ANEXA I

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

Statul Membru	**Deținătorul autorizației de punere pe piață**	**Numele inventat**	**Concentrația**	**Formă farmaceutică**	**Cale de administrare**
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

Statul Membru	**Deținătorul autorizației de punere pe piață**	**Numele inventat**	**Concentrația**	**Formă farmaceutică**	**Cale de administrare**
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

Statul Membru	**Deținătorul autorizației de punere pe piață**	**Numele inventat**	**Concentrația**	**Formă farmaceutică**	**Cale de administrare**
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

Statul Membru	**Deținătorul autorizației de punere pe piață**	**Numele inventat**	**Concentrația**	**Formă farmaceutică**	**Cale de administrare**
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

Statul Membru	**Deținătorul autorizației de punere pe piață**	**Numele inventat**	**Concentrația**	**Formă farmaceutică**	**Cale de administrare**
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

Statul Membru	**Deținătorul autorizației de punere pe piață**	**Numele inventat**	**Concentrația**	**Formă farmaceutică**	**Cale de administrare**
Finlanda	Novartis Finlanda Oy Metsänneidonkuja 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

Statul Membru	**Deținătorul autorizației de punere pe piață**	**Numele inventat**	**Concentrația**	**Formă farmaceutică**	**Cale de administrare**
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

Statul Membru	**Deținătorul autorizației de punere pe piață**	**Numele inventat**	**Concentrația**	**Formă farmaceutică**	**Cale de administrare**
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

Statul Membru	**Deținătorul autorizației de punere pe piață**	**Numele inventat**	**Concentrația**	**Formă farmaceutică**	**Cale de administrare**
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)	Dalzad 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

Statul Membru	**Deținătorul autorizației de punere pe piață**	**Numele inventat**	**Concentrația**	**Formă farmaceutică**	**Cale de administrare**
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

Statul Membru	**Deținătorul autorizației de punere pe piață**	**Numele inventat**	**Concentrația**	**Formă farmaceutică**	**Cale de administrare**
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

Statul Membru	**Deținătorul autorizației de punere pe piață**	**Numele inventat**	**Concentrația**	**Formă farmaceutică**	**Cale de administrare**
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

Statul Membru	**Deținătorul autorizației de punere pe piață**	**Numele inventat**	**Concentrația**	**Formă farmaceutică**	**Cale de administrare**
Lituania	Novartis Finlanda Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 80 mg plėvele dengtos tabletės	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 plėvele dengtos tabletės	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 plėvele dengtos tabletės	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

Statul Membru	**Deținătorul autorizației de punere pe piață**	**Numele inventat**	**Concentrația**	**Formă farmaceutică**	**Cale de administrare**
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

Statul Membru	**Deținătorul autorizației de punere pe piață**	**Numele inventat**	**Concentrația**	**Formă farmaceutică**	**Cale de administrare**
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

Statul Membru	**Deținătorul autorizației de punere pe piață**	**Numele inventat**	**Concentrația**	**Formă farmaceutică**	**Cale de administrare**
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

Statul Membru	**Deținătorul autorizației de punere pe piață**	**Numele inventat**	**Concentrația**	**Formă farmaceutică**	**Cale de administrare**
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 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, Edificio 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, Edificio 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, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Tareg	80 mg	comprimate filmate	Administrare orală

Statul Membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele inventat	Concentrația	Formă farmaceutică	Cale de administrare
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 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, Edificio 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, Edificio 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

Statul Membru	**Deținătorul autorizației de punere pe piață**	**Numele inventat**	**Concentrația**	**Formă farmaceutică**	**Cale de administrare**
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

Statul Membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele inventat	Concentrația	Formă farmaceutică	Cale de administrare
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg filmsko 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 filmsko 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 filmsko 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 filmsko 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

Statul Membru	**Deținătorul autorizației de punere pe piață**	**Numele inventat**	**Concentrația**	**Formă farmaceutică**	**Cale de administrare**
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

Statul Membru	**Deținătorul autorizației de punere pe piață**	**Numele inventat**	**Concentrația**	**Formă farmaceutică**	**Cale de administrare**
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

Statul Membru	**Deținătorul autorizației de punere pe piață**	**Numele inventat**	**Concentrația**	**Formă farmaceutică**	**Cale de administrare**
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

Statul Membru	**Deținătorul autorizației de punere pe piață**	**Numele inventat**	**Concentrația**	**Formă farmaceutică**	**Cale de administrare**
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

Statul Membru	**Deținătorul autorizației de punere pe piață**	**Numele inventat**	**Concentrația**	**Formă farmaceutică**	**Cale de administrare**
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 ŞI PROSPECTULUI

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diovan şi denumirile asociate 3 mg/ml soluţie orală

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluţie conţine valsartan 3 mg.

Excipienţi:
Fiecare ml de soluţie conţine zahăr 0,3 g, parahidroxibenzoat de metil (E218) 1,62 mg şi poloxamer (188) 5 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie limpede, incoloră până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 18 ani.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze
Copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 18 ani
Pentru copiii care nu pot înghiţi comprimate, se recomandă utilizarea Diovan soluţie orală până la 80 mg valsartan (corespondentul a 27 ml). Expunerea sistemică şi concentraţiile plasmatice maxime de valsartan sunt mai mari în cazul administrării soluţiei comparativ cu administrarea comprimatelor.

Doza iniţială de Diovan soluţie orală este de 20 mg (corespondentul a 7 ml soluţie), o dată pe zi, pentru copii cu masă corporală sub 35 kg şi 40 mg (corespondentul a 13 ml soluţie), o dată pe zi, pentru copiii care au 35 kg sau peste. Doza trebuie ajustată pe baza răspunsului tensiunii arteriale până la o doză maximă de 80 mg valsartan (corespondentul a 27 ml de soluţie).

Nu se recomandă trecerea de la Diovan comprimate la Diovan soluţie orală dacă acest lucru nu este necesar din punct de vedere clinic, deoarece nu există informaţii suficiente pentru evaluarea unei doze adecvate la trecerea de la o formă la alta. Comparaţiile indirecte sugerează faptul că biodisponibilitatea orală a valsartanului sub formă de soluţie este de aproximativ de 2 ori mai mare decât cea a comprimatelor.
Prin urmare, dacă trecerea de la Diovan comprimate la Diovan soluţie orală este considerată clinic esenţială, doza de valsartan trebuie ajustată aşa cum se prezintă în tabelul de mai jos şi tensiunea arterială trebuie monitorizată cu atenţie. Doza trebuie ajustată în funcţie de răspunsul tensiunii arteriale şi tolerabilitate.

Comprimate	Soluție	
Doza de valsartan	Doza de valsartan administrată în momentul trecerii de la o formă de administrare la alta	Volumul de adminstrat
40 mg	20 mg	7 ml
80 mg	40 mg	13 ml
160 mg	80 mg	27 ml
320 mg	Din cauza volumului mare de soluție care ar fi necesar, nu se recomandă utilizarea soluției orale.	Nu este cazul

Dacă trecerea de la Diovan soluție orală la Diovan comprimate este considerată clinic esențială, inițial trebuie administrată aceeaşi doză în miligrame. Ulterior, trebuie monitorizată frecvent tensiunea arterială luându-se în considerare un potențial supradozaj şi ajustarea dozei trebuie efectuată în funcție de răspunsul tensiunii arteriale şi tolerabilitate.

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

Utilizarea la pacienții copii şi adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 şi 18 ani, cu insuficiență renală
Nu a fost studiată utilizarea la pacienții copii şi adolescenți cu clearance-ul creatininei <30 ml/min şi la pacienții copii şi adolescenți care sunt supuşi dializei, prin urmare valsartan nu este recomandat la aceşti pacienți. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii şi adolescenți cu clearance-ul creatininei >30 ml/min. Funcția renală şi concentrația de potasiu seric trebuie monitorizate cu atenție (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

Utilizarea la pacienții copii şi adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 şi 18 ani, cu insuficiență hepatică
Similar adulților, Diovan este contraindicat la pacienții copii şi adolescenți cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară şi la pacienții cu colestază (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.2). Experiența clinică este limitată la pacienții copii şi adolescenți cu insuficiență hepatică uşoară până la moderată. Doza de valsartan nu trebuie să depăşească 80 mg la aceşti pacienți.

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

Mod de administrare
Diovan poate fi luat independent de mese.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări şi precauții speciale pentru utilizare

Hiperkaliemie
Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu suplimentele de potasiu, diureticele care rețin potasiu, substituente minerale pentru regim hiposodat care conțin potasiu sau alte medicamente care pot creşte potasemia (heparină, etc.). Potasemia terbuie 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 şi la pacienții care sunt supuşi dializei, ca urmare valsartan trebuie utilizat cu prudență la aceşti pacienți. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții adulți cu clearance-ul creatininei >10 ml/min (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

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

Pacienții cu depleție sodică şi/sau de volum
La pacienții cu depleție severă sodică şi/sau de volum, precum aceia tratați cu doze crescute de diuretice, in cazuri rare poate apare hipotensiune arterială simptomatică după inițierea tratamentului cu Diovan. Depleția sodică şi/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 priveşte hemodinamica renală, creatinina serică sau azotul ureic din sânge (BUN). Cu toate acestea, deoarece alte medicamente care interferă cu sistemul renină-angiotensină pot creşte ureea sanguină şi 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 şi 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).

Diabet zaharat
Diovan soluție orală conține zahăr 0,3 g pe mililitru. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu diabet zaharat.

Intoleranța ereditară la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei
Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze Diovan soluție orală pentru că acesta conține zahăr.

Parahidroxibenzoat de metil
Diovan soluție orală conține parahidroxibenzoat de metil care poate provoca reacții alergice (posibil întârziate).

Diovan soluție orală conține poloxamer (188) care poate provoca scaune moi.

Sarcina
Nu trebuie iniţiat tratamentul cu antagonişti ai receptorilor de angiotensină II (ARAII) în timpul sarcinii. Cu excepţia cazurilor în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esenţială, pacientele care intenţionează să rămână gravide trebuie să treacă la un tratament anti-hipertensiv alternativ cu medicamente care au un profil de siguranţă cunoscut pentru utilizarea în sarcină. Când este diagnosticată prezenţa sarcinii trebuie să fie imediat oprit tratamentul cu ARAII şi, dacă este cazul, să fie instituit un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 şi 4.6).

Alte probleme date de stimularea sistemului renină-angiotensină
La pacienţii a căror funcţie renală poate depinde de activitatea sistemului renină-angiotensină (de exemplu pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei a fost asociat cu oligurie şi/sau azotemie progresivă şi, în cazuri rare, cu insuficienţa renală acută şi/sau deces. Deoarece valsartanul este un antagonist al angiotensinei II, nu poate fi exclusă posibilitatea ca utilizarea Diovan să fie asociată cu deteriorarea funcţiei renale.

Copii şi adolescenţi

Modificarea formei farmaceutice
Diovan soluţie orală nu este bioechivalent cu comprimatele şi pacienţii nu trebuie să treacă la aceasta decât dacă este clinic esenţial. Pentru recomandări privind dozajul în acest caz, vezi pct. 4.2.

Insuficienţă renală
Nu s-a studiat utilizarea la pacienţii copii şi adolescenţi cu clearance-ul creatininei <30 ml/min şi la pacienţii copii şi adolescenţi care sunt supuşi dializei, prin urmare valsartan nu este recomandat la aceşti pacienţi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii copii şi adolescenţi cu clearance-ul creatininei >30 ml/min (vezi pct. 4.2 şi 5.2). Funcţia renală şi concentraţia de potasiu seric trebuie monitorizate cu atenţie în timpul tratamentului cu valsartan. Acest lucru se aplică, în special când valsartan este administrat în prezenţa altor factori (febră, deshidratare) care pot afecta funcţia renală.

Insuficienţă hepatică
Similar adulţilor, Diovan este contraindicat la pacienţii copii şi adolescenţi cu insuficienţă hepatică severă, ciroză biliară şi la pacienţii cu colestază (vezi pct. 4.3 şi 5.2). Experienţa clinică este limitată la pacienţii copii şi adolescenţi cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată. Doza de valsartan nu trebuie să depăşească 80 mg la aceşti pacienţi.

4.5 Interacţiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacţiune

Utilizare concomitentă nerecomandată

Litiul
Au fost raportate creşteri reversibile ale concentraţiilor plasmatice de litiu şi toxicităţii acestuia în timpul administrării concomitente de inhibitori ECA. Datorită lipsei de experienţă privind utilizarea concomitentă a valsartanului şi litiului, această asociere nu este recomandată. Dacă utilizarea acestei asocieri este necesară, se recomandă monitorizarea atentă a valorilor litiului seric.

Diureticele care reţin potasiu, suplimentele de potasiu, substituentele minerale pentru regim hiposodat şi alte substanţe care pot creşte potasiemia
Dacă se consideră necesară asocierea unui medicament care afectează potasemia cu valsartan, se recomandă monitorizarea concentraţiilor plasmatice de potasiu.

Utilizarea concomitentă necesită precauţie

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

Atunci când antagoniştii angiotensinei II sunt administraţi concomitent cu AINS, poate apărea atenuarea efectului antihipertensiv. În plus, folosirea concomitentă a antagoniştilor angiotensinei II cu AINS pot duce la creşterea riscului de degradare a funcţiei renale şi la creşterea potasemiei. De aceea, la începutul tratamentului se recomandă monitorizarea funcţiei renale precum şi hidratarea corespunzătoare a pacientului.

Alte reacţii
În cadrul studiilor de interacţiune medicamentoasă cu valsartan, nu au fost constatate interacţiuni cu semnificaţie clinică între valsartan sau oricare dintre următoarele medicamente: cimetidină, warfarină, furosemid, digoxină, atenolol, indometacin, hidroclorotiazidă, amlodipină, glibenclamidă.

Copii şi adolescenţi
În cazul hipertensiunii arteriale la copii şi adolescenţi, unde anomaliile renale primare sunt frecvente, se recomandă prudenţă la utilizarea concomitentă de valsartan cu alte substanţe care inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron care pot creşte valoarea potasiului seric. Funcţia renală şi concentraţia de potasiu seric trebuie monitorizate cu atenţie.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

Nu se recomandă utilizarea antagoniştilor receptorilor de angiotensină II (ARAII) în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea ARAII în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 şi 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 creştere a gradului de risc. Deşi 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 excepţia cazurilor în care este continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esenţială, pacientele care intenţionează să rămână gravide trebuie să treacă la un tratament anti-hipertensiv alternativ cu medicamente care au un profil de siguranţă cunoscut pentru utilizarea în sarcină. Când este diagnosticată prezenţa sarcinii trebuie să fie imediat oprit tratamentul cu ARAII şi, dacă este cazul, să fie instituit un tratament alternativ.
Se cunoaşte că expunerea la tratamentul cu ARAII în timpul celui de-al doilea şi al treilea trimestru de sarcină induce toxicitate fetală la om (diminuarea funcţiei renale, oligohidramnios, întârzierea osificării craniene) şi toxicitate neonatală (insuficienţă renală, hipotensiune arterială, hiperkalemie); vezi şi pct. 5.3, „Date preclinice de siguranţă”.
În cazul în care expunerea la ARAII a avut loc începând cu cel de-al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea ecografică a funcţiei renale şi a craniului.
Sugarii ai căror mame au luat ARAII trebuie observaţi atent din punct de vedere al apariţiei hipotensiunii arteriale (vezi şi pct. 4.3 şi 4.4).

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

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

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule şi 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 şi este compatibilă cu profilul farmacologic al valsartanului. Incidența RA nu a părut să fie asociată cu doza sau durata tratamentului şi, de asemenea, nu a demonstrat nicio legătură cu sexul, vârsta sau rasa.

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

Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea frecvenței, începând cu cele mai frecvente, după următoarea convenție: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100, <1/10); mai puțin frecvente (≥1/1.000, <1/100); rare (≥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 şi rezultatelor testelor de laborator nu a fost posibilă atribuirea unei clase de frecvență şi, prin urmare, acestea sunt menționate„cu frecvență necunoscută”.

- Hipertensiune arterială

Tulburări hematologice şi limfatice	
Cu frecvență necunoscută	Scăderea hemoglobinei, scăderea hematocritului, neutropenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Cu frecvență necunoscută	Hipersensibilizare, inclusiv boala serului
Tulburări metabolice şi de nutriție	
Cu frecvență necunoscută	Creşterea potasemiei
Tulburări acustice şi vestibulare	
Mai puțin frecvente	Vertij
Tulburări vasculare	
Cu frecvență necunoscută	Vasculită
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	
Mai puțin frecvente	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	
Mai puțin frecvente	Durere abdominală
Tulburări hepatobiliare	
Cu frecvență necunoscută	Creşterea valorilor testelor funcției hepatice, inclusiv creşterea bilirubinemiei
Afecțiuni cutanate şi ale țesutului subcutanat	
Cu frecvență necunoscută	Angioedem, erupție cutanată tranzitorie, prurit
Tulburări musculo-scheletice şi ale țesutului conjunctiv	
Cu frecvență necunoscută	Mialgie
Tulburări renale şi ale căilor urinare	
Cu frecvență necunoscută	Insuficiență renală şi disfuncție renală, creşterea creatininemiei
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente	Oboseală

Copii şi adolescenţi

Hipertensiune arterială
Efectul antihipertensiv al valsartanului a fost evaluat în cadrul a două studii clinice, randomizate, dublu-oarbe, la 561 pacienţi copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 18 ani. Cu excepţia tulburărilor gastro-intestinale izolate (precum durere abdominală, greaţă, vărsături) şi a ameţelii, nu au fost identificate diferenţe relevente în funcţie de tipul, frecvenţa şi severitatea reacţiilor adverse între profilul de siguranţă pentru pacienţii copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 18 ani şi cel raportat anterior pentru pacienţii adulţi.

Evaluarea neurocognitivă şi de dezvoltare a pacienţilor copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 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 şi 6 ani, care a fost urmat de o extensie deschisă, cu durata de un an, au fost observate două decese şi cazuri isolate de valori serice marcate ale transaminazelor hepatice. Aceste cazuri au apărut la o categorie cu comorbiditate semnificativă. Nu a fost stabilită nicio relaţie cauzală cu Diovan. În cadrul unui al doilea studiu în care au fost randomizaţi 75 de copii cu vârsta cuprinsă între 1 şi 6 ani , nu au avut loc creşteri semnificative ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice sau decese în urma tratamentului cu valsartan.

Hiperkaliemia a fost observată mai frecvent la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 18 ani, cu afecţiune renală cronică primară.

Profilul de siguranţă constatat în cadrul studiilor clinice controlate la pacienţii adulţi post-infarct miocardic şi/sau cu insuficienţă cardiacă este diferit faţă de profilul de siguranţă general observat la pacienţii hipertensivi. Acest lucru poate avea legătură cu patologia de bază a pacienţilor. RA care au apărut la pacienţii adulţi cu post-infarct miocardic şi/sau cu insuficienţă cardiacă sunt prezentate mai jos:

- Post-infarct miocardic şi/sau insuficienţă cardiacă (studiate numai la pacienţi adulţi)

Tulburări hematologice şi limfatice	
Cu frecvenţă necunoscută	Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Cu frecvenţă necunoscută	Hipersensibilizare, inclusiv boala serului
Tulburări metabolice şi de nutriţie	
Mai puţin frecvente	Hiperkaliemie
Cu frecvenţă necunoscută	Creşterea potasemiei
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Ameţeli, ameţeli posturale
Mai puţin frecvente	Sincopă, cefalee
Tulburări acustice şi vestibulare	
Mai puţin frecvente	Vertij
Tulburări cardiace	
Mai puţin frecvente	Insuficienţă cardiacă
Tulburări vasculare	
Frecvente	Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică
Cu frecvenţă necunoscută	Vasculită
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	
Mai puţin frecvente	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	
Mai puţin frecvente	Greaţă, diaree

Tulburări hepatobiliare	
Cu frecvență necunoscută	Creşterea valorilor testelor privind funcția hepatică
Afecțiuni cutanate şi ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Angioedem
Cu frecvență necunoscută	Erupție cutanată tranzitorie, prurit
Tulburări musculo-scheletice şi ale țesutului conjunctiv	
Cu frecvență necunoscută	Mialgie
Tulburări renale şi ale căilor urinare	
Frecvente	Insuficiența renală şi disfuncție renală
Mai puțin frecvente	Insuficiență renală acută, creşterea creatininemiei
Cu frecvență necunoscută	Creşterea concentrației azotului ureic din sânge
Tulburări generale şi 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 conştiență, colaps circulator şi/sau şoc.

Tratament
Măsurile terapeutice depind de intervalul de timp scurs de la ingerare şi de tipul şi severitatea simptomelor, de primă importanță fiind stabilizarea parametrilor circulatorii.
Dacă apare hipotensiunea arterială, pacientul trebuie aşezat în poziție supină şi trebuie efectuată corecția volemică necesară.
Eliminarea valsartanului prin hemodializă este improbabilă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Valsartanul este un antagonist activ prin administrare orală, puternic şi specific al receptorilor angiotensinei II (Ang II). El acționează selectiv asupra subtipului de receptori AT_1, care determină efectele cunoscute ale angiotensinei II. Concentrațiile plasmatice crescute de Ang II, după blocarea receptorilor AT_1 de către valsartan, pot stimula receptorii AT_2 neblocați, ceea ce pare să contrabalanseze efectul receptorilor AT_1. Valsartanul nu prezintă nicio activitate de tip agonist parțial asupra receptorilor AT_1 şi are o afinitate mult mai mare (de aproximativ 20.000 de ori) pentru receptorii AT_1 decât pentru receptorii AT_2. Conform datelor cunoscute, valsartanul nu se leagă de şi nu blochează receptorii altor hormoni sau canalele ionice cunoscute ca având rol important în reglarea cardiovasculară.
Valsartanul nu inhibă ECA (cunoscută şi sub numele de kininază II), care converteşte Ang I la Ang II şi degradează bradikinina. Întrucât nu există niciun efect asupra ECA şi nicio potențare a bradikininei sau substanței P, este improbabil ca antagoniştii 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 şi 19,0% dintre cei tratați un diuretic tiazidic au prezentat tuse, comparativ cu 68,5% dintre pacienții tratați cu un inhibitor ECA ($p <0,05$).

Utilizarea la adulţi
Administrarea Diovan la pacienţii hipertensivi a determinat scăderea tensiunii arteriale fără modificarea frecvenţei cardiace.
La majoritatea pacienţilor, după administrarea unei doze orale unice, efectul antihipertensiv începe în decurs de 2 ore iar reducerea maximă a valorilor tensionale este obţinută după 4-6 ore. Efectul antihipertensiv persistă pe o perioadă de 24 ore după administrare. După administrarea de doze multiple, efectul antihipertensiv devine prezent în mod substanţial în decurs de 2 săptămâni, iar efectele maxime se obţin în decurs de 4 săptămâni şi se menţin în cazul tratamentului pe termen lung. În cazul asocierii cu hidroclorotiazida, se realizează o scădere suplimentară semnificativă a tensiunii arteriale.
Întreruperea bruscă a tratamentului cu Diovan nu a fost asociată cu fenomene de rebound al hipertensiunii arteriale sau cu alte reacţii clinice adverse.
La pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi microalbuminurie, s-a constatat că valsartanul reduce excreţia 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 priveşte reducerea excreţiei urinare de albumină (EUA) la 332 de pacienţi cu diabet zaharat de tip 2 (vârsta medie: 58 de ani; 265 de bărbaţi) cu microalbuminurie (valsartan: 58 µg/min; amlodipină: 55,4 µg/min), cu tensiune arterială normală sau crescută şi cu funcţia renală păstrată (creatinina sanguină <120 µmol/l). După 24 de săptămâni, EUA a fost redusă (p<0,001) cu 42% (–24,2 µg/min; IÎ95% : între –40,4 şi –19,1) cu valsartan şi cu aproximativ 3% (–1,7 µg/min; IÎ 95%: între –5,6 şi 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 pacienţi hipertensivi (TA = 150/88 mmHg) cu diabet zaharat de tip 2, albuminurie (valoarea medie = 102 µg/min; 20-700 µg/min) şi cu funcţia renală păstrată (valoarea medie a creatininei serice = 80 µmol/l). Pacienţii au fost randomizaţi pentru una din cele trei doze de valsartan (160, 320 şi 640 mg o dată pe zi) şi trataţi timp de 30 de săptămâni. Scopul studiului a fost să determine doza de valsartan optimă pentru reducerea EUA la pacienţii hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2. După 30 de săptămâni, scăderea procentuală a EUA faţă de momentul iniţial a fost semnificativă, de 36% pentru valsartan 160 mg (IÎ 95%: între 22 şi 47%) şi de 44% pentru valsartan 320 mg (IÎ 95%: între 31 şi 54%). S-a concluzionat că o doză de valsartan de 160-320 mg generează reduceri semnificative clinic ale EUA la pacienţii hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2.

Hipertensiune arterială (copii şi adolescenţi)
Efectul antihipertensiv al valsartanului a fost evaluat în cadrul a patru studii clinice, randomizate, dublu-oarbe, la 561 de pacienţi copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 18 ani şi la 165 de pacienţi copii cu vârsta cuprinsă între 1 şi 6 ani. Tulburările renale şi urinare şi obezitatea au fost cele mai frecvente afecţiuni medicale primare care, posibil, au contribuit la hipertensiunea arterială a copiilor înscrişi în aceste studii.

Experienţa clinică la copii cu vârsta de 6 ani şi peste
În cadrul unui studiu clinic la 261 pacienţi copii şi adolescenţi cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 6 şi 16 ani, pacienţilor cu greutate corporală <35 kg li s-au administrat 10, 40 sau 80 mg de valsartan comprimate, zilnic (doze mici, medii şi mari), iar pacienţilor cu greutate corporală ≥35 kg li s-au administrat 20, 80 şi 160 mg de valsartan comprimate, zilnic (doze mici, medii şi mari). La sfârşitul celor 2 săptămâni, valsartanul a redus atât tensiunea arterială sistolică, cât şi tensiunea arterială diastolică, în funcţie de doză. În general, cele trei niveluri de dozare a valsartanului (mic, mediu şi mare) au scăzut semnificativ tensiunea arterială sistolică cu 8, 10, respectiv 12 mm Hg faţă de valoarea iniţială. Pacienţii au fost randomizaţi din nou, fie continuând administrarea aceleiaşi doze de valsartan, fie trecând la placebo. La pacienţii cărora li s-au administrat în continuare dozele medii şi mari de valsartan, tensiunea arterială sistolică înainte de administrarea dozei următoare a fost cu -4 şi -7 mm Hg mai mică decât la pacienţii cărora li s-a administrat placebo. La pacienţii cărora li s-a administrat o doză mică de valsartan, tensiunea arterială sistolică înainte de administrarea dozei următoare a fost similară cu cea a pacienţilor cărora li s-a administrat placebo. În general, efectul

antihipertensiv în funcție de doză al valsartanului a fost consecvent în cadrul tuturor subgrupelor demografice.

În cadrul unui alt studiu clinic la 300 de pacienți copii şi adolescenți, cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 6 şi 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 şi <35 kg li s-au administrat 80 mg de valsartan sau 10 mg de enalapril; celor cu greutate corporală între ≥35 kg şi <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) şi enalapril (14 mm Hg) (valoare p non-inferioară <0,0001). Au fost observate rezultate consecvente pentru tensiunea arterială diastolică cu reduceri cu 9,1 mmHg şi 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 şi 6 ani, la 90, respectiv 75 pacienți. Nu au fost înscrişi 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 şi 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 şi adolescenți în insuficiența cardiacă şi insuficiența cadiacă după infarctul miocardic recent (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii şi 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 şi 1 – 2 ore la administrarea de soluție. Biodisponibilitatea medie absolută este de 23% şi 39% la administrarea de comprimate, respectiv soluție. Administrarea împreună cu alimentele scade expunerea la valsartan (determinată prin ASC) cu aproximativ 40% şi concentrația plasmatică maximă (C_{max}) cu aproximativ 50%, deşi după aproximativ 8 ore de la administrarea dozei concentrațiile plasmatice ale valsartanului sunt similare pentru grupul cu administrare în condiții de repaus alimentar şi pentru cel cu administrare împreună cu alimente. Totuşi, această scădere a ASC nu este însoțită de reducerea semnificativă clinic a efectului terapeutic şi, 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.

Excreţia:
Valsartanul se caracterizează printr-o cinetică multiexponenţială a metabolizării ($t_{½\alpha}$ <1 oră şi $t_{½\beta}$ de aproximativ 9 ore). Valsartanul este eliminat în principal prin excreţie biliară în fecale (aproximativ 83% din doză) şi 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 înjumătăţire al valsartanului este de 6 ore.

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţa renală
După cum era de aşteptat pentru un medicament în cazul căruia clearance-ul renal reprezintă numai 30% din clearance-ul plasmatic total, nu s-a constatat nicio corelaţie între funcţia renală şi expunerea sistemică la valsartan. De aceea, nu este necesară o ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă renală (clearance-ul creatininei >10 ml/min.). În prezent, nu există experienţă privind utilizarea în condiţii de siguranţă la pacienţii cu un clearance al creatininei <10 ml/min şi la cei dializaţi, prin urmare valsartan trebuie utilizat cu precauţie la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.2 şi 4.4).
Valsartanul se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice şi este puţin probabil să fie eliminat prin dializă.

Insuficienţa hepatică
Aproximativ 70% din doza absorbită este eliminată prin bilă, în principal în formă nemodificată. Valsartanul nu suferă nicio biotransformare notabilă. La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată s-a constatat o dublare a expunerii (ASC), comparativ cu subiecţii sănătoşi. Cu toate acestea, nu a fost observată nicio corelaţie între concentraţiile plasmatice de valsartan şi gradul disfuncţiei hepatice. Diovan nu a fost studiat la pacienţii cu disfuncţie hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.3 şi 4.4).

Copii şi adolescenţi
În cadrul unui studiu la 26 de pacienţi copii şi adolescenţi (cu vârsta cuprinsă între 1 şi 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 şi similar celui al adulţilor cărora li s-a administrat aceeaşi formă a medicamentului.

Insuficienţă renală
Nu s-a studiat utilizarea la pacienţii copii şi adolescenţi cu clearance-ul creatininei <30 ml/min şi la pacienţii copii şi adolescenţi care sunt supuşi dializei, prin urmare valsartan nu este recomandat la aceşti pacienţi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii copii şi adolescenţi cu clearance-ul creatininei >30 ml/min. Funcţia renală şi concentraţia de potasiu seric trebuie monitorizate cu atenţie (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele non-clinice nu au evidenţiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea.
La şobolan, administrarea unor doze toxice pentru mamă (600 mg/kg şi zi) în timpul ultimelor zile de gestaţie şi a lactaţiei au condus la o rată mai mică de supravieţuire, o creştere mai mică în greutate şi o întârziere în dezvoltare (detaşarea pavilionului urechii externe şi deschiderea canalului auricular) la pui (vezi pct. 4.6). Aceste doze administrate la şobolan (600 mg/kg şi 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 şi o greutate corporală de 60 kg).
În studiile non-clinice de siguranţă, dozele mari de valsartan (între 200 şi 600 mg/kg de greutate corporală) au provocat la şobolani o scădere a parametrilor eritrocitari (numărul de eritrocite,

hemoglobina, hematocritul) şi dovezi de modificare a hemodinamicii renale (creştere moderată a ureei plasmatice, hiperplazie tubulară renală şi bazofilie la masculi). Aceste doze administrate la şobolan (între 200 şi 600 mg/kg şi 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 şi 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 an condus la nefropatie însoțită de creşterea ureei şi 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.

Copii şi adolescenți
Dozajul oral zilnic la şobolani nou-născuți/tineri (din ziua 7 până în ziua 70 postnatală) cu valsartan la doze de 1 mg/kg şi zi (aproximativ 10-35% din doza maximă recomandată pentru copii şi adolescenți de 4 mg/kg şi 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 şi blocantelor receptorului angiotensină II de tip 1; aceste efecte sunt observate dacă şobolanii 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. Şobolanilor din studiul cu valsartan administrat la animalele tinere li s-au administrat doze până în ziua 70 şi efectele asupra maturizării renale (4-6 săptămâni postnatale) nu pot fi excluse. Maturizarea funcțională renală este un proces în desfăşurare în primul an de viață la om. Ca urmare, nu poate fi exclusă relevanța clinică la copiii 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

Zahăr
Parahidroxibenzoat de metil (E 218)
Sorbat de potasiu
Poloxamer (188)
Acid citric anhidru
Citrat de sodiu
Aromă artificială de afine (538926 C)
Propilenglicol (E 1520)
Hidroxid de sodiu
Acid clorhidric
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioadă de valabilitate

18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
După deschidere, flaconul poate fi păstrat timp de până la 3 luni la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura şi conținutul ambalajului

Flacon cu capacitatea de 180 ml din sticlă brună, tip III, cu sistem de închidere securizat pentru copii din polipropilenă, de culoare albă, incluzând un disc din polietilenă şi un inel de culoare galbenă, vizibil; în plus, cutia conține o trusă de administrare care conține o seringă dozatoare pentru administrare orală de 5 ml din polipropilenă, un adaptor pentru flacon şi o măsură dozatoare de 30 ml din polipropilenă.
Mărimea ambalajului: 1 flacon conținând 160 ml soluție orală.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[A se completa la nivel național]

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ŞI PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE/ETICHETĂ DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diovan şi denumirile asociate 3 mg/ml soluție orală
Valsartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție conține 3 mg de valsartan.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține zahăr, parahidroxibenzoat de metil (E 218) şi poloxamer (188) (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONȚINUTUL

1 flacon conținând 160 ml de soluție orală.
1 trusă de administrare conținând un adaptor pentru flacon, o seringă dozatoare pentru administrare orală de 5 ml şi o măsură dozatoare de 30 ml.

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ŞI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna şi vederea copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. Odată deschis, flaconul poate fi păstrat până la 3 luni, la temperaturi sub 30°C.

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

11. NUMELE ŞI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

PROSPECT

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Diovan şi denumirile asociate 3 mg/ml soluție orală
Valsartan

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

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Diovan şi 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
   Instrucțiuni pentru utilizarea seringii pentru administrare orală şi a măsurii de dozare

1. CE ESTE DIOVAN ŞI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Diovan aparține unei clase de medicamente cunoscute sub denumirea de antagonişti 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 creşterea tensiunii arteriale. Diovan acționează prin blocarea efectului angiotensinei II. Drept rezultat, vasele de sânge se relaxează iar tensiunea arterială scade.

Diovan 3 mg/ml soluție orală **poate fi utilizat pentru tratamentul tensiunii arteriale mari la copii şi adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 şi 18 ani.** Tensiunea arterială mare creşte efortul pe care îl fac inima şi arterele. Dacă nu este tratată, aceasta poate afecta vasele sanguine de la nivelul creierului, inimii şi rinichilor şi poate conduce la accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă sau insuficiență renală. Tensiunea arterială mare creşte riscul infarctului miocardic. Reducerea tensiunii arteriale la nivelul normal reduce riscul dezvoltării acestor 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 sfârşitul 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 aveți o boală cardiacă severă, medicul dumneavoastră vă poate verifica funcția renală.

- 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 şi heparina. Poate fi necesară determinarea cantității de potasiu din sângele dumneavoastră la intervale regulate.
- dacă aveți vârsta sub 18 ani şi 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 şi 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 şi 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 şi pentru cele eliberate fără prescripție medicală, în special:
- **alte medicamente utilizate pentru scăderea tensiunii arteriale**, în special **comprimate 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 şi 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.

Utilizarea Diovan cu alimente şi băuturi
Diovan poate fi luat cu sau fără alimente.

Sarcina şi 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 deîndată ce ştiți că sunteți gravidă şi vă va recomanda să luați un alt medicament în locul Diovan. Diovan nu este recomandat pentru utilizare în primele luni de sarcină şi 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 şi folosirea utilajelor
Înainte de a conduce un vehicul, a folosi o unealtă, a folosi un utilaj sau a desfăşura alte activităţi care solicită concentrare, asiguraţi-vă că ştiţi cum vă afectează Diovan. La fel ca multe alte medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale, Diovan poate, în rare cazuri, să determine ameţeli şi să afecteze capacitatea de concentrare.

Informații importante privind unele dintre componente ale Diovan soluție
- Diovan soluție conține **zahăr** 0,3 g pe mililitru. Aveți acest lucru în vedere dacă aveți diabet zaharat. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua Diovan soluție. Cantitatea de zahăr din Diovan soluție poate dăuna dinților.
- Diovan soluție conține **parahidroxibenzoat de metil** (E 218). Acesta poate provoca reacții alergice care pot apărea la scurt timp după ce ați luat soluția. Semnele pot include erupție trecătoare pe piele, mâncărime, urticarie. Dacă oricare dintre reacțiile adverse se agravează, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.
- Diovan soluție conține **poloxamer (188)**. Acesta poate conduce la apariția de scaune moi.

3. CUM SĂ LUAȚI DIOVAN

Luați întotdeauna Diovan exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră, pentru a obține cele mai bune rezultate şi 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.

Vă rugăm citiți instrucțiunile de la sfârşitul acestui prospect înainte de a utiliza seringa pentru administrare orală sau măsura dozatoare.

Cât de mult trebuie să luați
Luați Diovan soluție o dată pe zi
- Dacă cântăriți sub 35 kg
  - doza uzuală este de 20 mg de valsartan (corespondentul a 7 ml de soluție).
- Dacă cântăriți 35 kg sau mai mult:
  - doza uzuală este de 40 mg de valsartan (corespondentul a 13 ml de soluție).

În unele cazuri, medicul dumneavoastră vă poate cere să luați până la 80 mg de valsartan (corespondentul a 27 ml de soluție orală).

Diovan poate fi luat cu sau fără alimente.
Luați Diovan aproximativ la aceeaşi oră, în fiecare zi.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Diovan
Dacă simțiți o stare de o ameţeală severă şi/sau leşin, contactați medicul imediat şi întindeți-vă. Dacă ați luat în mod accidental mai mult Diovan soluție decât trebuie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau mergeți la spital.

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, amețeli la schimbarea poziției
- scăderea tensiunii arteriale, cu sau fără simptome, cum este senzația de amețeală şi senzație de leşin 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 conştienței (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 şi urticarie; simptome de febră, articulații umflate şi durere la nivelul articulațiilor, durere musculară, umflarea ganglionilor limfatici şi/sau simptome asemănătoare gripei (semne ale bolii serului)
- pete de culoare roşu-purpuriu, febră, mâncărime (semne ale inflamației vaselor de sânge, numită şi vasculită)
- sângerare sau învinețire neobişnuită (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 şi neutropenie)
- scăderea cantității de hemoglobină şi scăderea procentului celulelor roşii în sânge (care poate conduce la anemie în cazuri severe)
- creşterea cantității de potasiu în sânge (care poate genera spasme musculare şi ritm cardiac anormal în cazuri severe)
- creşterea valorilor testelor privind funcția hepatică (care pot indica o afectare hepatică), incluzând o creştere a cantității de bilirubină în sânge (care poate genera colorarea în galben a pielii şi ochilor în cazuri severe)
- creşterea cantității de uree din sânge şi creşterea 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 şi 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 şi 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

- A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
- Odată deschis, flaconul poate fi păstrat timp de până la 3 luni la temperaturi sub 30°C.
- A nu se lăsa la îndemâna şi 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

- Substanța activă este valsartan.
- 1 ml de soluție orală conține valsartan 3 mg.

- Celelalte componente sunt zahăr, parahidroxibenzoat de metil (E 218), sorbat de potasiu, poloxamer (188), acid citric anhidru, citrat de sodiu, aromă artificială de afine, propilenglicol (E 1520), hidroxid de sodiu, acid clorhidric, apă purificată.

Cum arată Diovan şi conţinutul ambalajului

Diovan 3 mg/ml soluţie orală este o soluţie limpede, incoloră până la galben pal.
Această soluţie este disponibilă într-o cutie care conţine un flacon de 180 ml din sticlă brună, cu sistem de închidere securizat pentru copii şi un inel galben, vizibil. Flaconul conţine 160 ml de soluţie. Este însoţit de o trusă de administrare conţinând un adaptor pentru flacon, o seringă dozatoare pentru adminstrare orală de 5 ml din polipropilenă şi o măsură dozatoare de 30 ml din polipropilenă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi producătorul

[A se completa la nivel naţional]

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă.

Acest prospect a fost aprobat în

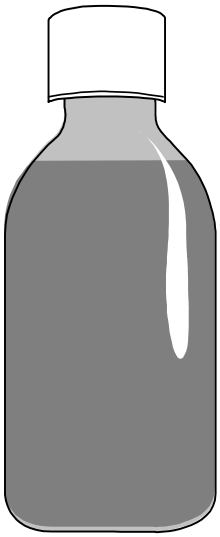
Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spaţiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:

[A se completa la nivel naţional]

INSTRUCȚIUNI PENTRU UTILIZAREA SERINGII PENTRU ADMINISTRARE ORALĂ ŞI A MĂSURII DOZATOARE

Vă rugăm citiți aceste instrucțiuni cu atenție înainte de a lua acest medicament. Acestea vă vor ajuta să utilizați corect seringa pentru administrare orală şi măsura dozatoare.

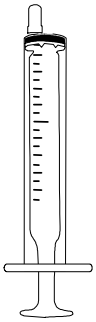
Ce veți utiliza





Un adaptor pentru flacon:
- pe care îl ataşați gâtul flaconului.
- Odată ataşat, nu îl mai scoateți.

Un flacon care conține medicamentul:
- care este prevăzut cu un sistem securizat de închidere pentru copii.
- Înfiletați întotdeauna sistemul de închidere după utilizare.

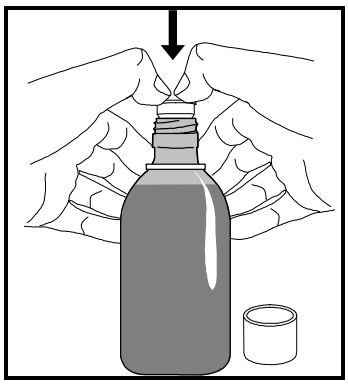


O seringă dozatoare pentru administrare orală:
- care constă într-un tub din plastic incolor, cu un piston în interior.
- Seringa pentru administrare orală se ataşează la adaptorul flaconului şi se utilizează pentru a măsura cantitatea necesară de medicament din flacon. Utilizați un adaptor nou de flacon şi o seringă dozatoare pentru administrare orală nouă de fiecare dată când începeți un flacon nou de medicament.



O măsură dozatoare:
- care poate fi utilizată dacă doza prescrisă necesită umplerea seringii de câteva ori.
- Puneți întotdeauna măsura dozatoare înapoi pe capac, după utilizare şi curățare.

Montarea unui adaptor pentru flacon pe un nou flacon de medicament

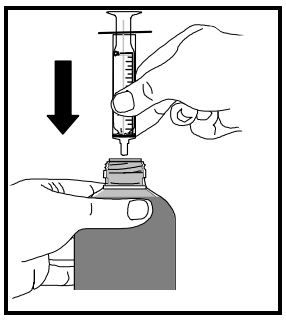


1. Scoateți capacul de pe flacon, apăsând **ferm** şi răsucindu-l în sensul invers al acelor de ceas (cum se arată pe partea superioară a capacului).
2. Ținând flaconul deschis, în poziție verticală, pe masă, apăsați adaptorul pentru flacon **ferm** pe gâtul acestuia cât de mult vă permite.

Notă: Este posibil să nu puteți să apăsați complet adaptorul, însă acest lucru nu este important pentru că adaptorul va fi apăsat cu forța în flacon când înşurubați capacul pe flacon.

3. Înşurubați capacul înapoi pe flacon.

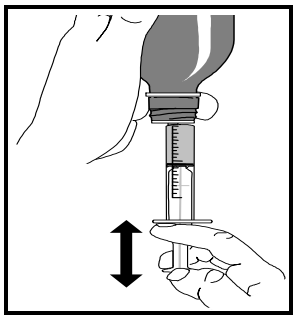
Pregătirea unei doze de medicament



4. Scoateți capacul de pe flacon, apăsând **ferm** şi răsucindu-l în sensul invers al acelor de ceas (cum se arată pe partea superioară a capacului).

5. Verificați dacă pistonul este împins complet în seringa pentru administrare orală.

6. Menținând flaconul în poziție verticală, introduceți seringa pentru administrare orală **ferm** în adaptorul pentru flacon.

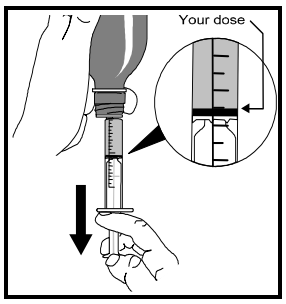


7. Ținând seringa pentru administrare orală pe loc, întoarceți atent flaconul şi seringa pentru administrare orală cu susul în jos.

8. Înainte de a măsura doza, trebuie să îndepărtați orice bule mari care se pot afla în seringa pentru administrare orală. Pentru a face acest lucru:
   - trageți lent, complet, pistonul în afară, astfel încât seringa pentru administrare orală să se umple cu medicament.
   - apoi, apăsați pistonul complet înapoi, astfel încât să se golească.

Măsurarea unei doze de medicament

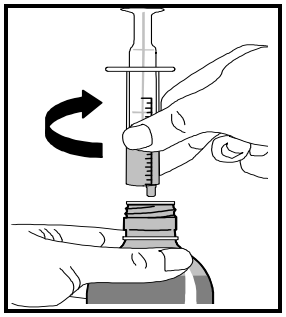
Notă: Cantitatea totală de soluție care poate fi măsurată în seringa pentru administrare orală este de 5 ml. În funcție de doza prescrisă, poate fi necesară repetarea de câteva ori a paşilor 10 până la 16. De exemplu, dacă doza prescrisă este de 13 ml, va fi necesară măsurarea soluției în trei etape distincte: 5 ml + 5 ml + 3 ml.



9. Găsiți gradația pe seringa pentru administrare orală care corespunde cantității necesare de medicament.

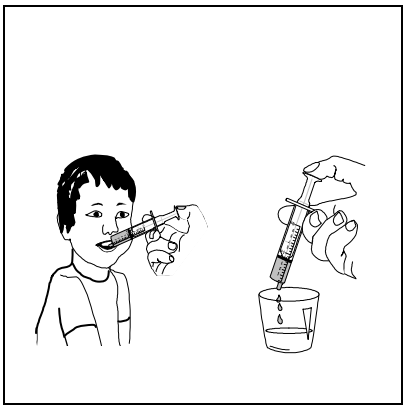
10. Trageți încet pistonul în afară până când marginea superioară a inelului negru din interior este exact la acelaşi nivel cu marcajul.

11. Întoarceți cu atenție flaconul şi seringa pentru administrare orală din nou în poziție verticală.



12. Scoateți seringa pentru administrare orală din adaptorul pentru flacon, răsucindu-o uşor în afară.

Administrarea medicamentului



13. Staţi în poziţie verticală.

14. Introduceţi capătul seringii pentru administrare orală în gură.

15. Apăsaţi uşor pistonul şi înghiţiţi medicamentul direct din seringă.

16. Dacă doza prescrisă necesită umplerea seringii de câteva ori, **puteţi goli dozele măsurate din seringă în măsura dozatoare**. Apoi verificaţi volumul total de soluţie.

17. Beţi imediat întreaga cantitate de soluţie.

18. După utilizare puneţi la loc sistemul de închidere securizat pentru copii.

19. **Pentru a curăţa seringa pentru administrare orală:**
    - Ştergeţi exteriorul seringii pentru administrare orală cu un şervеţel curat şi uscat.
    - Procedaţi astfel de fiecare dată când utilizaţi seringa pentru administrare orală.

20. **Pentru a curăţa măsura:**
    - Clătiţi măsura cu apă curată.
    - Uscaţi măsura cu un şervеţel curat şi puneţi-o la loc pe capacul flaconului.

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 şi 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 şi relevanța acestuia pentru utilizarea la diferite grupuri de copii şi adolescenți
    - expunerea pediatrică în studiile clinice şi 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 şi hipotensiune.
    - Riscuri potențiale: insuficiență renală, creşterea valorilor funcției hepatice, hipersensibilitate, incluzând angioedem şi boala serului, scăderea valorii hemoglobinei/hematocritului şi eroare de medicație, inclusiv supradozaj.
    - Informații lipsă: management clinic şi utilizarea farmacoterapiei în insuficiența cardiacă pediatrică, infarctul miocardic pediatric recent, hipertensiunea pediatrică cu insuficiență renală (RFG < 30 ml/min.) şi hipertensiunea pediatrică cu insuficiență hepatică uşoară până la moderată.
    - Utilizarea la copii cu vârste mai mici de 6 ani.
    - Necesitatea adaptării dozei la trecerea de la soluția orală la comprimate şi 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 şi adolescenți cu BRC şi 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 şi utilizările produselor medicamentoase la pacienții copii şi 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 ştiințific prin Sectorul Consiliere ştiințifică al CHMP cu implicarea PDCO pentru asistența de protocol, cu scopul de a dobândi o mai bună cunoaştere a unui studiu clinic referitor la hipertensiune efectuat la copiii mici cu valsartan şi pentru a defini obiectivele şi 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 şi 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 şase luni până la dobândirea unei experiențe de doi ani integrali legate de indicația la copii şi adolescenți în cadrul UE
  - PSUR-uri anuale pentru următorii doi ani
  - Ulterior, prezentare la intervale de 3 ani

  PSUR-urile trebuie să se concentreze asupra utilizării la populația pediatrică.