

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>Concentratia</u>	<u>Formă farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Austria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 40 mg Filmtabletten	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 40 mg Filmtabletten	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 80 mg Filmtabletten	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 80 mg Filmtabletten	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 160 mg Filmtabletten	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 160 mg Filmtabletten	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 320 mg Filmtabletten	320 mg	comprimate filmate	Administrare 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>
Austria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 320 mg Filmtabletten	320 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 40 mg	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 80 mg	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 160 mg	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 320 mg	320 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	Administrare 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>
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Cipru	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Cipru	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Cipru	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	Administrare 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	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Cehia	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Cehia	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Danemarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Danemarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Danemarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Danemarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	Administrare 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>
Estonia	Novartis Finlanda OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Estonia	Novartis Finlanda OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Estonia	Novartis Finlanda OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Estonia	Novartis Finlanda OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	320 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Finlanda	Novartis Finlanda Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Finlanda	Novartis Finlanda Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Finlanda	Novartis Finlanda Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	Administrare 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>
Finlanda	Novartis Finlanda Oy Metsäanneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Franța	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON (Tel: +33-1-5547 60 00)	Tareg 40 mg	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Franța	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON (Tel: +33-1-5547 60 00)	Tareg 80 mg	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Franța	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON (Tel: +33-1-5547 60 00)	Tareg 160 mg	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 40 mg	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 40 mg	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	Administrare 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 (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 80 mg	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 80 mg	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg protect	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 160 mg	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 160 mg	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg forte	320 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 320 mg	320 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 320 mg	320 mg	comprimate filmate	Administrare 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>
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzad 40 mg	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzad 80 mg	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzad 160 mg	160 mg	comprimate filmate	Administrare 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>
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzac 320 mg	320 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Ungaria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Ungaria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Ungaria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Ungaria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00)	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denmark (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	Administrare 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>
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denmark (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denmark (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denmark (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	Administrare 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 United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 40 mg	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 40 mg	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 80 mg	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 80 mg	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 160 mg	160 mg	comprimate filmate	Administrare 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 (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 160 mg	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 320 mg	320 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 320 mg	320 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Letonia	Novartis Finlanda OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Letonia	Novartis Finlanda OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Letonia	Novartis Finlanda OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Letonia	Novartis Finlanda OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	Administrare 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 Finlanda Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 80 mg plêvele dengtos tabletès	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Lituania	Novartis Finlanda Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 160 mg plêvele dengtos tabletès	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Lituania	Novartis Finlanda Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 320 mg plêvele dengtos tabletès	320 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	Administrare 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>
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	Administrare 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>
Olanda	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 40	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Olanda	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6800 LZ Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 80	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Olanda	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 160	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Olanda	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 320	320 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Norvegia	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Norvegia	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Norvegia	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	Administrare 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>
Norvegia	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00)	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	320 mg	comprimate filmate	Administrare 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 (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Portugalia	Laboratório Normal-Produtos Farmacêuticos, Lda Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Tareg	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Portugalia	Laboratório Normal-Produtos Farmacêuticos, Lda Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Tareg	80 mg	comprimate filmate	Administrare 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 (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Portugalia	Laboratório Normal-Produtos Farmacêuticos, Lda Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Tareg	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	320 mg	comprimate filmate	Administrare orală
România	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg, film coated tablets	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
România	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg, film coated tablets	80 mg	comprimate filmate	Administrare 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>
România	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg, film coated tablets	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Slovacia	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Slovacia	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Slovacia	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Slovacia	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	Administrare 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 Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg filmisko obložene tablete	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg filmisko obložene tablete	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg filmisko obložene tablete	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg filmisko obložene tablete	320 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Spania	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován Cardio 40 mg comprimidos recubiertos con película	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Spania	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress Cardio 40 mg comprimidos recubiertos con película	40 mg	comprimate filmate	Administrare 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 (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten Cardio 40 mg comprimidos recubiertos con película	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Spania	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Spania	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Spania	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Spania	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován 160 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Spania	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress 160 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg	comprimate filmate	Administrare 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 (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten 160 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Spania	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován 320 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Spania	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress 320 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Spania	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten 320 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Suedia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Suedia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	40 mg	comprimate filmate	Administrare 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 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Suedia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Suedia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Suedia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Suedia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Suedia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	160 mg	comprimate filmate	Administrare 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 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Suedia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	320 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Suedia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	320 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Suedia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	320 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Marea Britanie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Marea Britanie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	comprimate filmate	Administrare 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>
Marea Britanie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	comprimate filmate	Administrare orală
Marea Britanie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	comprimate filmate	Administrare orală

ANEXA II

**MODIFICĂRI ALE REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI ȘI
PROSPECTULUI**

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) 80 mg, comprimate filmate
Diovan și numele asociate (vezi Anexa I) 160 mg, comprimate filmate
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.
Un comprimat filmat conține valsartan 80 mg.
Un comprimat filmat 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

Hipertensiune arterială

Tratamentul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani.

Infarct miocardic recent

Tratamentul pacienților adulți, 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 la pacienții adulți 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 la adulți și tratamentul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani.

Infarct miocardic recent

Tratamentul pacienților adulți, 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 la pacienții adulți 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 la adulți și tratamentul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani.

Infarct miocardic recent

Tratamentul pacienților adulți, 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 la pacienții adulți când nu pot fi utilizați inhibitori ai 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 la adulți și tratamentul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani.

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 și 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).

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 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 în asociere a valsartanului cu un inhibitor al 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 și efectele maxime sunt obținute după 4 săptămâni. La unii pacienți 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, cum este 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 și 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).

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 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 în asociere a valsartanului cu un inhibitor al 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 și efectele maxime sunt obținute după 4 săptămâni. La unii pacienți 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 cum este 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 și 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).

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 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 în asociere a valsartanului cu un inhibitor al 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 și efectele maxime sunt obținute după 4 săptămâni. La unii pacienți 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, cum este hidroclorotiazida va scădea și mai mult tensiunea arterială la acești pacienți.

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 adulți cu un clearance al creatininei >10 ml/min (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiența hepatică

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

Copii și adolescenți

Hipertensiunea arterială la copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani

Doza inițială este de 40 mg, o dată pe zi, la copii cu masă corporală sub 35 kg și 80 mg, o dată pe zi, pentru copii cu masă corporală de 35 kg și peste. Doza trebuie ajustată pe baza răspunsului tensiunii arteriale. Pentru dozele maxime studiate în cadrul studiilor clinice, consultați tabelul de mai jos.

Dozele mai mari decât cele enumerate nu au fost studiate și nu sunt, prin urmare, recomandate.

Masă corporală	Doza maximă studiată în cadrul studiilor clinice
≥18 kg până la <35 kg	80 mg
≥35 kg până la <80 kg	160 mg
≥80 kg până la ≤160 kg	320 mg

Copii cu vârsta sub 6 ani

Datele disponibile sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2. Cu toate acestea, nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea utilizării Diovan la copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 ani.

Utilizarea la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani, cu insuficiență renală

Nu a fost studiată utilizarea la pacienții copii și adolescenți cu clearance-ul creatininei <30 ml/min și la pacienții copii și adolescenți care sunt supuși dializei, prin urmare valsartan nu este recomandat la acești pacienți. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți cu clearance-ul creatininei >30 ml/min. Funcția renală și concentrația de potasiu seric trebuie monitorizate cu atenție (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Utilizarea la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani, cu insuficiență hepatică

Similar adulților, Diovan este contraindicat la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și la pacienții cu colestază (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2). Experiența clinică este limitată la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Doza de valsartan nu trebuie să depășească 80 mg la acești pacienți.

Insuficiența cardiacă și infarctul miocardic recent la copii și adolescenți

Diovan nu este recomandat pentru tratamentul insuficienței cardiace sau al infarctului miocardic recent la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Mod de administrare

Diovan poate fi luat independent de mese și trebuie administrat cu apă.

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..

Insuficiență renală

În prezent, nu există experiență privind utilizarea în siguranță la pacienții cu clearance-ul creatininei <10 ml/min și la pacienții care sunt supuși dializei, ca urmare valsartan trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții adulți cu clearance-ul creatininei >10 ml/min (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență hepatică

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

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 interferează 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).

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 evenimentelor adverse a 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).

Insuficiență 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 și, prin urmare nu este recomandată.

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 evenimentelor adverse a 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).

Insuficiență 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 și, prin urmare nu este recomandată.

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 evenimentelor adverse a 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).

Insuficiență 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 și, prin urmare nu este recomandată.

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.

Copii și adolescenți

Insuficiență renală

Nu s-a studiat utilizarea la pacienții copii și adolescenți cu clearance-ul creatininei <30 ml/min și la pacienții copii și adolescenți care sunt supuși dializei, prin urmare valsartan nu este recomandat la acești pacienți. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți cu clearance-ul creatininei >30 ml/min (vezi pct. 4.2 și 5.2). Funcția renală și concentrația de potasiu seric trebuie monitorizate cu atenție în timpul tratamentului cu valsartan. Acest lucru se aplică, în special când valsartan este administrat în prezența altor factori (febră, deshidratare) care pot afecta funcția renală.

Insuficiență hepatică

Similar adulților, Diovan este contraindicat la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și la pacienții cu colestază (vezi pct. 4.3 și 5.2). Experiența clinică privind administrarea Diovan la copii și adolescenți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată este limitată. Doza de valsartan nu trebuie să depășească 80 mg la acești pacienți.

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 asociere 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.

Copii și adolescenți

În cazul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți, unde anomaliile renale primare sunt frecvente, se recomandă prudență la utilizarea concomitentă de valsartan cu alte substanțe care inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron care pot crește valoarea potasiului seric. Funcția renală și concentrația de potasiu seric trebuie monitorizate cu atenție.

4.6 Fertilitatea, 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, paciențele 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.

Fertilitatea

Valsartan nu are efecte adverse asupra performanței funcției de reproducere la masculii sau femelele de șobolan, la doze orale de până la 200 mg/kg și zi. Această doză este de 6 ori doza maximă recomandată la om calculată pe bază de mg/m^2 (calcululele presupun o doză orală de 320 mg/ zi și o masă corporală a pacientului de 60 kg).

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 adulți 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 gastro-intestinale	
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

Copii și adolescenți

Hipertensiune arterială

Efectul antihipertensiv al valsartanului a fost evaluat în cadrul a două studii clinice, randomizate, dublu-orbe, la 561 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani. Cu excepția tulburărilor gastro-intestinale izolate (precum durere abdominală, greață, vărsături) și a amețelii, nu au fost identificate diferențe relevante în funcție de tipul, frecvența și severitatea reacțiilor adverse între profilul de siguranță pentru pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 și cel raportat anterior pentru pacienții adulți.

Evaluarea neurocognitivă și de dezvoltare a pacienților copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani nu a arătat niciun impact advers, general, clinic relevant după tratamentul cu Diovan de până la un an.

În cadrul unui studiu dublu-orb, randomizat, la 90 de copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 ani, care a fost urmat de o extensie deschisă, cu durată de un an, au fost observate două decese și cazuri izolate

de valori serice marcate ale transaminazelor hepatice. Aceste cazuri au apărut la o categorie cu comorbiditate semnificativă. Nu a fost stabilită nicio relație cauzală cu Diovan. În cadrul unui al doilea studiu în care au fost randomizați 75 de copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 ani, nu au avut loc creșteri semnificative ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice sau decese în urma tratamentului cu valsartan.

Hiperkaliemia a fost observată mai frecvent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani, cu afecțiune renală cronică primară.

Profilul de siguranță constatat în cadrul studiilor clinice controlate la pacienții adulți 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 adulți post-infarct miocardic și/sau cu insuficiență cardiacă sunt prezentate mai jos.

- Post-infarct miocardic și/sau insuficiență cardiacă (studiate numai la pacienți adulți)

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 gastro-intestinale	
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	Insuficiența 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 conștiență, 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 14703 de pacienți cu infarct miocardic acut și cu semne, simptome sau dovezi 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 de evaluare principal 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 asocierii 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 de evaluare 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 sau mortalitatea sau morbiditatea cardiovasculară când au fost administrate betablocante concomitent cu asocierea de valsartan și captopril, cu valsartan în monoterapie sau cu captopril în monoterapie. Indiferent de tratamentul medicamentos studiat, mortalitatea a fost mai mică la grupul de pacienți cărui i s-a administrat beta-blocantul, ceea ce sugerează că beneficiul terapeutic cunoscut al beta-blocantelor 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 cărui 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 5010 de pacienți cu insuficiență cardiacă de clasele II (62%), III (36%) și IV (2%) NYHA, care 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 ai ECA (93%) diuretice (86%), digoxină (67%) și beta-blocante (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 de evaluare principale: 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% (Î 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 al ECA, un beta-blocant 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 al ECA (n=366). În acest subgrup, mortalitatea indiferent de cauză a fost semnificativ redusă în cazul valsartanului față de placebo, cu 33% (Î 95%: între -6% și 58%) (17,3% pentru valsartan față de 27,1% pentru placebo) și 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 al ECA fără beta-blocant, 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% (Î 95%: între 8% și 28%), pentru valsartan comparativ cu placebo (31,0% față de 36,3%).

În populația generală a studiului Val-HeFT, pacienții tratați cu valsartan au prezentat o ameliorare semnificativă a clasei NYHA, precum și a semnelor și simptomelor insuficienței cardiace, incluzând dispnee, fatigabilitatea, edemele 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 și DDIVS s-a redus semnificativ, de la momentul inițial al studiului până la închiderea acestuia la pacienții tratați cu valsartan față de cei cu placebo.

Hipertensiune arterială

Administrarea Diovan la pacienții cu hipertensiune arterială 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 repetate, efectul antihipertensiv devine prezent în mod substanțial în decurs de 2 săptămâni și efectele maxime se obțin în decurs de 4 săptămâni și sunt menținute de-a lungul tratamentului de lungă durată. 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 evenimente clinice adverse.

La pacienții hipertensivi 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 μ g/min; amlodipină: 55,4 μ g/min), cu tensiune arterială normală sau mare și cu funcția renală păstrată (creatinina sanguină <120 μ mol/l). După 24 de săptămâni, EUA a fost redusă ($p<0,001$) cu 42% ($-24,2$ μ g/min; ÎI 95% : între $-40,4$ și $-19,1$) cu valsartan și cu aproximativ 3% ($-1,7$ μ g/min; ÎI 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 μ g/min; 20-700 μ g/min) și cu funcția renală păstrată (valoarea medie a creatininei serice = 80 μ mol/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 (ÎI 95%: între 22 și 47%) și de 44% pentru valsartan 320 mg (ÎI 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 14703 de pacienți cu infarct miocardic acut și cu semne, simptome sau dovezi 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 de evaluare principal 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 asocierii 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 de evaluare 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 sau mortalitatea sau morbiditatea cardiovasculară când au fost administrate beta-blocante concomitent cu asocierea de valsartan și captopril, cu valsartan în monoterapie sau cu captopril în monoterapie. Indiferent de tratamentul medicamentos studiat, mortalitatea a fost mai mică la grupul de pacienți cărui i s-a administrat beta-blocantul, ceea ce sugerează că beneficiul terapeutic cunoscut al beta-blocantelor 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 5010 de pacienți cu insuficiență cardiacă de clasele II (62%), III (36%) și IV (2%) NYHA, care 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 ai ECA (93%) diuretice (86%), digoxină (67%) și beta-blocante (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 de evaluare principale: 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 al ECA, un beta-blocant 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 al 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) și 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 al ECA fără beta-blocant, 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 generală a studiului Val-HeFT, pacienții tratați cu valsartan au prezentat o ameliorare semnificativă a clasei NYHA, precum și a semnelor și simptomelor insuficienței cardiace, incluzând dispnee, fatigabilitatea, edemele 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 și DDIVS s-a redus semnificativ, de la momentul inițial al studiului până la încheierea acestuia, la pacienții tratați cu valsartan față de cei cu placebo.

Hipertensiune arterială

Administrarea Diovan la pacienții cu hipertensiune arterială 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 repetate, efectul antihipertensiv devine prezent în mod substanțial în decurs de 2 săptămâni și efectele maxime se obțin în decurs de 4 săptămâni și sunt menținute de-a lungul tratamentului de lungă durată. 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 evenimente clinice adverse.

La pacienții hipertensivi 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 μ g/min; amlodipină: 55,4 μ g/min), cu tensiune arterială normală sau mare și cu funcția renală păstrată (creatinina sanguină <120 μ mol/l). După 24 de săptămâni, EUA a fost redusă ($p < 0,001$) cu 42% (-24,2 μ g/min; Î 95%: între -40,4 și -19,1) cu valsartan și cu aproximativ 3% (-1,7 μ g/min; Î 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 μ g/min; 20-700 μ g/min) și cu funcția renală păstrată (valoarea medie a creatininei serice = 80 μ mol/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 (Î 95%: între 22 și 47%) și de 44% pentru valsartan 320 mg (Î 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 14703 de pacienți cu infarct miocardic acut și cu semne, simptome sau dovezi 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 de evaluare principal 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 asocierii 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 de evaluare 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 sau mortalitatea sau morbiditatea cardiovasculară când au fost administrate beta-blocante concomitent cu asocierea de valsartan și 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 beta-blocantul, ceea ce sugerează că beneficiul terapeutic cunoscut al beta-blocantelor 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 5010 de pacienți cu insuficiență cardiacă de clasele II (62%), III (36%) și IV (2%) NYHA, care 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 ai ECA (93%), diuretice (86%), digoxină (67%) și beta-blocante (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 de evaluare principale: 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 al ECA, un beta-blocant 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 al 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) și 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 al ECA fără beta-blocant, 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 generală a studiului Val-HeFT, pacienții tratați cu valsartan au prezentat o ameliorare semnificativă a clasei NYHA, precum și a semnelor și simptomelor insuficienței cardiace, incluzând dispneea, fatigabilitatea, edemele 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 închiderea acestuia, comparativ cu placebo. Fracția de ejeție a crescut semnificativ și DDIVS s-a redus semnificativ, de la momentul inițial al studiului până la închiderea acestuia, la pacienții tratați cu valsartan față de cei cu placebo.

Hipertensiune arterială

Administrarea Diovan la pacienții cu hipertensiune arterială 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 repetate, efectul antihipertensiv devine prezent în mod substanțial în decurs de 2 săptămâni și efectele maxime se obțin în decurs de 4 săptămâni și sunt menținute de-a lungul tratamentului de lungă durată. 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 evenimente clinice adverse.

La pacienții hipertensivi 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 μg/min; amlodipină: 55,4 μg/min), cu tensiune arterială normală sau mare 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; Î 95%: între -40,4 și -19,1) cu valsartan și cu aproximativ 3% (-1,7 μg/min; Î 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 (Î 95%: între 22 și 47%) și de 44% pentru valsartan 320 mg (Î 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.

Copii și adolescenți

Hipertensiune arterială

Efectul antihipertensiv al valsartanului a fost evaluat în cadrul a patru studii clinice, randomizate, dublu-oarbe, la 561 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani și la 165 pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 ani. Tulburările renale și urinare și obezitatea au fost cele mai frecvente afecțiuni medicale primare care, posibil, au contribuit la hipertensiunea arterială a copiilor înscrși în aceste studii.

Experiența clinică la copii cu vârsta de 6 ani și peste

În cadrul unui studiu clinic la 261 pacienți copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, pacienților cu greutate corporală <35 kg li s-au administrat 10, 40 sau 80 mg de valsartan comprimate, zilnic (doze mici, medii și mari), iar pacienților cu greutate corporală ≥35 kg li s-au administrat 20, 80 și 160 mg de valsartan comprimate, zilnic (doze mici, medii și mari). La sfârșitul celor 2 săptămâni, valsartanul a redus atât tensiunea arterială sistolică, cât și tensiunea arterială diastolică, în funcție de doză. În general, cele trei niveluri de dozare a valsartanului (mic, mediu și mare) au scăzut semnificativ tensiunea arterială sistolică cu 8, 10, respectiv 12 mm Hg față de valoarea inițială. Pacienții au fost randomizați din nou, fie continuând administrarea aceleiași doze de valsartan, fie trecând la placebo. La pacienții cărora li s-au administrat în continuare dozele medii și mari de valsartan, tensiunea arterială sistolică înainte de administrarea dozei următoare a fost cu -4 și -7 mm Hg mai mică decât la pacienții cărora li s-a administrat tratament placebo. La pacienții cărora li s-a administrat o doză mică de valsartan, tensiunea arterială sistolică înainte de administrarea dozei următoare a fost similară cu cea a pacienților cărora li s-a administrat tratament placebo. În general, efectul antihipertensiv în funcție de doză al valsartanului fost consecvent în cadrul tuturor subgrupelor demografice.

În cadrul unui alt studiu clinic la 300 de pacienți copii și adolescenți, cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani, pacienții eligibili au fost randomizați pentru a li se administra comprimate de valsartan sau enalapril timp de 12 săptămâni. Copiilor cu greutate corporală între ≥18 kg și <35 kg li s-au administrat 80 mg de valsartan sau 10 mg de enalapril; celor cu greutate corporală între ≥35 kg și <80 kg li s-au administrat 160 mg de valsartan sau 20 mg de enalapril; celor cu greutate corporală ≥80 kg li s-au administrat 320 mg de valsartan sau 40 mg de enalapril. Reducerile tensiunii arteriale sistolice au fost comparabile la pacienții cărora li s-a administrat

valsartan (15 mmHg) și enalapril (14 mm Hg) (valoare p-value non-inferioară <0,0001). Au fost observate rezultate consecvente pentru tensiunea arterială diastolică cu reduceri cu 9,1 mmHg și 8,5 mmHg la administrarea de valsartan, respectiv enalapril.

Experiența clinică la copii cu vârsta sub 6 ani

Au fost efectuate două studii clinice la pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 ani, la 90, respectiv 75 pacienți. Nu au fost înscriși în aceste studii copii cu vârsta sub 1 an. În primul studiu, a fost confirmată eficacitatea valsartanului față de placebo, dar nu a putut fi demonstrat un răspuns în funcție de doză. În al doilea studiu, dozele mai mari de valsartan au fost asociate cu reduceri mai mari ale tensiunii arteriale, dar tendința de răspuns în funcție de doză nu a atins un nivel statistic semnificativ și diferența privind tratamentul față de placebo nu a fost semnificativă. Din cauza acestor inconsecvențe, valsartan nu este recomandat în această grupă de vârstă (vezi pct. 4.8).

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Diovan la toate subgrupurile de copii și adolescenți în insuficiența cardiacă și insuficiența cardiacă după infarctul miocardic recent (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

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 la administrarea de comprimate și 1 – 2 ore la administrarea de soluție. Biodisponibilitatea medie absolută este de 23% și 39% la administrarea de comprimate, respectiv soluție. 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 plasmatică prin eliminare ale valsartanului sunt similare cu cele observate la voluntarii sănătoși. Valorile ASC și C_{max} 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. La pacienții 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 plasmatică prin eliminare ale valsartanului sunt similare cu cele observate la voluntarii sănătoși. Valorile ASC și C_{max} 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. La pacienții 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 plasmatică prin eliminare ale valsartanului sunt similare cu cele observate la voluntarii sănătoși. Valorile ASC și C_{max} 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. La pacienții 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).

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu la 26 de pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 16 ani) cu hipertensiune arterială, cărora li s-a administrat o doză unică de suspensie de valsartan (în medie: 0,9 până la 2 mg/kg, cu o doză maximă de 80 mg), clearance-ul (litri/oră/kg) valsartanului a fost comparabil în intervalul de vârstă de la 1 până la 16 ani și similar celui al adulților cărora li s-a administrat aceeași formă a medicamentului.

Insuficiența renală

Nu s-a studiat utilizarea la pacienții copii și adolescenți cu clearance-ul creatininei <30 ml/min și la pacienții copii și adolescenți care sunt supuși dializei, prin urmare valsartan nu este recomandat la

acești pacienți . Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți cu clearance-ul creatininei >30 ml/min. Funcția renală și concentrația de potasiu seric trebuie monitorizate cu atenție (vezi pct. 4.2 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.

Copii și adolescenți

Dozajul oral zilnic la șobolani nou-născuți/tineri (din ziua 7 până în ziua 70 postnatală) cu valsartan la doze de 1 mg/kg și zi (aproximativ 10-35% din doza maximă recomandată pentru copii și adolescenți de 4 mg/kg și zi pe bază de expunere sistemică) a condus la deteriorarea renală persistentă, ireversibilă. Aceste efecte menționate mai sus reprezintă un efect farmacologic anticipat exagerat al inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și blocantelor receptorului angiotensină II de tip 1; aceste efecte sunt observate dacă șobolanii sunt tratați în primele 13 zile de viață. Această perioadă coincide cu 36 de săptămâni de gestație la om, care ocazional se pot prelungi până la 44 săptămâni după concepție la om. Șobolanilor din studiul cu valsartan administrat la animalele tinere li s-au administrat doze până în ziua 70 și efectele asupra maturizării renale (4-6 săptămâni postnatale) nu pot fi excluse. Maturizarea funcțională renală este un proces în desfășurare în primul an de viață la om. Ca urmare, nu poate fi exclusă relevanța clinică la copii cu vârsta <1 an în timp ce date preclinice nu indică o problemă legată de siguranță la copiii cu vârsta de peste 1 an.

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]

PROSPECT

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

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

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

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

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 nementionată 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 trei probleme diferite:

- **pentru tratamentul tensiunii arteriale mari la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani.** Tensiunea arterială mare crește efortul pe care îl fac inima și arterele. Dacă nu este tratată, aceasta poate afecta vasele sanguine de la nivelul creierului, inimii și rinichilor și poate conduce la accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă sau insuficiență renală. Tensiunea arterială mare crește riscul infarctului miocardic. Reducerea tensiunii arteriale la nivelul normal reduce riscul dezvoltării acestor afecțiuni.
- **pentru tratamentul pacienților adulți 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 la pacienții adulți.** 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 la adulți și copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani.** 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 pacienților adulți 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 la pacienții adulți.** 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 la adulți și copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani.** 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 pacienților adulți 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 la pacienții adulți.** 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 la adulți și copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani.** 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 enumerate la sfârșitul acestui prospect.
- 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, substituentele 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 aveți vârsta sub 18 ani și luați Diovan în asociere cu alte medicamente care inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron (medicamente care reduc tensiunea arterială), medicul dumneavoastră vă poate verifica funcția renală și cantitatea de potasiu din sânge, 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 comprimate pentru eliminarea apei (diuretice).
- 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 **comprimatele 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 ai ECA și beta-blocante** (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 ai ECA și beta-blocante** (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 ai ECA și beta-blocante** (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.

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani) cu tensiune arterială mare

La pacienții cu greutatea corporală sub 35 kg, doza uzuală este de 40 mg de valsartan, o dată pe zi.

La pacienții cu greutatea corporală de 35 kg sau peste, doza inițială uzuală este de 80 mg de valsartan, o dată pe zi.

În unele cazuri, medicul dumneavoastră vă poate prescrie doze mai mari (doza poate fi crescută până la 160 mg și până la maximum 320 mg).

Pacienți adulți 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.

Pacienți adulți cu 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.

Pacienți adulți cu tensiune arterială mare: 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).

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani) cu tensiune arterială mare

La pacienții cu greutatea corporală sub 35 kg, doza uzuală este de 40 mg de valsartan, o dată pe zi.

La pacienții cu greutatea corporală de 35 kg sau peste, doza inițială uzuală este de 80 mg de valsartan, o dată pe zi.

În unele cazuri, medicul dumneavoastră vă poate prescrie doze mai mari (doza poate fi crescută până la 160 mg și până la maximum 320 mg).

Pacienți adulți 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.

Pacienți adulți cu 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.

Pacienți adulți cu tensiune arterială mare: 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).

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani) cu tensiune arterială mare

La pacienții cu greutatea corporală sub 35 kg, doza uzuală este de 40 mg de valsartan, o dată pe zi.

La pacienții cu greutatea corporală de 35 kg sau peste, doza inițială uzuală este de 80 mg de valsartan, o dată pe zi.

În unele cazuri, medicul dumneavoastră vă poate prescrie doze mai mari (doza poate fi crescută până la 160 mg și până la maximum 320 mg).

Pacienți adulți după un infarct miocardic recent: În general, după un infarct miocardic tratamentul este început după cel mult 12 ore, de regulă, cu o doză mică de 20 mg de două ori 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 și medicul dumneavoastră va stabili tratamentul care este potrivit pentru dumneavoastră.

Pacienți adulți cu 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 și medicul dumneavoastră va stabili tratamentul care este potrivit pentru dumneavoastră.

Pacienți adulți cu tensiune arterială mare: Doza uzuală 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).

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani) cu tensiune arterială mare

La pacienții cu greutatea corporală sub 35 kg, doza uzuală este de 40 mg de valsartan, o dată pe zi.

La pacienții cu greutatea corporală de 35 kg sau peste, doza inițială uzuală este de 80 mg de valsartan, o dată pe zi.

În unele cazuri, medicul dumneavoastră vă poate prescrie doze mai mari (doza poate fi crescută până la 160 mg și până la maximum 320 mg).

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, contactați medicul imediat și întindeți-vă. Dacă ați luat în mod accidental prea multe comprimate, contactați imediat medicul dumneavoastră, farmacistul sau spitalul.

Dacă uitați să luați Diovan

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.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză 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 angioedem (o reacție alergică specifică), cum sunt:

- umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului
- dificultăți în respirație sau la înghițire
- urticarie, mâncărime

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

Reacțiile adverse includ:

Frecvente

- amețeli
- scăderea tensiunii arteriale, cu sau fără simptome cum este senzația de amețeală și senzație de leșin la ridicarea în picioare
- scăderea funcției renale (semne de insuficiență renală)

Mai puțin frecvente

- angioedem (vezi punctul „Unele simptome necesită asistență medicală imediată”)
- pierdere bruscă a conștienței (sincopă)
- senzație de rotire (vertij)
- scăderea severă a funcției renale (semne de insuficiență renală acută)
- spasme musculare, ritm cardiac anormal (semne de hiperkaliemie)
- lipsă de aer, dificultăți în 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

- pot apărea reacții alergice cu erupție trecătoare pe piele, mâncărime și leziuni; simptome de febră, articulații umflate și durere la nivelul articulației, durere musculară, 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 ulcerații 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 poate genera spasme musculare și ritm cardiac anormal în cazuri severe)
- creșterea valorilor testelor privind funcția hepatică (care pot indica o afectare hepatică), incluzând o creștere a cantității de bilirubină în sânge (care poate genera colorarea în galben a pielii și ochilor în cazuri severe)

- 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 adulți tratați pentru hipertensiune arterială decât la pacienții adulți tratați pentru insuficiență cardiacă sau aflați după un infarct miocardic recent.

Reacțiile adverse la copii și adolescenți sunt similare celor observate la adulți.

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]

ANEXA III

CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Autoritățile naționale din domeniul sănătății se vor asigura deținătorul autorizației de punere pe piață îndeplinește următoarele condiții:

Solicitantul se angajează după cum urmează:

- Să prezinte un Plan de gestionare a riscului (sau actualizarea acestuia) pentru Diovan la nivel național, ținând cont de noile date privind populația pediatrică și de recomandările CHMP. Planul de gestionare a riscului trebuie să includă următoarele:
 - În specificația de siguranță:
 - rezultatele studiilor de siguranță juvenilă privind riscul de nefrotoxicitate și relevanța acestuia pentru utilizarea la diferite grupuri de copii și adolescenți
 - expunerea pediatrică în studiile clinice și în utilizarea post-punere pe piață în funcție de grupa de vârstă, indicație (inclusiv utilizarea pentru indicații neaprobate), doză, durata utilizării, sex sau etnie
 - În ceea ce privește siguranța:
 - Riscuri identificate: hiperkaliemie și hipotensiune.
 - Riscuri potențiale: insuficiență renală, creșterea valorilor funcției hepatice, hipersensibilitate, incluzând angioedem și boala serului, scăderea valorii hemoglobinei/hematocritului și eroare de medicație, inclusiv supradozaj.
 - Informații lipsă: management clinic și utilizarea farmacoterapiei în insuficiența cardiacă pediatrică, infarctul miocardic pediatric recent, hipertensiunea pediatrică cu insuficiență renală (RFG < 30 ml/min.) și hipertensiunea pediatrică cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.
 - Utilizarea la copii cu vârste mai mici de 6 ani.
 - Necesitatea adaptării dozei la trecerea de la soluția orală la comprimate și invers.
 - În planul de farmacovigilență:
 - Liste de control specifice pentru urmărirea reacțiilor adverse menționate mai sus drept riscuri potențiale la populația pediatrică
 - Un studiu care vizează în primul rând stabilirea siguranței pe termen lung la pacienții copii și adolescenți cu BRC și fără BRC. Protocolul studiului va fi prezentat de solicitant în trimestrul II al anului 2010 în vederea ajungerii la un acord cu CHMP, cu contribuții din partea PDCO. Raportul studiului va fi finalizat până în trimestrul I al anului 2014.
 - O anchetă în rândul medicilor privind managementul clinic și utilizările produselor medicamentoase la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență cardiacă. Raportul final al studiului trebuie prezentat până în ultimul trimestru al anului 2010.
 - Un studiu pe termen lung la grupa de vârstă mai tânără (vârste de 1-5 ani). Solicitantul va iniția un dialog științific prin Sectorul Consiliere științifică al CHMP cu implicarea PDCO pentru asistența de protocol, cu scopul de a dobândi o mai bună cunoaștere a unui studiu clinic referitor la hipertensiune efectuat la copiii mici cu valsartan și pentru a defini obiectivele și parametrii de concepere în investigarea eficacității la această populație. Dacă în urma dialogului rezultă un plan de studiu viabil, convenit de comun acord, un nou studiu va fi inițiat în decurs de un an.
 - Trebuie efectuat un studiu comparativ de biodisponibilitate care să confirme dozarea relativă a comprimatelor și soluției orale. Raportul studiului va fi finalizat până în trimestrul IV al anului 2010.
- Reluarea ciclului de prezentare a Rapoartelor periodice actualizate referitoare la siguranță (PSUR) pentru Diovan după cum urmează:
 - PSUR-uri la șase luni până la dobândirea unei experiențe de doi ani integrali legate de indicația la copii și adolescenți în cadrul UE
 - PSUR-uri anuale pentru următorii doi ani
 - Ulterior, prezentare la intervale de 3 aniPSUR-urile trebuie să se concentreze asupra utilizării la populația pediatrică.