

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIILE,
CALEA DE ADMINISTRARE A MEDICAMENTULUI, DEȚINĂTORII AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Formă farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 40 mg Filmdabletten	40 mg	comprimate filmate	orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 40 mg Filmdabletten	40 mg	comprimate filmate	orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 80 mg Filmdabletten	80 mg	comprimate filmate	orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 80 mg Filmdabletten	80 mg	comprimate filmate	orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 160 mg Filmdabletten	160 mg	comprimate filmate	orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 160 mg Filmdabletten	160 mg	comprimate filmate	orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 320 mg Filmdabletten	320 mg	comprimate filmate	orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 320 mg Filmdabletten	320 mg	comprimate filmate	orală
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Formă farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 80 mg	80 mg	comprimate filmate	orală
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 80 mg	80 mg	comprimate filmate	orală
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 160 mg	160 mg	comprimate filmate	orală
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 160 mg	160 mg	comprimate filmate	orală
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 320 mg	320 mg	comprimate filmate	orală
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 320 mg	320 mg	comprimate filmate	orală
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	orală
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	orală
Cipru	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cipru	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Formă farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Cipru	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cipru	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	orală
Cipru	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cipru	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	orală
Cipru	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cipru	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	orală
Republica Cehă	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală
Republica Cehă	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	orală
Danemarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală
Danemarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	orală
Danemarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	orală
Danemarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	orală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentratia</u>	<u>Formă farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Estonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală
Estonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	orală
Estonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	orală
Estonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	orală
Finlanda	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală
Finlanda	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	orală
Finlanda	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	orală
Finlanda	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	orală
Franța	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Franța	Tareg 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală
Franța	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Franța	Tareg 80 mg	80 mg	comprimate filmate	orală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentratia</u>	<u>Formă farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Franța	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Franța	Tareg 160 mg	160 mg	comprimate filmate	orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 80 mg	80 mg	comprimate filmate	orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 80 mg	80 mg	comprimate filmate	orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 160 mg	160 mg	comprimate filmate	orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 160 mg	160 mg	comprimate filmate	orală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Formă farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 320 mg	320 mg	comprimate filmate	orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 320 mg	320 mg	comprimate filmate	orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzac 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzac 80 mg	80 mg	comprimate filmate	orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis	Dalzac 160 mg	160 mg	comprimate filmate	orală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Formă farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
	GR-144 51 Athens				
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 320 mg	320 mg	comprimate filmate	orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 80 mg	80 mg	capsule gelatinoase	orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 80 mg	80 mg	capsule gelatinoase	orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 160 mg	160 mg	capsule gelatinoase	orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 160 mg	160 mg	capsule gelatinoase	orală
Ungaria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Formă farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Ungaria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală
Ungaria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	orală
Ungaria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	orală
Ungaria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	orală
Ungaria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	orală
Ungaria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	orală
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	orală
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	orală
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	orală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Formă farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	orală
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	orală
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	orală
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală
Italia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	40 mg	comprimate filmate	orală
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	80 mg	comprimate filmate	orală
Italia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	80 mg	comprimate filmate	orală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Formă farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	160 mg	comprimate filmate	orală
Italia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	160 mg	comprimate filmate	orală
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	80 mg	capsule	orală
Italia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	80 mg	capsule	orală
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	160 mg	capsule	orală
Italia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	160 mg	capsule	orală
Letonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală
Letonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	orală
Letonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	orală
Letonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	orală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Formă farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Lituania	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	orală
Lituania	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	orală
Lituania	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	orală
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	orală
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	orală
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	orală
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	orală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Formă farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	orală
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	orală
Olanda	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 40	40 mg	comprimate filmate	orală
Olanda	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6800 LZ Arnhem	Diovan 80	80 mg	comprimate filmate	orală
Olanda	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 160	160 mg	comprimate filmate	orală
Olanda	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 320	320 mg	comprimate filmate	orală
Norvegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală
Norvegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	orală
Norvegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	orală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentratia</u>	<u>Formă farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Norvegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	orală
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	40 mg	comprimate filmate	orală
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	80 mg	comprimate filmate	orală
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	160 mg	comprimate filmate	orală
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	320 mg	comprimate filmate	orală
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	40 mg	comprimate filmate	orală
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	80 mg	comprimate filmate	orală
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan g	160 mg	comprimate filmate	orală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Formă farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	320 mg	comprimate filmate	orală
România	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală
România	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	orală
România	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	orală
Republica Slovacă	Novartis s.r.o. Prague Republica Cehă	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală
Republica Slovacă	Novartis s.r.o. Prague Republica Cehă	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	orală
Republica Slovacă	Novartis s.r.o. Prague Republica Cehă	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	orală
Republica Slovacă	Novartis s.r.o. Prague Republica Cehă	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	orală
Republica Slovacă	Novartis s.r.o. Prague Republica Cehă	Diovan 80 mg	80 mg	capsule gelatinoase	orală
Republica Slovacă	Novartis s.r.o. Prague Republica Cehă	Diovan 160 mg	160 mg	capsule gelatinoase	orală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Formă farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg filmso obložene tablete	40 mg	comprimate filmate	orală
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg filmso obložene tablete	80 mg	comprimate filmate	orală
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg filmso obložene tablete	160 mg	comprimate filmate	orală
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg filmso obložene tablete	320 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan Cardio 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress Cardio 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten Cardio 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 80 mg	80 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 80 mg	80 mg	comprimate filmate	orală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Formă farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 160 mg	160 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 160 mg	160 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 320 mg	320 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 320 mg	320 mg	comprimate filmate	orală
Suedia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	40 mg	comprimate filmate	orală
Suedia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	40 mg	comprimate filmate	orală
Suedia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	40 mg	comprimate filmate	orală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Formă farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Suedia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	80 mg	comprimate filmate	orală
Suedia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	80 mg	comprimate filmate	orală
Suedia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	80 mg	comprimate filmate	orală
Suedia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	160 mg	comprimate filmate	orală
Suedia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	160 mg	comprimate filmate	orală
Suedia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	160 mg	comprimate filmate	orală
Suedia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	320 mg	comprimate filmate	orală
Suedia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	320 mg	comprimate filmate	orală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Formă farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Suedia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	320 mg	comprimate filmate	orală
Suedia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	80 mg	capsule gelatinoase	orală
Suedia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	160 mg	capsule gelatinoase	orală
Marea Britanie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	orală
Marea Britanie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	orală
Marea Britanie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	Diovan 40 mg	40 mg	Capsule gelatinoase	orală
Marea Britanie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	Diovan 80 mg	80 mg	capsule gelatinoase	orală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentratia</u>	<u>Formă farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Marea Britanie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	Diovan 160 mg	160 mg	capsule gelatinoase	orală

ANEXA II

CONCLUZIILE ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVELE PENTRU MODIFICAREA REZUMATELOR CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, A ETICHETĂRII ȘI A PROSPECTULUI PREZENTATE DE CĂTRE EMEA

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU DIOVAN ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (VEZI ANEXA I)

Diovan conține valsartan, un antagonist oral de receptor de angiotensină II (ARAI). Diovan a fost inclus în lista de produse pentru armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului întocmită de Grupul de coordonare pentru proceduri de recunoaștere reciprocă și descentralizare (uz uman) în conformitate cu articolul 30 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, cu modificările ulterioare, deoarece produsul medicamentos menționat anterior nu are același rezumat al caracteristicilor produsului în toate statele membre ale UE, Islanda și Norvegia.

Evaluare critică

Un număr de domenii de dezacord legate de informațiile referitoare la Diovan au fost evaluate de către Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman și au fost adoptate informațiile revizuite referitoare la produs. Principalele domenii pentru armonizare au fost următoarele.

4.1- Indicații terapeutice

Cu privire la indicația în caz de hipertensiune, CHMP a considerat că valsartanul reprezintă o terapie dovedită în hipertensiune și nu există un dezacord substanțial între rezumatele naționale ale caracteristicilor produsului. De asemenea, CHMP a fost de părere că doza de 320 de miligrame asigură o reducere adițională modestă, dar semnificativă din punct de vedere statistic a tensiunii arteriale diastolice medii în repaus și a tensiunii arteriale sistolice medii în repaus în comparație cu doza de 160 mg și o creștere modestă similară a ratei de control al tensiunii arteriale. Textul armonizat propus pentru această secțiune cu privire la această indicație este acceptat de majoritatea membrilor Comitetului pentru produse medicamentoase de uz uman; de aceea a fost adoptată următoarea formulare:

„Tratamentul hipertensiunii esențiale”

Cu privire la indicația în infarctul miocardic recent, Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman a remarcat că această indicație a fost limitată la pacienții cu intoleranță la inhibitorii de enzimă de conversie a angiotensinei din unele state membre. Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman a luat în considerare studiul VALIANT, studiu ce a demonstrat că administrarea de valsartan în monoterapie este cel puțin la fel de eficientă ca administrarea captoprilului în monoterapie pentru reducerea mortalității totale după un infarct miocardic acut. Rezultatele pentru obiectivele secundare specificate anterior susțin că valsartanul este la fel de eficient ca și captoprilul. Luând în considerare lipsa de inferioritate a rezultatului clinic pentru valsartan în comparație cu tratamentul standard actual, un inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei, Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman a adoptat următoarea formulare armonizată pentru această indicație:

„Tratamentul pacienților stabili clinic cu insuficiență cardiacă simptomatică sau disfuncție sistolică de ventricul stâng asimptomatică după un infarct miocardic recent (12 ore – 10 zile)”

Indicația terapeutică pentru insuficiența cardiacă este susținută în principal de un studiu amplu despre morbiditatea pe termen lung, studiul denumit „Valsartan Heart Failure Trial” (Val-HeFT), în care valsartanul a redus riscul legat de primul eveniment morbid, mortalitate, numărul total de spitalizări din cauza insuficienței cardiace. De asemenea, s-a demonstrat că valsartanul are efecte benefice asupra semnelor și simptomelor de insuficiență cardiacă. Această indicație a fost aprobată în toate statele membre și Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman a adoptat următoarea formulare:

„Tratamentul insuficienței cardiace simptomatice când nu pot fi administrați inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei sau ca adjuvant la tratamentul cu inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei când nu pot fi administrate beta blocante”

4.2 - Posologie

Primul domeniu de dezacord îl reprezintă administrarea combinației triple (valsartan + inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei + beta blocant) în insuficiența cardiacă cronică.

Programul de dozare pentru administrarea terapeutică de valsartan în insuficiența cardiacă s-a bazat pe studiul Val-HeFT. În plus, studiul VALIANT a demonstrat că mortalitatea nu a crescut la pacienții care au primit combinația triplă. Prin urmare, în situația de administrare potențială a combinației triple, textul din rezumatul caracteristicilor produsului a fost modificat pentru a indica că trebuie administrat cu precauție (în loc de „nu se recomandă”).

Comitetul pentru produse medicamentose de uz uman a considerat că există puțină susținere pentru administrarea combinației triple până acum. În opinia Comitetului pentru produse medicamentose de uz uman, formularea „nu se recomandă” trebuie folosită până când vor exista dovezi mai solide în susținerea profilului beneficiu/risc legat de combinația triplă. De aceea, titularul autorizației de introducere pe piață va căuta să soluționeze problema lipsei de beneficii clinice (adiționale) și a efectelor adverse crescute. În concluzie, Comitetul pentru produse medicamentose de uz uman adoptă textul revizuit: *„Doza de început recomandată de Diovan este de 40 mg de două ori pe zi. Creșterea la o concentrație de 80 mg și 160 mg de două ori pe zi trebuie făcută la intervale de cel puțin două săptămâni pentru a atinge cea mai mare doză tolerată de pacient. Trebuie luată în considerare reducerea dozei dacă sunt administrate concomitent diuretice. Doza maximă zilnică administrată în studiile clinice este de 320 mg în doze divizate.*

Valsartan poate fi administrat împreună cu alte terapii ale insuficienței cardiace. Cu toate acestea, combinația triplă de inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei, beta blocant și valsartan nu este recomandată (vezi pct. 4.4 și 5.1). Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă întotdeauna evaluarea funcției renale”.

Luând la cunoștință comentariile făcute de Comitetul pentru produse medicamentose de uz uman și de raportori și în absența unor date noi legate de terapia triplă cu valsartan, titularul autorizației de introducere pe piață a propus înlocuirea formulării „combinația triplă cu un inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei, un beta blocant și valsartan nu este recomandată” în insuficiența cardiacă cronică, așa cum a fost cerut în secțiunile relevante din rezumatul caracteristicilor produsului (pct. 4.2 și 4.4). Formularea propusă de Comitetul pentru produse medicamentose de uz uman a fost acceptată de către titularul autorizației de introducere pe piață. Problema a fost rezolvată.

Și la punctul 4.2 există diferențe între rezumatele caracteristicilor produsului din statele membre legate de dozele recomandate la pacienții cu deteriorarea funcției renale și hepatice.

Cu privire la deteriorarea funcției renale, administrarea de valsartan în doză de început de 80 mg, fără ajustarea dozei la pacienții cu funcție renală redusă (clearance al creatininei >10 ml/min) este susținută atât de datele despre eficacitate și siguranță din studiul 27, cât și de datele farmacocinetice din studiul 12. De asemenea, în studiul 27, cinetica valsartanului a fost investigată la pacienții hipertensivi cu funcția renală deteriorată (clearance al creatininei: 16-116 mL/min). Comitetul pentru produse medicamentose de uz uman a considerat că eliminarea valsartanului în stare stabilă este similară la pacienții cu deteriorarea funcției renale în comparație cu voluntarii sănătoși și a adoptat următoarea formulare: *„Nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu clearance la creatinină >10 ml/min.”*

Cu privire la deteriorarea funcției hepatice, CHMP a remarcat că majoritatea cantității de valsartan este eliminată în principal sub formă nemodificată în bilă, prin clearance hepatic. Valsartanul nu este supus biotransformării extensive și 70% din doza disponibilă este excretată. Posibilitatea ca funcția hepatică per se să afecteze cinetica valsartanului este, prin urmare, limitată, cu excepția cazului în care există obstrucție biliară sau boală hepatică colestatică (definită printr-o concentrație a fosfatazei alcaline de două ori mai mare față de limita normală superioară). În studiul 46, expunerea la valsartan a fost determinată la pacienții cu deteriorare ușoară și moderată a funcției hepatice. Expunerea la valsartan nu este corelată cu gradul de disfuncție hepatică, cu toate că prezența bolii hepatice tinde să determine creșterea ASC

plasmatică a valsartanului. Pe baza magnitudinii modeste a creșterii observate a ASC și a indicelui terapeutic larg pentru valsartan, nu este considerată necesară o ajustare inițială a dozei la pacienții cu deteriorare ușoară spre moderată a funcției hepatice (fără colestază). Pe baza studiului farmacocinetic, doza de valsartan nu trebuie să depășească 80 mg la acești pacienți și trebuie administrată cu atenție. Valsartanul nu trebuie administrat la pacienții cu deteriorare severă a funcției hepatice, ciroză sau obstrucție biliară. Formularea propusă de titularul autorizației de introducere pe piață în rezumatul caracteristicilor produsului a fost acceptată de Comitetul pentru produse medicamentose de uz uman și a fost adoptată următoarea formulare: „*La pacienții cu deteriorare ușoară spre moderată a funcției hepatice fără colestază doza de valsartan nu trebuie să depășească 80 mg (a se vedea pct. 4.4).*”

4.3 - Contraindicații

A existat un dezacord legat de contraindicarea sau nu a administrării de Diovan la pacienții cu insuficiență renală. După evaluarea datelor disponibile, Comitetul pentru produse medicamentose de uz uman a considerat că administrarea valsartanului de 80 mg ca doză de început, fără ajustarea dozei, la pacienții cu funcție renală redusă (clearance la creatinină >10 ml/min) este susținută atât de datele despre eficacitate, cât și de cele despre siguranță din diferite studii. Siguranța și tolerabilitatea valsartanului la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <10 ml/min) nu au fost evaluate în niciun studiu clinic. Cu toate acestea, nu pot fi prezise niciun fel de probleme legate de siguranță, deoarece valsartanul nu are probleme specifice de siguranță asociate cu insuficiența renală în general. Comitetul pentru produse medicamentose de uz uman a considerat ca fiind acceptabil să înlăture această contraindicație, deoarece principala modalitate de eliminare a valsartanului este pe calea biliară, iar clearance-ul renal reprezintă mai puțin de 30% din clearance-ul plasmatic. Pe baza acestor date, este de așteptat ca tolerabilitatea să fie similară între cele două grupuri.

De asemenea, Comitetul pentru produse medicamentose de uz uman a considerat că, având în vedere că Diovan este eliminat pe cale biliară, acesta trebuie să fie contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice severe și „nu trebuie administrat la pacienții cu deteriorare severă a funcției hepatice, ciroză sau obstrucție biliară”. În ceea ce privește contraindicația legată de administrarea Diovan în timpul sarcinii și alăptării, Comitetul pentru produse medicamentose de uz uman, în concordanță cu recomandările experților în farmacovigilență, a considerat că trebuie înlăturată contraindicația și că următoarea recomandare trebuie inclusă în secțiunea specifică relevantă pentru sarcină și lactație, după cum urmează: „*Deoarece nu există informații disponibile legate de administrarea valsartanului în timpul alăptării, Diovan (Valsartan) nu este recomandat și sunt preferate tratamente alternative cu profiluri de siguranță mai bine dovedite în timpul alăptării, mai ales în timpul alăptării unui nou-născut sau a unui prematur.*”

4.5 - Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Comitetul pentru produse medicamentose de uz uman a luat în considerare precauțiile legate de administrarea concomitentă de alte medicamente ce conțin sau cresc nivelul de potasiu și a adoptat următoarea formulare: „*Dacă un medicament care afectează nivelurile de potasiu este considerat necesar în combinație cu valsartan, este recomandată monitorizarea nivelurilor plasmaticice de potasiu.*”

De asemenea, Comitetul pentru produse medicamentose de uz uman a considerat că este nevoie de precauții speciale pentru pacienții cu deteriorare hepatică și/sau colestază, întrucât cea mai mare parte a valsartanului este eliminată, mai ales sub formă nemodificată, în bilă, prin clearance hepatic. Datorită indicelui terapeutic mare al valsartan, nu este considerată necesară o ajustare inițială a dozei la pacienții cu deteriorare ușoară spre moderată a funcției hepatice (fără colestază). Potrivit studiului farmacocinetic, doza de valsartan nu trebuie să depășească 80 mg la acești pacienți și trebuie administrată cu atenție.

Comitetul pentru produse medicamentose de uz uman a fost de acord cu formularea propusă privind precauțiile la dozarea Diovan, considerând că nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu clearance al creatininei >10 ml/min și că, la pacienții cu deteriorare ușoară spre moderată a funcției hepatice fără colestază, doza de valsartan nu trebuie să depășească 80 mg (a se vedea pct. 4.4).

Punctele 4.5, 5.1 și 5.2 au fost actualizate pentru a garanta siguranța medicamentului.

Următoarea propoziție a fost adăugată la punctul 5.2: „*Diovan nu a fost studiat la pacienții cu disfuncție hepatică severă*”. Despre pacienții cu clearance al creatininei <10 ml/min și cei dializați nu există date disponibile, de aceea, valsartanul trebuie administrat cu atenție la acești pacienți.

4.8 - Reacții adverse

Principala discuție în legătură cu acest punct a fost despre prezentarea reacțiilor adverse în rezumatul caracteristicilor produsului. Titularul autorizației de introducere pe piață a creat un singur tabel cu toate reacțiile adverse relevante pentru toate cele trei indicații: hipertensiune, post infarct miocardic și insuficiență cardiacă cronică. Cu toate acestea, Comitetul pentru produse medicamentose de uz uman a cerut rezumarea tuturor indicațiilor într-un singur tabel, conform Ghidului privind rezumatele caracteristicilor produsului. Titularul autorizației de introducere pe piață a propus adăugarea de note de subsol specifice indicației, dar Comitetul pentru produse medicamentose de uz uman a considerat că folosirea extensivă a notelor de subsol propusă are o valoare mică pentru cel care prescrie medicamentul și reacțiile adverse au fost mutate în cadrul categoriei de frecvență reprezentând cea mai mare frecvență (vezi rezumatul caracteristicilor produsului și prospectul produsului atașate).

MOTIVELE PENTRU MODIFICAREA REZUMATELOR CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, A ETICHETĂRII ȘI A PROSPECTULUI

Întrucât

- obiectivul sesizării a fost armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului.

- rezumatele caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de către titularul autorizației de introducere pe piață s-au bazat pe documentația înaintată și pe dezbaterile științifice din cadrul Comitetului,

CHMP recomandă modificarea autorizației (autorizațiilor) de introducere pe piață ale cărei (căror) rezumate ale caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt stabilite în Anexa III pentru Diovan și denumirile asociate (a se vedea Anexa I).

ANEXA III

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI,
ETICHETARE ȘI PROSPECT**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 40 mg, comprimate filmate
Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 40 mg, capsule
Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 80 mg, comprimate filmate
Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 80 mg, capsule
Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 160 mg, comprimate filmate
Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 160 mg, capsule
Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 320 mg, comprimate filmate
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține valsartan 40 mg
O capsulă conține valsartan 40 mg
Un comprimat filmat conține valsartan 80 mg
O capsulă conține valsartan 80 mg
Un comprimat filmat conține valsartan 160 mg
O capsulă conține valsartan 160 mg
Un comprimat filmat conține valsartan 320 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.
[A se completa la nivel național]

3. FORMA FARMACEUTICĂ

[A se completa la nivel național]

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Infarct miocardic recent

Tratamentul pacienților stabili din punct de vedere clinic, cu insuficiență cardiacă simptomatică sau disfuncție sistolică ventriculară stângă asimptomatică după un infarct miocardic recent (12 ore-10 zile) (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Insuficiență cardiacă

Tratamentul simptomatic al insuficienței cardiace când nu pot fi utilizați inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), sau ca tratament adjuvant pentru inhibitorii ECA când nu pot fi utilizate beta-blocante (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Hipertensiune arterială

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Infarct miocardic recent

Tratamentul pacienților stabili din punct de vedere clinic, cu insuficiență cardiacă simptomatică sau disfuncție sistolică ventriculară stângă asimptomatică după un infarct miocardic recent (12 ore-10 zile) (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Insuficiență cardiacă

Tratamentul simptomatic al insuficienței cardiace când nu pot fi utilizați inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), sau ca tratament adjuvant pentru inhibitorii ECA când nu pot fi utilizate beta-blocante (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Hipertensiune arterială

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Infarct miocardic recent

La pacienții stabili din punct de vedere clinic, tratamentul poate fi inițiat, cel mai devreme, la 12 ore după producerea infarctului miocardic. După administrarea unei doze inițiale de 20 mg de două ori pe zi, tratamentul cu valsartan trebuie ajustat prin creștere treptată până la 40 mg, 80 mg și 160 mg de două ori pe zi, în cursul următoarelor câteva săptămâni. Doza inițială este obținută utilizând comprimatele divizabile de 40 mg.

Doza țintă maximă este de 160 mg, de două ori pe zi. În general, se recomandă ca pacienții să ajungă la doza de 80 mg de două ori pe zi la două săptămâni de la începerea tratamentului iar doza țintă maximă, de 160 mg de două ori pe zi, să fie atinsă după trei luni, în funcție de tolerabilitatea pacientului. Dacă apare hipotensiunea arterială simptomatică sau disfuncția renală, trebuie avută în vedere o reducere a dozei. Valsartanul poate fi utilizat la pacienții tratați cu alte medicamente utilizate în tratamentul post-infarct miocardic, de exemplu trombolitice, acid acetilsalicilic, beta-blocante, statine și diuretice. Nu este recomandată asocierea cu inhibitorii ECA (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Evaluarea pacienților post-infarct miocardic trebuie întotdeauna să includă evaluarea funcției renale.

Insuficiență cardiacă

Doza inițială de Diovan recomandată este de 40 mg, de două ori pe zi. Creșterea dozei la 80 mg și 160 mg de două ori pe zi, trebuie făcută treptat, la intervale de cel puțin două săptămâni, până la administrarea celei mai mari doze tolerate de către pacient. Trebuie avută în vedere reducerea dozelor diureticelor administrate în mod concomitent. Doza zilnică maximă administrată în cadrul studiilor clinice este de 320 mg, administrată fracționat.

Valsartan poate fi administrat în asociere cu alte medicamente pentru insuficiența cardiacă. Cu toate acestea, administrarea concomitentă a valsartanului cu un inhibitor ECA și un beta blocant nu este recomandată (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă întotdeauna și evaluarea funcției renale.

Hipertensiune arterială

Doza inițială de Diovan recomandată este de 80 mg, o dată pe zi. Efectul antihipertensiv este prezent în mod substanțial după 2 săptămâni, iar efectele maxime sunt obținute după 4 săptămâni. La pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat, doza poate fi crescută la 160 mg, până la maximum 320 mg.

De asemenea, Diovan poate fi administrat în asociere cu alte medicamente antihipertensive. Asocierea unui diuretic precum hidroclorotiazida va scădea și mai mult tensiunea arterială la acești pacienți.

Infarct miocardic recent

La pacienții stabili din punct de vedere clinic, tratamentul poate fi inițiat, cel mai devreme, la 12 ore după producerea infarctului miocardic. După administrarea unei doze inițiale de 20 mg de două ori pe zi, tratamentul cu valsartan trebuie crescut treptat până la 40 mg, 80 mg și 160 mg de două ori pe zi, în cursul următoarelor câteva săptămâni. Doza inițială este obținută utilizând comprimatele divizabile de 40 mg.

Doza țintă maximă este de 160 mg, de două ori pe zi. În general, se recomandă ca pacienții să ajungă la doza de 80 mg de două ori pe zi la două săptămâni de la începerea tratamentului iar doza țintă maximă, de 160 mg de două ori pe zi, să fie atinsă după trei luni, în funcție de tolerabilitatea pacientului. Dacă apare hipotensiunea arterială simptomatică sau disfuncția renală, trebuie avută în vedere o reducere a dozei.

Valsartanul poate fi utilizat la pacienții tratați cu alte medicamente utilizate în tratamentul post-infarct miocardic, de exemplu trombolitice, acid acetilsalicilic, beta-blocante, statine și diuretice. Nu este recomandată asocierea cu inhibitorii ECA (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Evaluarea pacienților post-infarct miocardic trebuie întotdeauna să includă evaluarea funcției renale.

Insuficiență cardiacă

Doza inițială de Diovan recomandată este de 40 mg, de două ori pe zi. Creșterea dozei la 80 mg și 160 mg de două ori pe zi, trebuie făcută treptat la intervale de cel puțin două săptămâni, până la administrarea celei mai mari doze tolerate de către pacient. Trebuie avută în vedere reducerea dozelor diureticelor administrate în mod concomitent. Doza zilnică maximă administrată în cadrul studiilor clinice este de 320 mg, administrată fracționat.

Valsartan poate fi administrat în asociere cu alte medicamente pentru insuficiența cardiacă. Cu toate acestea, administrarea concomitentă a valsartanului cu un inhibitor ECA și un beta blocant nu este recomandată (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă întotdeauna și evaluarea funcției renale.

Hipertensiune arterială

Doza inițială de Diovan recomandată este de 80 mg, o dată pe zi. Efectul antihipertensiv este prezent în mod substanțial după 2 săptămâni, iar efectele maxime sunt obținute după 4 săptămâni. La pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată în adecvat, doza poate fi crescută la 160 mg, până la maximum 320 mg.

De asemenea, Diovan poate fi administrat în asociere cu alte medicamente antihipertensive. Asocierea unui diuretic precum hidroclorotiazida va scădea și mai mult tensiunea arterială la acești pacienți.

Mod de administrare

Diovan poate fi administrat independent față de orarul meselor și trebuie administrat cu apă.

Informații suplimentare privind categoriile speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiența renală

Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu un clearance al creatininei >10 ml/min (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiența hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, fără colestază, doza de valsartan nu trebuie să depășească 80 mg. Diovan este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și la pacienții cu colestază (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Diovan nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și colestază.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hiperkaliemie

Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu suplimentele de potasiu, diureticele care rețin potasiu, substituenți minerali pentru regim hiposodat care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește potasemia (heparină, etc.). Potasemia trebuie monitorizată dacă se consideră necesar..

Pacienții cu depleție sodică și/sau de volum

La pacienții cu depleție severă sodică și/sau de volum, precum aceia tratați cu doze crescute de diuretice, în cazuri rare poate apărea hipotensiune arterială simptomatică după inițierea tratamentului cu Diovan. Depleția sodică și/sau de volum trebuie corectată înaintea începerii tratamentului cu Diovan, de exemplu prin reducerea dozei de diuretic.

Stenoza arterei renale

Nu a fost stabilită siguranța utilizării Diovan la pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză pe rinichi unic.

Administrarea pe termen scurt de Diovan la doisprezece pacienți cu hipertensiune arterială secundară renovasculară datorată stenozei unilaterale de arteră renală nu a indus nicio modificare semnificativă în ceea ce privește hemodinamica renală, creatinina serică sau azotul ureic din sânge (BUN). Cu toate acestea, deoarece alte medicamente care interferă cu sistemul renină-angiotensină pot crește ureea sanguină și creatinina plasmatică la pacienți cu stenoză unilaterală de arteră renală, se recomandă monitorizarea funcției renale pe durata tratamentului cu valsartan.

Transplantul renal

Până în prezent nu există experiență privind utilizarea în condiții de siguranță a Diovan la pacienții care au efectuat recent transplant renal.

Hiperaldosteronismul primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu trebuie tratați cu Diovan deoarece sistemul renină-angiotensină al acestora nu este activat.

Stenoza valvei aortice și mitrale, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă

La fel ca în cazul tuturor celorlalte vasodilatatoare, este indicată o atitudine deosebit de precaută la pacienții care suferă de stenoză aortică sau mitrală ori de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă (CMHO).

Insuficiența renală

Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu un clearance al creatininei >10 ml/min. În prezent, nu există experiență privind utilizarea în condiții de siguranță la pacienții cu un clearance al creatininei <10 ml/min și la cei dializați, prin urmare valsartan trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiența hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, fără colestază, Diovan trebuie utilizat cu precauție (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Sarcina

Nu trebuie inițiat tratamentul cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (ARAI) în timpul sarcinii. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie să treacă la un tratament anti-hipertensiv alternativ cu medicamente care au un profil de siguranță cunoscut pentru utilizarea în sarcină. Când este diagnosticată prezența sarcinii trebuie să fie imediat oprit tratamentul cu ARAII și, dacă este cazul, să fie instituit un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Infarctul miocardic recent

Asocierea de captopril și valsartan nu a demonstrat niciun beneficiu clinic suplimentar, în schimb riscul apariției reacțiilor adverse a fost crescut comparativ cu tratamentul cu medicamentele respective (vezi pct. 4.2 și 5.1). Prin urmare, nu este recomandată asocierea dintre valsartan și un inhibitor ECA.

Inițierea tratamentului la pacienții post-infarct miocardic trebuie făcută cu prudență. Evaluarea pacienților post-infarct miocardic trebuie întotdeauna să includă evaluarea funcției renale (vezi pct. 4.2).

Utilizarea Diovan la pacienții post-infarct miocardic conduce frecvent la o anumită scădere a tensiunii arteriale, dar întreruperea tratamentului datorită hipotensiunii arteriale simptomatice persistente nu este, de regulă, necesară dacă sunt urmate recomandările privind dozajul (vezi pct. 4.2).

Insuficiența cardiacă

La pacienții cu insuficiență cardiacă, tripla asociere a unui inhibitor ECA, unui beta-blocant și Diovan nu a demonstrat niciun beneficiu clinic (vezi pct. 5.1). Această asociere pare să crească riscul de reacții adverse, fiind astfel nerecomandată.

Inițierea tratamentului la pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie făcută cu prudență. Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie întotdeauna să includă evaluarea funcției renale (vezi pct. 4.2).

Utilizarea Diovan la pacienții cu insuficiență cardiacă conduce frecvent la o anumită scădere a tensiunii arteriale, dar întreruperea tratamentului datorită hipotensiunii arteriale simptomatice persistente nu este, de regulă, necesară dacă sunt urmate recomandările privind dozajul (vezi pct. 4.2).

La pacienții a căror funcție renală poate depinde de activitatea sistemului renină-angiotensină (de exemplu pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei a fost asociat cu oligurie și/sau azotemie progresivă și, în cazuri rare, cu insuficiență renală acută și/sau deces. Deoarece valsartanul este un antagonist al angiotensinei II, nu poate fi exclusă posibilitatea ca utilizarea Diovan să fie asociată cu deteriorarea funcției renale.

Infarct miocardic recent

Asocierea de captopril și valsartan nu a demonstrat niciun beneficiu clinic suplimentar, în schimb riscul apariției reacțiilor adverse a fost crescut comparativ cu tratamentul cu medicamentele respective (vezi pct. 4.2 și 5.1). Prin urmare, nu este recomandată asocierea dintre valsartan și un inhibitor al ECA.

Inițierea tratamentului la pacienții post-infarct miocardic trebuie făcută cu prudență. Evaluarea pacienților post-infarct miocardic trebuie întotdeauna să includă evaluarea funcției renale (vezi pct. 4.2).

Utilizarea Diovan la pacienții post-infarct miocardic conduce frecvent la o anumită reducere a tensiunii arteriale, dar întreruperea tratamentului datorită hipotensiunii arteriale simptomatice persistente nu este, de regulă, necesară dacă sunt urmate recomandările privind dozajul (vezi pct. 4.2).

Insuficiența cardiacă

La pacienții cu insuficiență cardiacă, tripla asociere a unui inhibitor ECA, unui beta-blocant și Diovan nu a demonstrat niciun beneficiu clinic (vezi pct. 5.1). Această asociere pare să crească riscul de reacții adverse, fiind astfel nerecomandată.

Inițierea tratamentului la pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie făcută cu prudență. Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie întotdeauna să includă evaluarea funcției renale (vezi pct. 4.2).

Utilizarea Diovan la pacienții cu insuficiență cardiacă conduce frecvent la o anumită scădere a tensiunii arteriale, dar întreruperea tratamentului datorită hipotensiunii arteriale simptomatice persistente nu este, de regulă, necesară dacă sunt urmate recomandările privind dozajul (vezi pct. 4.2).

La pacienții a căror funcție renală poate depinde de activitatea sistemului renină-angiotensină (de exemplu pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei a fost asociat cu oligurie și/sau azotemie progresivă și, în cazuri rare, cu insuficiență renală acută și/sau deces. Deoarece valsartanul este un antagonist al angiotensinei II, nu poate fi exclusă posibilitatea ca utilizarea Diovan să fie asociată cu deteriorarea funcției renale.

Alte probleme date de stimularea sistemului renină-angiotensină

La pacienții a căror funcție renală poate depinde de activitatea sistemului renină-angiotensină (de exemplu pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei a fost asociat cu oligurie și/sau azotemie progresivă și, în cazuri rare, cu

insuficiența renală acută și/sau deces. Deoarece valsartanul este un antagonist al angiotensinei II, nu poate fi exclusă posibilitatea ca utilizarea Diovan să fie asociată cu deteriorarea funcției renale.

4.5 Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

Utilizare concomitentă nerecomandată

Litiul

Au fost raportate creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice de litiu și toxicității acestuia în timpul administrării concomitente de inhibitori ECA. Datorită lipsei de experiență privind utilizarea concomitentă a valsartanului și litiului, această asocieră nu este recomandată. Dacă utilizarea acestei asocieri este necesară, se recomandă monitorizarea atentă a valorilor litiului seric.

Diureticele care rețin potasiu, suplimentele de potasiu, substituentele minerale pentru regim hiposodat și alte substanțe care pot crește potasiemia

Dacă se consideră necesară asocierea unui medicament care afectează potasemia cu valsartan, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de potasiu.

Utilizarea concomitentă necesită precauție

Medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS), incluzând inhibitori selectivi COX-2, acid acetilsalicilic >3 g/zi și AINS neselectivi

Atunci când antagoniștii angiotensinei II sunt administrați concomitent cu AINS, poate apărea atenuarea efectului antihipertensiv. În plus, folosirea concomitentă a antagoniștilor angiotensinei II cu AINS pot duce la creșterea riscului de degradare a funcției renale și la creșterea potasemiei. De aceea, la începutul tratamentului se recomandă monitorizarea funcției renale precum și hidratarea corespunzătoare a pacientului.

Alte reacții

În cadrul studiilor de interacțiune medicamentoasă cu valsartan, nu au fost constatate interacțiuni cu semnificație clinică între valsartan sau oricare dintre următoarele medicamente: cimetidină, warfarină, furosemid, digoxină, atenolol, indometacin, hidroclorotiazidă, amlodipină, glibenclamidă.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu se recomandă utilizarea antagoniștilor receptorilor de angiotensină II (ARAI) în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea ARAII în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Datele epidemiologice privind riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitorii ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, nu poate fi exclusă o mică creștere a gradului de risc. Deși nu există date epidemiologice provenite din studii controlate privind riscul indus de utilizarea ARAII, pot exista riscuri similare în cazul acestei clase de medicamente. Cu excepția cazurilor în care este continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie să treacă la un tratament anti-hipertensiv alternativ cu medicamente care au un profil de siguranță cunoscut pentru utilizarea în sarcină. Când este diagnosticată prezența sarcinii trebuie să fie imediat oprit tratamentul cu ARAII și, dacă este cazul, să fie instituit un tratament alternativ. Se cunoaște că expunerea la tratamentul cu ARAII în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce toxicitate fetală la om (diminuarea funcției renale, oligohidramnios, întârzierea osificării craniene) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkalemie); vezi și pct. 5.3, „Date preclinice de siguranță”.

În cazul în care expunerea la ARAII a avut loc începând cu cel de-al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea ecografică a funcției renale și a craniului. Sugarii ai căror mame au luat ARAII trebuie observați atent din punct de vedere al apariției hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Întrucât nu sunt disponibile informații privind utilizarea valsartanului în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea Diovan, fiind preferabil un alt tratament, cu un profil de siguranță mai bine stabilit în ceea ce privește alăptarea, în special dacă este vorba de alăptarea unui nou-născut sau a unui sugar născut prematur.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor, trebuie avut în vedere că pot apărea, ocazional, stări de vertij sau epuizare.

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice controlate la pacienții cu hipertensiune arterială, incidența globală a reacțiilor adverse (RA) a fost comparabilă cu cea pentru placebo și este compatibilă cu profilul farmacologic al valsartanului. Incidența RA nu a părut să fie asociată cu doza sau durata tratamentului și, de asemenea, nu a demonstrat nicio legătură cu sexul, vârsta sau rasa.

RA raportate în cadrul studiilor clinice, experienței ulterioare punerii pe piață și rezultatelor testelor de laborator sunt prezentate mai jos, conform clasificării pe aparate, sisteme și organe.

Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea frecvenței, începând cu cele mai frecvente, după următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); foarte rare ($< 1/10.000$), inclusiv raportările izolate. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

În cazul tuturor RA raportate în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață și rezultatelor testelor de laborator nu a fost posibilă atribuirea unei clase de frecvență și, prin urmare, acestea sunt menționate „cu frecvență necunoscută”.

▪ Hipertensiune arterială

Tulburări hematologice și limfatice	
Cu frecvență necunoscută	Scăderea hemoglobinei, scăderea hematocritului, neutropenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Cu frecvență necunoscută	Hipersensibilizare, inclusiv boala serului
Tulburări metabolice și de nutriție	
Cu frecvență necunoscută	Creșterea potasemiei
Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente	Vertij
Tulburări vasculare	
Cu frecvență necunoscută	Vasculită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	Tuse
Tulburări gastrointestinale	
Mai puțin frecvente	Durere abdominală
Tulburări hepatobiliare	

Cu frecvență necunoscută	Creșterea valorilor testelor funcției hepatice, inclusiv creșterea bilirubinemiei
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Cu frecvență necunoscută	Angioedem, erupție cutanată tranzitorie, prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Cu frecvență necunoscută	Mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Cu frecvență necunoscută	Insuficiență renală și disfuncție renală, creșterea creatininemiei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente	Oboseală

Profilul de siguranță constatat în cadrul studiilor clinice controlate la pacienții post-infarct miocardic și/sau cu insuficiență cardiacă este diferit față de profilul de siguranță general observat la pacienții hipertensivi. Acest lucru poate avea legătură cu patologia de bază a pacienților. RA care au apărut la pacienții post-infarct miocardic și/sau cu insuficiență cardiacă sunt prezentate mai jos:

▪ **Post-infarct miocardic și/sau insuficiență cardiacă**

Tulburări hematologice și limfatice	
Cu frecvență necunoscută	Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Cu frecvență necunoscută	Hipersensibilizare, inclusiv boala serului
Tulburări metabolice și de nutriție	
Mai puțin frecvente	Hiperkaliemie
Cu frecvență necunoscută	Creșterea potasemiei
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Amețeli, amețeli posturale
Mai puțin frecvente	Sincopă, cefalee
Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente	Vertij
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare	
Frecvente	Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică
Cu frecvență necunoscută	Vasculită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	Tuse
Tulburări gastrointestinale	
Mai puțin frecvente	Greață, diaree
Tulburări hepatobiliare	
Cu frecvență necunoscută	Creșterea valorilor testelor privind funcția hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Angioedem
Cu frecvență necunoscută	Erupție cutanată tranzitorie, prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Cu frecvență necunoscută	Mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	Insuficiență renală și disfuncție renală
Mai puțin frecvente	Insuficiență renală acută, creșterea creatininemiei
Cu frecvență necunoscută	Creșterea concentrației azotului ureic din sânge

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente	Astenie, oboseală

4.9 Supradozaj

Simptome

Supradozajul cu Diovan poate genera o hipotensiune arterială severă, care poate conduce la alterarea stării de conștiință, colaps circulator și/sau șoc.

Tratament

Măsurile terapeutice depind de intervalul de timp scurs de la ingerare și de tipul și severitatea simptomelor, de primă importanță fiind stabilizarea parametrilor circulatorii.

Dacă apare hipotensiunea arterială, pacientul trebuie așezat în poziție supină și trebuie efectuată corecția volemică necesară.

Eliminarea valsartanului prin hemodializă este improbabilă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști de angiotensină II, codul ATC: C09CA03

Valsartanul este un antagonist activ prin administrare orală, puternic și specific al receptorilor angiotensinei II (Ang II). El acționează selectiv asupra subtipului de receptori AT₁, care determină efectele cunoscute ale angiotensinei II. Concentrațiile plasmatice crescute de Ang II, după blocarea receptorilor AT₁ de către valsartan, pot stimula receptorii AT₂ neblocați, ceea ce pare să contrabalanseze efectul receptorilor AT₁. Valsartanul nu prezintă nicio activitate de tip agonist parțial asupra receptorilor AT₁ și are o afinitate mult mai mare (de aproximativ 20.000 de ori) pentru receptorii AT₁ decât pentru receptorii AT₂. Conform datelor cunoscute, valsartanul nu se leagă de și nu blochează receptorii altor hormoni sau canalele ionice cunoscute ca având rol important în reglarea cardiovasculară.

Valsartanul nu inhibă ECA (cunoscută și sub numele de kininază II), care convertește Ang I la Ang II și degradează bradikinină. Întrucât nu există niciun efect asupra ECA și nicio potențare a bradikininei sau substanței P, este improbabil ca antagoniștii angiotensinei II să fie asociați cu tusea. În studiile clinice în care valsartanul a fost comparat cu un inhibitor ECA, incidența tusei neproductive a fost semnificativ mai mică ($p < 0,05$) la pacienții tratați cu valsartan decât la cei tratați cu un inhibitor ECA (2,6% față de 7,9%). Într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu antecedente de tuse neproductivă în timpul tratamentului cu un inhibitor ECA, 19,5% dintre pacienții tratați cu valsartan și 19,0% dintre cei tratați un diuretic tiazidic au prezentat tuse, comparativ cu 68,5% dintre pacienții tratați cu un inhibitor ECA ($p < 0,05$).

Infarct miocardic recent

Studiul VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) a fost un studiu randomizat, controlat, multinațional, dublu orb în care au fost înrolați 14 703 de pacienți cu infarct miocardic acut și cu semne, simptome sau elemente radiologice de insuficiență cardiacă congestivă și/sau dovezi de disfuncție sistolică a ventriculului stâng (reprezentate de fracție de ejeție $\leq 40\%$ determinată prin ventriculografie cu radionuclid sau FE $\leq 35\%$ determinată prin ecocardiografie sau angiografie de contrast ventriculară). Pacienții au fost randomizați, în intervalul dintre 12 ore până la 10 zile de la instalarea simptomelor de infarct miocardic, în grupuri cărora li s-a administrat valsartan, captopril sau ambele. Durata medie de tratament a fost de doi ani. Criteriul final principal de evaluare a fost perioada de timp până la deces indiferent de cauză.

Valsartanul a fost la fel de eficace ca și captoprilul în reducerea mortalității după infarctul miocardic, indiferent de cauză. Mortalitatea indiferent de cauză a fost similară în cazul administrării valsartanului (19,9%), captoprilului (19,5%) și asociației de valsartan și captopril (19,3%). Asocierea de valsartan și

captopril nu a adus beneficii terapeutice suplimentare față de administrarea captoprilului în monoterapie. Nu a existat diferență între valsartan și captopril în ceea ce privește mortalitatea indiferent de cauză, pe criterii de vârstă, sex, rasă, tratamente de fond sau patologie asociată. De asemenea, valsartanul a fost eficient în ceea ce privește prelungirea perioadei de timp până la mortalitatea de cauză cardiovasculară și reducerea incidenței acesteia, reducerea spitalizării datorate insuficienței cardiace, recurenței infarctului miocardic, resuscitării în stop cardiac și accidentului vascular cerebral non-letal (criteriu final secundar compus).

Profilul de siguranță al valsartanului a fost concordant cu evoluția clinică a pacienților tratați în condiții de post-infarct miocardic. În ceea ce privește funcția renală, a fost observată dublarea valorii creatininei serice la 4,2% dintre pacienții tratați cu valsartan, la 4,8% dintre cei tratați cu valsartan plus captopril și la 3,4% dintre cei tratați cu captopril. Întreruperea tratamentului ca urmare a diferitelor tipuri de disfuncție renală a intervenit la 1,1% dintre pacienții tratați cu valsartan, la 1,3% dintre cei tratați cu valsartan plus captopril și la 0,8% dintre cei tratați cu captopril. Evaluarea pacienților post-infarct miocardic trebuie să includă o evaluare a funcției renale.

Nu au existat diferențe în ceea ce privește mortalitatea indiferent de cauză ori mortalitatea sau morbiditatea cardiovasculară atunci când au fost administrate betablocante concomitent cu asocierea valsartan plus captopril, cu valsartan în monoterapie sau cu captopril în monoterapie. Indiferent de tratamentul medicamentos studiat, mortalitatea a fost mai mică la grupul de pacienți cărora i s-a administrat betablocantul, ceea ce sugerează că beneficiul terapeutic cunoscut al betablocantelor la această populație s-a menținut în cadrul acestui studiu clinic.

Nu au existat diferențe în ceea ce privește mortalitatea indiferent de cauză ori mortalitatea sau morbiditatea cardiovasculară atunci când au fost administrate betablocante concomitent cu asocierea valsartan plus captopril, cu valsartan în monoterapie sau cu captopril în monoterapie. Indiferent de tratamentul medicamentos studiat, mortalitatea a fost mai mică la grupul de pacienți cărora i s-a administrat betablocantul, ceea ce sugerează că beneficiul terapeutic cunoscut al betablocantelor la această populație s-a menținut în cadrul acestui studiu clinic.

Insuficiență cardiacă

Val-HeFT a fost un studiu clinic randomizat, controlat, multinațional care a comparat efectul valsartanului cu cel al placebo în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea la 5 010 pacienți cu insuficiență cardiacă de clasele II (62%), III (36%) și IV (2%) NYHA, ce urmau tratament convențional, cu o valoare a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) <40% și diametru diastolic intern al ventriculului stâng (DDIVS) >2,9 cm/m². Tratamentul de bază a inclus inhibitori ECA (93%) diuretice (86%), digoxină (67%) și betablocante (36%). Durata medie de urmărire în cadrul studiului a fost de aproape doi ani. Valoarea medie a dozei zilnice de Diovan în studiul clinic Val-HeFT a fost de 254 mg. Studiul a avut două criterii finale principale de evaluare: mortalitatea indiferent de cauză (perioada de timp până la deces) și criteriul compus reprezentat de mortalitate plus morbiditatea prin insuficiență cardiacă (perioada până la primul eveniment morbid) definită ca deces, moarte subită cu resuscitare, spitalizare datorată insuficienței cardiace sau administrarea intravenoasă de medicamente inotrope sau vasodilatatoare timp de patru ore sau mai mult, fără spitalizare.

Mortalitatea indiferent de cauză a fost similară (p=NS) în cazul administrării valsartanului (19,7%) și placebo (19,4%). Beneficiul principal a fost reprezentat de o reducere cu 27,5% (ÎI 95%: între 17 și 37%) a riscului privind timpul până la prima spitalizare datorată insuficienței cardiace (13,9% față de 18,5%). Rezultatele par să fie în favoarea placebo (criteriul compus de mortalitate și morbiditate a fost de 21,9% pentru placebo față de 25,4% pentru valsartan) pentru acei pacienți cărora li s-a administrat tripla asociere dintre un inhibitor ECA, un betablocant și valsartan.

Cele mai mari beneficii din punct de vedere al morbidității au fost înregistrate într-un subgrup de pacienți la care nu s-a administrat un inhibitor ECA (n=366). În acest subgrup, mortalitatea indiferent de cauză a fost semnificativ redusă în cazul valsartanului față de placebo, cu 33% (ÎI 95%: între -6% și 58%) (17,3% pentru valsartan față de 27,1% pentru placebo) iar riscul compus reprezentat de mortalitate și morbiditate a fost redus semnificativ, cu 44% (24,9% pentru valsartan față de 42,5% pentru placebo).

La pacienții tratați cu un inhibitor ECA fără betablocant, mortalitatea indiferent de cauză a fost similară (p=NS) în cazul administrării valsartanului (21,8%) și placebo (22,5%). Riscul compus reprezentat de mortalitate și morbiditate a fost redus semnificativ, cu 18,3% (ÎI 95%: între 8% și 28%), pentru valsartan comparativ cu placebo (31,0% față de 36,3%).

În populația totală a studiului Vat-HeFT, pacienții tratați cu valsartan au prezentat o ameliorare semnificativă a clasei NYHA, precum și a semnelor și simptomelor insuficienței cardiace, ce includ dispnee, oboseală, edeme și raluri, comparativ cu placebo. Pacienții tratați cu valsartan au avut o calitate mai bună a vieții, demonstrată prin modificarea scorului Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life, de la momentul inițial al studiului până la încheierea acestuia, comparativ cu placebo. Frația de ejeție a crescut semnificativ iar DDI_{VS} s-a redus semnificativ, de la momentul inițial al studiului până la încheierea acestuia la pacienții tratați cu valsartan față de cei tratați cu placebo.

Hipertensiune arterială

Administrarea Diovan la pacienții hipertensivi a determinat scăderea tensiunii arteriale fără modificarea frecvenței cardiace.

La majoritatea pacienților, după administrarea unei doze orale unice, efectul antihipertensiv începe în decurs de 2 ore iar reducerea maximă a valorilor tensionale este obținută după 4-6 ore. Efectul antihipertensiv persistă pe o perioadă de 24 ore după administrare. După administrarea de doze multiple, efectul antihipertensiv devine prezent în mod substanțial în decurs de 2 săptămâni, iar efectele maxime se obțin în decurs de 4 săptămâni și se mențin în cazul tratamentului pe termen lung. În cazul asocierii cu hidroclorotiazida, se realizează o scădere suplimentară semnificativă a tensiunii arteriale.

Întreruperea bruscă a tratamentului cu Diovan nu a fost asociată cu fenomene de rebound al hipertensiunii arteriale sau cu alte reacții clinice adverse.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și microalbuminurie, s-a constatat că valsartanul reduce excreția urinară de albumină. Studiul MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) a comparat valsartanul (80-160 mg o dată pe zi) cu amlodipina (5-10 mg o dată pe zi) în ceea ce privește reducerea excreției urinare de albumină (EUA) la 332 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (vârsta medie: 58 de ani; 265 de bărbați) cu microalbuminurie (valsartan: 58 μg/min; amlodipină: 55,4 μg/min), cu tensiune arterială normală sau crescută și cu funcția renală păstrată (creatinina sanguină <120 μmol/l). După 24 de săptămâni, EUA a fost redusă ($p < 0,001$) cu 42% (-24,2 μg/min; IÎ 95% : între -40,4 și -19,1) cu valsartan și cu aproximativ 3% (-1,7 μg/min; IÎ 95%: între -5,6 și 14,9) cu amlodipină, în ciuda faptului că ratele de reducere a valorilor tensionale au fost similare în cele două grupuri.

Studiul Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) a examinat în mod suplimentar eficacitatea valsartanului în reducerea EUA la 391 de pacienți hipertensivi (TA = 150/88 mmHg) cu diabet zaharat de tip 2, albuminurie (valoarea medie = 102 μg/min; 20-700 μg/min) și cu funcția renală păstrată (valoarea medie a creatininei serice = 80 μmol/l). Pacienții au fost randomizați pentru una din cele trei doze de valsartan (160, 320 și 640 mg o dată pe zi) și tratați timp de 30 de săptămâni. Scopul studiului a fost să determine doza de valsartan optimă pentru reducerea EUA la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2. După 30 de săptămâni, scăderea procentuală a EUA față de momentul inițial a fost semnificativă, de 36% pentru valsartan 160 mg (IÎ 95%: între 22 și 47%) și de 44% pentru valsartan 320 mg (IÎ 95%: între 31 și 54%). S-a concluzionat că o doză de valsartan de 160-320 mg generează reduceri semnificative clinic ale EUA la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2.

Infarct miocardic recent

Studiul VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) a fost un studiu randomizat, controlat, multinațional, dublu orb în care au fost înrolați 14.703 de pacienți cu infarct miocardic acut și cu semne, simptome sau elemente radiologice de insuficiență cardiacă congestivă și/sau dovezi de disfuncție sistolică a ventriculului stâng (reprezentate de fracție de ejeție $\leq 40\%$ determinată prin ventriculografie cu radionuclid sau FE $\leq 35\%$ determinată prin ecocardiografie sau angiografie de contrast ventriculară). Pacienții au fost randomizați, în intervalul dintre 12 ore până la 10 zile de la instalarea simptomelor de infarct miocardic, în grupuri cărora li s-a administrat valsartan, captopril sau ambele. Durata medie de tratament a fost de doi ani. Criteriul final principal de evaluare a fost perioada de timp până la deces indiferent de cauză.

Valsartanul a fost la fel de eficace ca și captoprilul în reducerea mortalității după infarctul miocardic, indiferent de cauză. Mortalitatea indiferent de cauză a fost similară în cazul administrării valsartanului (19,9%), captoprilului (19,5%) și asociației de valsartan și captopril (19,3%). Asocierea de valsartan și captopril nu a adus beneficii terapeutice suplimentare față de administrarea captoprilului în monoterapie. Nu a existat diferență între valsartan și captopril în ceea ce privește mortalitatea indiferent de cauză, pe criterii de vârstă, sex, rasă, tratamente de fond sau patologie asociată. De asemenea, valsartanul a fost

eficace în ceea ce privește prelungirea perioadei de timp până la mortalitatea de cauză cardiovasculară și reducerea incidenței acesteia, reducerea spitalizării datorate insuficienței cardiace, recurenței infarctului miocardic, resuscitării în stop cardiac și accidentului vascular cerebral non-letal (criteriu final secundar compus).

Profilul de siguranță al valsartanului a fost concordant cu evoluția clinică a pacienților tratați în condiții de post-infarct miocardic. În ceea ce privește funcția renală, a fost observată dublarea valorii creatininei serice la 4,2% dintre pacienții tratați cu valsartan, la 4,8% dintre cei tratați cu valsartan plus captopril și la 3,4% dintre cei tratați cu captopril. Întreruperea tratamentului ca urmare a diferitelor tipuri de disfuncție renală a intervenit la 1,1% dintre pacienții tratați cu valsartan, la 1,3% dintre cei tratați cu valsartan plus captopril și la 0,8% dintre cei tratați cu captopril. Evaluarea pacienților post-infarct miocardic trebuie să includă o evaluare a funcției renale.

Nu au existat diferențe în ceea ce privește mortalitatea indiferent de cauză ori mortalitatea sau morbiditatea cardiovasculară atunci când au fost administrate betablocante concomitent cu asocierea valsartan plus captopril, cu valsartan în monoterapie sau cu captopril în monoterapie. Indiferent de tratamentul medicamentos studiat, mortalitatea a fost mai mică la grupul de pacienți cărora i s-a administrat betablocantul, ceea ce sugerează că beneficiul terapeutic cunoscut al betablocanților la această populație s-a menținut în cadrul acestui studiu clinic.

Insuficiență cardiacă

Val-HeFT a fost un studiu clinic randomizat, controlat, multinațional care a comparat efectul valsartanului cu cel al placebo în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea la 5.010 pacienți cu insuficiență cardiacă de clasele II (62%), III (36%) și IV (2%) NYHA, ce urmau tratament convențional, cu o valoare a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) <40% și diametru diastolic intern al ventriculului stâng (DDIVS) > 2,9 cm/m². Tratamentul de bază a inclus inhibitori ECA (93%) diuretice (86%), digoxină (67%) și betablocante (36%). Durata medie de urmărire în cadrul studiului a fost de aproape doi ani. Valoarea medie a dozei zilnice de Diovan în studiul clinic Val-HeFT a fost de 254 mg. Studiul a avut două criterii finale principale de evaluare: mortalitatea indiferent de cauză (perioada de timp până la deces) și criteriul compus reprezentat de mortalitate plus morbiditatea prin insuficiență cardiacă (perioada până la primul eveniment morbid) definită ca deces, moarte subită cu resuscitare, spitalizare datorată insuficienței cardiace sau administrarea intravenoasă de medicamente inotrope sau vasodilatatoare timp de patru ore sau mai mult, fără spitalizare.

Mortalitatea indiferent de cauză a fost similară (p=NS) în cazul administrării valsartanului (19,7%) și placebo (19,4%). Beneficiul principal a fost reprezentat de o reducere cu 27,5% (ÎI 95%: între 17 și 37%) a riscului privind timpul până la prima spitalizare datorată insuficienței cardiace (13,9% față de 18,5%). Rezultatele par să fie în favoarea placebo (criteriul compus de mortalitate și morbiditate a fost de 21,9% pentru placebo față de 25,4% pentru valsartan) pentru acei pacienți cărora li s-a administrat tripla asociere dintre un inhibitor ECA, un betablocant și valsartan. Cele mai mari beneficii din punct de vedere al morbidității au fost înregistrate într-un subgrup de pacienți la care nu s-a administrat un inhibitor ECA (n=366). În acest subgrup, mortalitatea indiferent de cauză a fost semnificativ redusă în cazul valsartanului față de placebo, cu 33% (ÎI 95%: între -6% și 58%) (17,3% pentru valsartan față de 27,1% pentru placebo) iar riscul compus reprezentat de mortalitate și morbiditate a fost redus semnificativ, cu 44% (24,9% pentru valsartan față de 42,5% pentru placebo).

La pacienții tratați cu un inhibitor ECA fără betablocant, mortalitatea indiferent de cauză a fost similară (p=NS) în cazul administrării valsartanului (21,8%) și placebo (22,5%). Riscul compus reprezentat de mortalitate și morbiditate a fost redus semnificativ, cu 18,3% (ÎI 95% : între 8% și 28%), pentru valsartan comparativ cu placebo (31,0% față de 36,3%).

În populația totală a studiului Val-HeFT, pacienții tratați cu valsartan au prezentat o ameliorare semnificativă a clasei NYHA, precum și a semnelor și simptomelor insuficienței cardiace, ce includ dispnee, oboseală, edeme și raluri, comparativ cu placebo. Pacienții tratați cu valsartan au avut o calitate mai bună a vieții, demonstrată prin modificarea scorului Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life, de la momentul inițial al studiului până la încheierea acestuia, comparativ cu placebo. Frația de ejeție a crescut semnificativ iar DDIVS s-a redus semnificativ, de la momentul inițial al studiului până la încheierea acestuia, la pacienții tratați cu valsartan față de cei tratați cu placebo.

Hipertensiune

Administrarea Diovan la pacienții hipertensivi a determinat scăderea tensiunii arteriale fără modificarea frecvenței cardiace.

La majoritatea pacienților, după administrarea unei doze orale unice, efectul antihipertensiv începe în decurs de 2 ore iar reducerea maximă a valorilor tensionale este obținută după 4-6 ore. Efectul antihipertensiv persistă peste 24 ore după administrare. După administrarea de doze multiple, efectul antihipertensiv devine prezent în mod substanțial în decurs de 2 săptămâni, iar efectele maxime se obțin în decurs de 4 săptămâni și sunt menținute de tratamentul pe termen lung. În cazul asocierii cu hidroclorotiazida, se realizează o scădere suplimentară semnificativă a tensiunii arteriale.

Întreruperea bruscă a tratamentului cu Diovan nu a fost asociată cu fenomene de rebound al hipertensiunii arteriale sau cu alte reacții clinice adverse.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și microalbuminurie, s-a constatat că valsartanul reduce excreția urinară de albumină. Studiul MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) compară valsartanul (80-160 mg o dată pe zi) cu amlodipina (5-10 mg o dată pe zi) în ceea ce privește reducerea excreției urinare de albumină (EUA) la 332 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (vârsta medie: 58 de ani; 265 de bărbați) cu microalbuminurie (valsartan: 58 $\mu\text{g}/\text{min}$; amlodipină: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), cu tensiune arterială normală sau ridicată și cu funcția renală păstrată (creatinina sanguină $<120 \mu\text{mol}/\text{l}$). După 24 de săptămâni, EUA a fost redusă ($p<0,001$) cu 42% ($-24,2 \mu\text{g}/\text{min}$; 95% IC: între $-40,4$ și $-19,1$) cu valsartan și cu aproximativ 3% ($-1,7 \mu\text{g}/\text{min}$; 95% IC: între $-5,6$ și $14,9$) cu amlodipină, în ciuda faptului că ratele de reducere a valorilor tensionale au fost similare în cele două grupuri.

Studiul Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) a examinat în mod suplimentar eficacitatea valsartanului în reducerea EUA la 391 de pacienți hipertensivi (TA = 150/88 mmHg) cu diabet zaharat de tip 2, albuminurie (valoarea medie = 102 $\mu\text{g}/\text{min}$; 20-700 $\mu\text{g}/\text{min}$) și cu funcția renală păstrată (valoarea medie a creatininei serice = 80 $\mu\text{mol}/\text{l}$). Pacienții au fost randomizați pentru una din cele trei doze de valsartan (160, 320 și 640 mg o dată pe zi) și tratați timp de 30 de săptămâni. Scopul studiului a fost să determine doza de valsartan optimă pentru reducerea EUA la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2. După 30 de săptămâni, scăderea procentuală a EUA față de momentul inițial a fost semnificativă, de 36% pentru valsartan 160 mg (95% IC: între 22 și 47%) și de 44% pentru valsartan 320 mg (95% IC: între 31 și 54%). S-a concluzionat că o doză de valsartan de 160-320 mg generează reduceri semnificative clinic ale EUA la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție:

După administrarea pe cale orală a valsartanului în monoterapie, concentrațiile plasmatice maxime de valsartan sunt atinse în 2 – 4 ore. Biodisponibilitatea medie absolută este de 23%. Administrarea împreună cu alimentele scade expunerea la valsartan (determinată prin ASC) cu aproximativ 40% și concentrația plasmatică maximă (C_{max}) cu aproximativ 50%, deși după aproximativ 8 ore de la administrarea dozei concentrațiile plasmatice ale valsartanului sunt similare pentru grupul cu administrare în condiții de repaus alimentar și pentru cel cu administrare împreună cu alimente. Totuși, această scădere a ASC nu este însoțită de reducerea semnificativă clinic a efectului terapeutic și, prin urmare, administrarea valsartanului poate să se facă însoțită sau nu de alimente.

Distribuție:

La starea de echilibru, volumul de distribuție al valsartanului după administrarea intravenoasă este de aproximativ 17 litri, indicând faptul că acesta nu se distribuie la nivel tisular într-o proporție importantă. Valsartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (94-97%), îndeosebi de albumina plasmatică.

Biotransformarea:

Biotransformarea valsartanului nu se face într-o proporție mare, întrucât numai aproximativ 20% din doză este recuperată sub formă de metaboliți. Au fost identificate în plasmă concentrații scăzute ale unui metabolit hidroxilat (mai puțin de 10% din ASC pentru valsartan). Acest metabolit este inactiv din punct de vedere farmacologic.

Excreția:

Valsartanul se caracterizează printr-o cinetică multiexponențială a metabolizării ($t_{1/2\alpha} < 1$ oră și $t_{1/2\beta}$ de aproximativ 9 ore). Valsartanul este eliminat în principal prin excreție biliară în fecale (aproximativ 83% din doză) și pe cale renală, în urină (aproximativ 13% din doză), în cea mai mare parte sub formă nemodificată. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic al valsartanului este de aproximativ 2 l/oră iar clearance-ul său renal este de 0,62 l/oră (aproximativ 30% din clearance-ul total). Timpul de înjumătățire al valsartanului este de 6 ore.

La pacienții cu insuficiență cardiacă:

La pacienții cu insuficiență cardiacă, timpul mediu până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime și timpul de înjumătățire prin eliminare ale valsartanului sunt similare cu cele observate la voluntarii sănătoși. Valorile ASC și cm_{ax} ale valsartanului cresc aproape proporțional cu creșterea dozei în intervalul clinic de dozaj (între 40 și 160 mg de 2 ori pe zi). Media factorului de acumulare este de aproximativ 1,7. Clearance-ul aparent al valsartanului după administrarea orală este de aproximativ 4,5 l/oră. În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă vârsta nu influențează clearance-ul aparent.

La pacienții cu insuficiență cardiacă:

La pacienții cu insuficiență cardiacă, timpul mediu până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime și timpul de înjumătățire prin eliminare ale valsartanului sunt similare cu cele observate la voluntarii sănătoși. Valorile ASC și cm_{ax} ale valsartanului cresc aproape proporțional cu creșterea dozei în intervalul clinic de dozaj (între 40 și 160 mg de 2 ori pe zi). Media factorului de acumulare este de aproximativ 1,7. Clearance-ul aparent al valsartanului după administrarea orală este de aproximativ 4,5 l/oră. În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă vârsta nu influențează clearance-ul aparent.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La unii subiecți vârstnici s-au observat expuneri sistemice la valsartan întrucâtva mai mari decât la subiecții tineri; totuși, acest lucru nu a părut să aibă o semnificație clinică.

Insuficiența renală

După cum era de așteptat pentru un medicament în cazul căruia clearance-ul renal reprezintă numai 30% din clearance-ul plasmatic total, nu s-a constatat nicio corelație între funcția renală și expunerea sistemică la valsartan. De aceea, nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei > 10 ml/min.). În prezent, nu există experiență privind utilizarea în condiții de siguranță la pacienții cu un clearance al creatininei < 10 ml/min și la cei dializați, prin urmare valsartan trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4). Valsartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice și este puțin probabil să fie eliminat prin dializă.

Insuficiența hepatică

Aproximativ 70% din doza absorbită este eliminată prin bilă, în principal în formă nemodificată. Valsartanul nu suferă nicio biotransformare notabilă. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată s-a constatat o dublare a expunerii (ASC), comparativ cu subiecții sănătoși. Cu toate acestea, nu a fost observată nicio corelație între concentrațiile plasmatice de valsartan și gradul disfuncției hepatice. Diovan nu a fost studiat la pacienții cu disfuncție hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea.

La șobolan, administrarea unor doze toxice pentru mamă (600 mg/kg și zi) în timpul ultimelor zile de gestație și a lactației au condus la o rată mai mică de supraviețuire, o creștere mai mică în greutate și o

întârziere în dezvoltare (detașarea pavilionului urechii externe și deschiderea canalului auricular) la pui (vezi pct. 4.6).

Aceste doze administrate la șobolan (600 mg/kg și zi) sunt de aproximativ 18 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, calculată în mg/m^2 (calculul ia în considerare o doză orală de 320 mg/zi și o greutate corporală de 60 kg).

În studiile non-clinice de siguranță, dozele mari de valsartan (între 200 și 600 mg/kg de greutate corporală) au provocat la șobolani o scădere a parametrilor eritrocitari (numărul de eritrocite, hemoglobina, hematocritul) și dovezi de modificare a hemodinamicii renale (creștere moderată a ureei plasmatice, hiperplazie tubulară renală și bazofilie la masculi). Aceste doze administrate la șobolan (între 200 și 600 mg/kg și zi) sunt de aproximativ 6 până la 18 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, calculată în mg/m^2 (calculul ia în considerare o doză orală de 320 mg/zi și o greutate corporală de 60 kg).

La marmote, la doze similare, modificările au fost similare dar mai severe, în special la nivel renal, unde modificările au condus la nefropatie însoțită de creșterea ureei și a creatininei.

De asemenea, la ambele specii a fost observată hipertrofia celulelor renale juxtaglomerulare. Toate modificările au fost considerate a fi consecința acțiunii farmacologice a valsartanului, care produce hipotensiune arterială prelungită, mai ales la marmote. La dozele terapeutice de valsartan la om, hipertrofia celulelor juxtaglomerulare renale nu pare a avea nicio relevanță.

Nu s-a dovedit potențialul mutagen, clastogen sau carcinogen.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

[A se completa la nivel național]

6.2 Incompatibilități

[A se completa la nivel național]

6.3 Perioadă de valabilitate

[A se completa la nivel național]

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

[A se completa la nivel național]

6.5 Natura și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[A se completa la nivel național]

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 40 mg, comprimate filmate

Valsartan

Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 40 mg, capsule

Valsartan

Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 80 mg, comprimate filmate

Valsartan

Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 80 mg, capsule

Valsartan

Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 160 mg, comprimate filmate

Valsartan

Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 160 mg, capsule

Valsartan

Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 320 mg, comprimate filmate

Valsartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține valsartan 40 mg.

Fiecare capsulă conține valsartan 40 mg.

Fiecare comprimat filmat conține valsartan 80 mg.

Fiecare capsulă conține valsartan 80 mg.

Fiecare comprimat filmat conține valsartan 160 mg.

Fiecare capsulă conține valsartan 160 mg.

Fiecare comprimat filmat conține valsartan 320 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 40 mg, comprimate filmate

Valsartan

Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 40 mg, capsule

Valsartan

Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 80 mg, comprimate filmate

Valsartan

Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 80 mg, capsule

Valsartan

Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 160 mg, comprimate filmate

Valsartan

Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 160 mg, capsule

Valsartan

Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 320 mg, comprimate filmate

Valsartan

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

[A se completa la nivel național]

PROSPECT

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 40 mg, comprimate filmate

Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 40 mg, capsule

Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 80 mg, comprimate filmate

Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 80 mg, capsule

Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 160 mg, comprimate filmate

Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 160 mg, capsule

Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 320 mg, comprimate filmate

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Valsartan

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Diovan și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Diovan
3. Cum să luați Diovan
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Diovan
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE DIOVAN ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Diovan aparține unei clase de medicamente cunoscute sub denumirea de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, care ajută la controlarea hipertensiunii arteriale. Angiotensina II este o substanță din organism care determină îngustarea vaselor de sânge, provocând astfel creșterea tensiunii arteriale. Diovan acționează prin blocarea efectului angiotensinei II. Drept rezultat, vasele de sânge se relaxează iar tensiunea arterială scade.

Diovan 40 mg, comprimate filmate, poate fi utilizat pentru două probleme diferite:

- **pentru tratamentul persoanelor care au suferit un infarct miocard (atac de cord) recent.** Prin „recent” înțelegem aici un interval cuprins între 12 ore și 10 zile.
- **pentru tratamentul insuficienței cardiace simptomatice.** Diovan este utilizat atunci când medicamentele dintr-un grup numit inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (medicamente utilizate pentru tratamentul insuficienței cardiace) nu pot fi utilizate; de asemenea, poate fi utilizat împreună cu inhibitorii ECA atunci când betabloacantele (un alt grup de medicamente utilizate pentru tratamentul insuficienței cardiace) nu pot fi utilizate. Simptomele insuficienței cardiace includ respirația dificilă și umflarea picioarelor datorită acumulării de lichid. Aceasta se datorează faptului că mușchiul cardiac nu poate pompa sângele îndeajuns de puternic pentru a asigura aportul de sânge necesar în întregul organism.

Diovan 40 mg, capsule, poate fi utilizat pentru două probleme diferite:

- **pentru tratamentul persoanelor care au suferit un infarct miocard (atac de cord) recent.** Prin „recent” înțelegem aici un interval cuprins între 12 ore și 10 zile.
- **pentru tratamentul insuficienței cardiace simptomatice.** Diovan este utilizat atunci când medicamentele dintr-un grup numit inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)

(medicamente utilizate pentru tratamentul insuficienței cardiace) nu pot fi utilizate; de asemenea, poate fi utilizat împreună cu inhibitorii ECA atunci când betablocantele (un alt grup de medicamente utilizate pentru tratamentul insuficienței cardiace) nu pot fi utilizate. Simptomele insuficienței cardiace includ respirația dificilă și umflarea picioarelor datorită acumulării de lichid. Aceasta se datorează faptului că mușchiul cardiac nu poate pompa sângele îndeajuns de puternic pentru a asigura aportul de sânge necesar în întregul organism.

Diovan 80 mg, comprimate filmate, **poate fi utilizat pentru trei probleme diferite:**

- **pentru tratamentul hipertensiunii arteriale.** Valorile mari ale tensiunii arteriale cresc sarcina asupra inimii și a arterelor. Dacă nu este tratată, poate afecta vasele de sânge din creier, inimă sau rinichi, putând determina accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă sau renală. Tensiunea arterială mare crește și riscul unui infarct miocardic. Scăzând tensiunea arterială la valorile normale se reduce riscul de a dezvolta aceste afecțiuni.
- **pentru tratamentul persoanelor care au suferit un infarct miocardic (atac de cord) recent.** Prin „recent” înțelegem aici un interval cuprins între 12 ore și 10 zile.
- **pentru tratamentul insuficienței cardiace simptomatice.** Diovan este utilizat atunci când medicamentele dintr-un grup numit inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (medicamente utilizate pentru tratamentul insuficienței cardiace) nu pot fi utilizate; de asemenea, poate fi utilizat împreună cu inhibitorii ECA atunci când betablocantele (un alt grup de medicamente utilizate pentru tratamentul insuficienței cardiace) nu pot fi utilizate. Simptomele insuficienței cardiace includ respirația dificilă și umflarea picioarelor datorită acumulării de lichid. Aceasta se datorează faptului că mușchiul cardiac nu poate pompa sângele îndeajuns de puternic pentru a asigura aportul de sânge necesar în întregul organism.

Diovan 80 mg, capsule, **poate fi utilizat pentru trei probleme diferite:**

- **pentru tratamentul hipertensiunii arteriale.** Valorile mari ale tensiunii arteriale cresc sarcina asupra inimii și a arterelor. Dacă nu este tratată, poate afecta vasele de sânge din creier, inimă sau rinichi, putând determina accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă sau renală. Tensiunea arterială mare crește și riscul unui infarct miocardic. Scăzând tensiunea arterială la valorile normale se reduce riscul de a dezvolta aceste afecțiuni.
- **pentru tratamentul persoanelor care au suferit un infarct miocardic (atac de cord) recent.** Prin „recent” înțelegem aici un interval cuprins între 12 ore și 10 zile.
- **pentru tratamentul insuficienței cardiace simptomatice.** Diovan este utilizat atunci când medicamentele dintr-un grup numit inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (medicamente utilizate pentru tratamentul insuficienței cardiace) nu pot fi utilizate; de asemenea, poate fi utilizat împreună cu inhibitorii ECA atunci când betablocantele (un alt grup de medicamente utilizate pentru tratamentul insuficienței cardiace) nu pot fi utilizate. Simptomele insuficienței cardiace includ respirația dificilă și umflarea picioarelor datorită acumulării de lichid. Aceasta se datorează faptului că mușchiul cardiac nu poate pompa sângele îndeajuns de puternic pentru a asigura aportul de sânge necesar în întregul organism.

Diovan 160 mg, comprimate filmate, **poate fi utilizat pentru trei probleme diferite:**

- **pentru tratamentul hipertensiunii arteriale.** Valorile mari ale tensiunii arteriale cresc sarcina asupra inimii și a arterelor. Dacă nu este tratată, poate afecta vasele de sânge din creier, inimă sau rinichi, putând determina accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă sau renală. Tensiunea arterială mare crește și riscul unui infarct miocardic. Scăzând tensiunea arterială la valorile normale se reduce riscul de a dezvolta aceste afecțiuni.
- **pentru tratamentul persoanelor care au suferit un infarct miocardic (atac de cord) recent.** Prin „recent” înțelegem aici un interval cuprins între 12 ore și 10 zile.
- **pentru tratamentul insuficienței cardiace simptomatice.** Diovan este utilizat atunci când medicamentele dintr-un grup numit inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (medicamente utilizate pentru tratamentul insuficienței cardiace) nu pot fi utilizate; de asemenea, poate fi utilizat împreună cu inhibitorii ECA atunci când betablocantele (un alt grup de medicamente utilizate pentru tratamentul insuficienței cardiace) nu pot fi utilizate. Simptomele insuficienței cardiace includ respirația dificilă și umflarea picioarelor datorită acumulării

de lichid. Aceasta se datorează faptului că mușchiul cardiac nu poate pompa sângele îndeajuns de puternic pentru a asigura aportul de sânge necesar în întregul organism.

Diovan 160 mg, capsule, **poate fi utilizat pentru trei probleme diferite:**

- **pentru tratamentul hipertensiunii arteriale.** Valorile mari ale tensiunii arteriale cresc sarcina asupra inimii și a arterelor. Dacă nu este tratată, poate afecta vasele de sânge din creier, inimă sau rinichi, putând determina accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă sau renală. Tensiunea arterială mare crește și riscul unui infarct miocardic. Scăzând tensiunea arterială la valorile normale se reduce riscul de a dezvolta aceste afecțiuni.
- **pentru tratamentul persoanelor care au suferit un infarct miocardic (atac de cord) recent.** Prin „recent” înțelegem aici un interval cuprins între 12 ore și 10 zile.
- **pentru tratamentul insuficienței cardiace simptomatice.** Diovan este utilizat atunci când medicamentele dintr-un grup numit inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (medicamente utilizate pentru tratamentul insuficienței cardiace) nu pot fi utilizate; de asemenea, poate fi utilizat împreună cu inhibitorii ECA atunci când betablocantele (un alt grup de medicamente utilizate pentru tratamentul insuficienței cardiace) nu pot fi utilizate. Simptomele insuficienței cardiace includ respirația dificilă și umflarea picioarelor datorită acumulării de lichid. Aceasta se datorează faptului că mușchiul cardiac nu poate pompa sângele îndeajuns de puternic pentru a asigura aportul de sânge necesar în întregul organism.

Diovan 320 mg, comprimate filmate, **poate fi utilizat:**

- **pentru tratamentul hipertensiunii arteriale.** Valorile mari ale tensiunii arteriale cresc sarcina asupra inimii și a arterelor. Dacă nu este tratată, poate afecta vasele de sânge din creier, inimă sau rinichi, putând determina accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă sau renală. Tensiunea arterială mare crește și riscul unui infarct miocardic. Scăzând tensiunea arterială la valorile normale se reduce riscul de a dezvolta aceste afecțiuni.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI DIOVAN

Nu luați Diovan:

- dacă sunteți **alergic** (hipersensibil) la valsartan sau la oricare dintre celelalte componente ale Diovan.
- dacă aveți o **boală hepatică severă**
- dacă sunteți **gravidă în mai mult de 3 luni** (de asemenea, este mai bine să evitați să luați Diovan în primele luni de sarcină – **vezi punctul referitor la sarcină**).

Dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații nu luați Diovan

Aveți grijă deosebită când utilizați Diovan:

- dacă aveți o boală hepatică.
- dacă aveți o boală severă de rinichi sau dacă faceți dializă.
- dacă aveți o îngustare a arterei renale.
- dacă ați suferit recent un transplant de rinichi (ați primit un rinichi nou).
- dacă vă aflați sub tratament după un infarct miocardic sau pentru insuficiență cardiacă, medicul dumneavoastră v-ar putea verifica funcția renală
- dacă aveți o boală cardiacă severă, alta decât insuficiența cardiacă și infarctul miocardic.
- dacă luați medicamente care cresc cantitatea de potasiu în sânge. Acestea includ suplimentele de potasiu, substituenții minerale pentru regim hiposodat care conțin potasiu, medicamentele care rețin potasiu și heparina. Poate fi necesară determinarea cantității de potasiu din sângele dumneavoastră la intervale regulate.
- dacă suferiți de aldosteronism. Acesta este o boală în care glandele dumneavoastră suprarenale produc prea mult hormon numit aldosteron. Dacă este acesta cazul dumneavoastră, nu este recomandat să utilizați Diovan.
- dacă ați pierdut o cantitate mare de lichide (deshidratare) din cauza diareei, vărsăturilor sau a dozelor mari de medicamente pentru eliminarea apei (diuretice).

- Diovan nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani).
- trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea deveni) gravidă. Diovan nu este recomandat pentru utilizare în primele luni de sarcină și nu trebuie să îl luați dacă sunteți gravidă în mai mult de 3 luni pentru că ar putea afecta grav copilul dumneavoastră dacă îl luați în această etapă (vezi punctul referitor la sarcină).

Dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații spuneți medicului dumneavoastră înainte de a lua Diovan

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Efectele tratamentului pot fi modificate dacă Diovan este utilizat împreună cu anumite alte medicamente. Este posibil să fie necesar să schimbați doza, să luați alte măsuri de precauție sau, în unele cazuri, să încetați să mai luați unul dintre medicamente. Acest lucru este valabil atât pentru medicamentele eliberate pe bază de prescripție medicală cât și pentru cele eliberate fără prescripție medicală, în special:

- **alte medicamente utilizate pentru scăderea tensiunii arteriale**, în special **medicamentele pentru eliminarea apei** (diuretice).
- **medicamente care cresc cantitatea de potasiu** în sângele dumneavoastră. Acestea includ suplimentele de potasiu, substituentele minerale pentru regim hiposodat care conțin potasiu, medicamentele care rețin potasiu și heparina.
- **un anumit tip de medicamente împotriva durerii** numite medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS).
- **litiul**, un medicament utilizat pentru tratarea anumitor tipuri de boli psihice.

În plus:

- dacă luați **tratament după un infarct miocardic**, nu este recomandată **asocierea cu inhibitorii ECA** (medicamente utilizate pentru tratamentul infarctului miocardic).
- dacă luați **tratament pentru insuficiență cardiacă**, nu este recomandată asocierea triplă cu **inhibitori ECA și betablocante** (medicamente utilizate pentru tratamentul insuficienței cardiace).

În plus:

- dacă luați **tratament după un infarct miocardic**, nu este recomandată **asocierea cu inhibitorii ECA** (medicamente utilizate pentru tratamentul infarctului miocardic).
- dacă luați **tratament pentru insuficiență cardiacă**, nu este recomandată asocierea triplă cu **inhibitori ECA și betablocante** (medicamente utilizate pentru tratamentul insuficienței cardiace).

Utilizarea Diovan cu alimente și băuturi

Diovan poate fi luat cu sau fără alimente.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

- **Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea deveni) gravidă.** În mod normal, medicul dumneavoastră vă va recomanda să încetați să luați Diovan înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce știți că sunteți gravidă și vă va recomanda să luați un alt medicament în locul Diovan. Diovan nu este recomandat pentru utilizare în primele luni de sarcină și nu trebuie să îl luați dacă sunteți gravidă în mai mult de 3 luni pentru că ar putea afecta grav copilul dumneavoastră dacă îl luați după cea de-a treia lună de sarcină.
- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau urmează să începeți să alăptați.** Diovan nu este recomandat pentru utilizare la mamele care alăptează iar medicul dumneavoastră ar putea alege un alt tratament pe care să îl luați dacă doriți să alăptați, în special dacă copilul dumneavoastră este nou-născut sau a fost născut prematur.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Înainte de a conduce un vehicul, a folosi o unealtă, a folosi un utilaj sau a desfășura alte activități care solicită concentrare, asigurați-vă că știți cum vă afectează Diovan. La fel ca multe alte medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale, Diovan poate, în rare cazuri, să determine amețeli și să afecteze capacitatea de concentrare.

Informații importante privind unele componente ale Diovan

[A se completa la nivel național]

3. CUM SĂ LUAȚI DIOVAN

Luați întotdeauna Diovan exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, pentru a obține cele mai bune rezultate și a reduce riscul de reacții adverse. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Adeseori, persoanele care au hipertensiune arterială nu observă niciun semn al acestei probleme. Mulți dintre ei se pot simți aproape normal. Din acest motiv, este cu atât mai important să mergeți la consulturile medicale programate, chiar dacă vă simțiți bine.

După un infarct miocardic recent: În general, după un infarct miocardic tratamentul este început după cel mult 12 ore, de obicei la o doză mică, de 20 mg pe zi. Puteți obține doza de 20 mg prin divizarea comprimatelor de 40 mg. Medicul dumneavoastră va crește treptat această doză pe parcursul următoarelor câteva săptămâni, până la doza maximă de 160 mg de două ori pe zi. Doza finală depinde de cantitatea pe care o puteți tolera dumneavoastră, în mod individual.

Diovan se poate administra împreună cu alte medicamente pentru tratamentul infarctului miocardic iar medicul dumneavoastră va stabili tratamentul care este potrivit pentru dumneavoastră.

Insuficiență cardiacă: În general, inițierea tratamentului se face cu doza de 40 mg de două ori pe zi. Medicul dumneavoastră va crește doza treptat pe parcursul următoarelor câteva săptămâni, până la doza maximă de 160 mg de două ori pe zi. Doza finală depinde de cantitatea pe care o puteți tolera dumneavoastră, în mod individual.

Diovan se poate administra împreună cu alte medicamente pentru tratamentul insuficienței cardiace, iar medicul dumneavoastră va stabili tratamentul care este potrivit pentru dumneavoastră.

Hipertensiune arterială: Doza obișnuită este de 80 mg pe zi. În unele cazuri, medicul dumneavoastră v-ar putea prescrie doze mai mari (de exemplu 160 mg sau 320 mg). De asemenea, este posibil ca acesta să asocieze Diovan cu un alt medicament (de exemplu un diuretic).

După un infarct miocardic recent: În general, după un infarct miocardic tratamentul este început după cel mult 12 ore, de obicei la o doză mică, de 20 mg pe zi. Puteți obține doza de 20 mg prin divizarea comprimatelor de 40 mg. Medicul dumneavoastră va crește treptat această doză pe parcursul următoarelor câteva săptămâni, până la doza maximă de 160 mg de două ori pe zi. Doza finală depinde de cantitatea pe care o puteți tolera dumneavoastră, în mod individual.

Diovan se poate administra împreună cu alte medicamente pentru tratamentul infarctului miocardic, iar medicul dumneavoastră va stabili tratamentul care este potrivit pentru dumneavoastră.

Insuficiență cardiacă: În general, inițierea tratamentului se face cu doza de 40 mg de două ori pe zi. Medicul dumneavoastră va crește doza treptat pe parcursul următoarelor câteva săptămâni, până la doza maximă de 160 mg de două ori pe zi. Doza finală depinde de cantitatea pe care o puteți tolera dumneavoastră, în mod individual.

Diovan se poate administra împreună cu alte medicamente pentru tratamentul insuficienței cardiace, iar medicul dumneavoastră va stabili tratamentul care este potrivit pentru dumneavoastră.

Hipertensiune arterială: Doza obișnuită este de 80 mg pe zi. În unele cazuri, medicul dumneavoastră v-ar putea prescrie doze mai mari (de exemplu 160 mg sau 320 mg). De asemenea, este posibil ca acesta să asocieze Diovan cu un alt medicament (de exemplu un diuretic).

Diovan poate fi luat cu sau fără alimente. Înghițiți Diovan cu un pahar de apă.
Luați Diovan aproximativ la aceeași oră, în fiecare zi.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Diovan

Dacă simțiți o stare de o amețală severă și/sau leșin, întindeți-vă și contactați medicul imediat. Dacă ați luat în mod accidental prea multe comprimate, contactați imediat medicul dumneavoastră, farmacistul sau spitalul.

Dacă uitați să luați Diovan

Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Dacă ați uitat să luați o doză, luați-o cât mai curând după ce vă aduceți aminte. Dacă, însă, este aproape timpul să luați următoarea doză, omiteți doza uitată.

Dacă încetați să luați Diovan

Oprirea tratamentului cu Diovan poate agrava boala dumneavoastră. Nu vă opriți din a lua medicamentul decât dacă medicul dumneavoastră vă spune acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Diovan poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Aceste reacții adverse pot apărea cu anumite frecvențe, care sunt definite după cum urmează:

- foarte frecvente: afectează mai mult de 1 utilizator din 10
- frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 100
- mai puțin frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 1 000
- rare: afectează 1 până la 10 utilizatori din 10 000
- foarte rare: afectează mai puțin de 1 utilizator din 10 000
- cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

Unele simptome necesită asistență medicală imediată:

Puteți avea simptome de edem angioneurotic, cum sunt:

- umflarea feței, limbii sau gâtului
- dificultăți de înghițire
- urticarie și dificultăți de respirație

Dacă apare oricare dintre acestea, adresați-vă imediat unui medic.

Alte reacții adverse includ:

Frecvente:

- amețeli, amețeli la schimbarea poziției
- scăderea tensiunii arteriale, cu simptome cum este senzația de amețală
- scăderea funcției renale (semne de insuficiență renală)

Mai puțin frecvente:

- reacție alergică cu simptome cum sunt erupții, mâncărimi, amețeli, umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului, dificultăți de respirație sau de înghițire (semne de edem angioneurotic)

- pierdere bruscă a conștienței
- senzație de rotire
- scăderea severă a funcției renale (semne de insuficiență renală acută)
- spasme musculare, ritm cardiac anormal (semne de hiperkaliemie)
- lipsă de aer, dificultăți de respirație în poziția culcat, umflarea picioarelor (semne de insuficiență cardiacă)
- durere de cap
- tuse
- durere abdominală
- greață
- diaree
- oboseală
- stare de slăbiciune

Cu frecvență necunoscută

- erupții trecătoare pe piele, mâncărime, împreună cu unele din următoarele semne sau simptome: febră, dureri în articulații, dureri musculare, umflarea ganglionilor limfatici și/sau simptome asemănătoare gripei (semne ale bolii serului)
- pete de culoare roșu-purpuriu, febră, mâncărime (semne ale inflamației vaselor de sânge, numită și vasculită)
- sângerare sau învinețire neobișnuită (semne de trombocitopenie)
- durere musculară (mialgie)
- febră, durere în gât sau ulceratii la nivelul gurii determinate de infecții (simptome ale unui număr scăzut de celule albe sanguine, denumit și neutropenie)
- scăderea cantității de hemoglobină și scăderea procentului celulelor roșii în sânge (care, în cazuri severe, poate conduce la anemie)
- creșterea cantității de potasiu în sânge (care, în cazuri severe, poate genera spasme musculare, ritm cardiac anormal)
- creșterea valorilor testelor privind funcția hepatică (care pot indica o afectare hepatică), incluzând o creștere a cantității de bilirubină în sânge (care, în cazuri severe, poate genera colorarea în galben a pielii și ochilor)
- creșterea cantității de uree din sânge și creșterea valorilor creatininei serice (care pot indica o funcție renală anormală)

Frecvența unora dintre reacțiile adverse poate varia în funcție de starea dumneavoastră. De exemplu, reacțiile adverse cum sunt amețelile și scăderea funcției renale au fost observate mai frecvent la pacienții tratați pentru hipertensiune arterială decât la cei tratați pentru insuficiență cardiacă sau aflați după un infarct miocardic recent.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ DIOVAN

- [Declarațiile privind condițiile de păstrare - A se completa la nivel național]
- A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.
- Nu utilizați Diovan după data de expirare înscrisă pe ambalaj. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Nu utilizați Diovan dacă observați că ambalajul a fost deteriorat sau prezintă semne de deschidere.
- Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Diovan

[A se completa la nivel național]

Cum arată Diovan și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați deținătorul autorizației de punere pe piață.

Acest prospect a fost aprobat în

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:

[A se completa la nivel național]