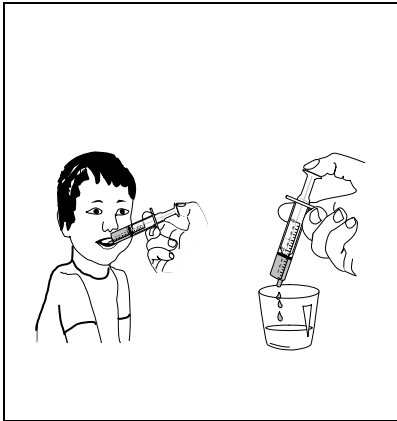
Medir uma dose de medicamento

Nota: A quantidade total de solução que pode ser medida na seringa para uso oral é 5 ml. Dependendo da dose prescrita, pode ser necessário repetir os passos dos pontos 10 a 16 várias vezes. Por exemplo, se a dose prescrita for 13 ml, será necessário medir a solução em 3 fases separadas: 5 ml + 5 ml + 3 ml.



9. Procure a marca na seringa para uso oral que corresponde à quantidade de medicamento requerida.
10. Puxe o êmbolo lentamente até que a parte superior do anel negro interior se encontre exactamente ao nível da marca.
11. Volte a colocar cuidadosamente o frasco e a seringa na posição vertical.
12. Retire a seringa para uso oral do adaptador do frasco rodando-a com cuidado.

Tomar o medicamento



13. Sente-se direito.
 14. Coloque a extremidade da seringa na boca.
 15. Empurre o êmbolo lentamente e engula o medicamento directamente da seringa para uso oral.
 16. Se a dose prescrita obrigar a encher a seringa várias vezes, **pode despejar as doses medidas do medicamento da seringa para o copo-medida** e depois verificar o volume total de solução.
 17. Beba a totalidade da solução imediatamente.
 18. Depois de usar volte a colocar a tampa resistente à abertura por crianças.
19. **Limpar a seringa para uso oral:**
- Limpe o exterior da seringa para uso oral com um pano limpo e seco.
 - Faça-o cada vez que utilizar a seringa para uso oral.
20. **Limpar o copo-medida:**
- Lave o copo-medida com água limpa
 - Limpe o copo-medida com um pano limpo e coloque-o novamente sobre a tampa do frasco.

ANEXO III

CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

As Autoridades Nacionais Competentes deverão assegurar que as seguintes condições são cumpridas pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado:

O Requerente compromete-se a:

- Submeter um Plano de Gestão do Risco (ou a sua actualização) para o Diovan, a nível nacional, tomando em consideração os novos dados pediátricos e as recomendações do CHMP. O Plano de Gestão do Risco deverá incluir:
 - Na especificação de segurança:
 - Os resultados dos estudos de segurança juvenis no que respeita ao risco de nefrotoxicidade e à sua relevância para a utilização nos diferentes grupos pediátricos.
 - A exposição pediátrica em ensaios clínicos e na utilização pós-comercialização por grupo etário, indicação (incluindo utilização não conforme), dose, duração da utilização, sexo e etnia.
 - Em relação a questões de segurança:
 - Riscos identificados: hipercalemia e hipotensão.
 - Riscos potenciais: insuficiência renal, aumento dos valores da função hepática, hipersensibilidade incluindo angioedema e doença do soro, redução dos níveis de hemoglobina/hematócrito e erro de medicação incluindo sobredosagem.
 - Informação em falta: gestão clínica e utilização da farmacoterapia na insuficiência cardíaca pediátrica, enfarte do miocárdio pediátrico recente, hipertensão pediátrica acompanhada de insuficiência renal (GFR < 30 ml/min) e hipertensão pediátrica acompanhada de insuficiência hepática ligeira a moderada.
 - Utilização em crianças com idade inferior a 6 anos.
 - Necessidade de adaptação da dose ao alterar o modo de administração entre a solução oral e comprimidos.
 - No plano de farmacovigilância:
 - Listas de verificação específicas para o acompanhamento dos eventos adversos indicados em cima como riscos potenciais para a população pediátrica.
 - Um estudo destinado principalmente a estabelecer a segurança de longo prazo em doentes pediátricos com doença renal crónica e sem doença renal crónica. O protocolo do estudo será submetido pelo requerente no segundo trimestre de 2010, para concertação com o CHMP, com intervenção do PDCO. O relatório do estudo será finalizado até ao primeiro trimestre de 2014.
 - Um inquérito aos médicos sobre a gestão clínica e a utilização de medicamentos em doentes pediátricos com insuficiência cardíaca. O relatório final do estudo deverá ser submetido até ao último trimestre de 2010.
 - Um estudo de longo prazo no grupo etário mais jovem (1 a 5 anos de idade). O requerente irá iniciar um diálogo científico, através de Aconselhamento Científico do CHMP, com o envolvimento do PDCO, para assistência a nível do desenho do protocolo, com o objectivo de obter mais informações sobre um ensaio relativo ao valsartan no tratamento de hipertensão em crianças mais jovens e definir os objectivos e parâmetros de desenho para a investigação da eficácia nesta população. Depois deste diálogo ter resultado num plano de estudo viável e mutuamente acordado, um novo estudo será iniciado no prazo de um ano.
 - Deverá ser conduzido um estudo comparativo de biodisponibilidade que confirme a dose relativa dos comprimidos e da solução oral. O relatório do estudo será finalizado até ao quarto trimestre de 2010.
- Reinício do ciclo de apresentação de relatórios periódicos de segurança (PSUR) para o Diovan:
 - PSUR semestrais até à obtenção de dois anos completos de experiência com a indicação pediátrica na UE.
 - PSUR anuais nos dois anos subsequentes.
 - A partir daí, apresentação de 3 em 3 anos.Os PSUR devem incidir sobre a utilização na população pediátrica.