

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÝCH FORM, MNOŽSTVÁ ÚČINNÝCH LÁTOK V LIEKU
(LIEKACH), SPÔSOB(Y) PODÁVANIA, DRŽITEĽ (DRŽITELIA) ROZHODNUTIA
O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Rakúsko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 40 mg Filmdabletten	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Rakúsko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 40 mg Filmdabletten	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Rakúsko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 80 mg Filmdabletten	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Rakúsko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 80 mg Filmdabletten	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Rakúsko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 160 mg Filmdabletten	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Rakúsko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 160 mg Filmdabletten	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Rakúsko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 320 mg Filmdabletten	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Rakúsko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 320 mg Filmdabletten	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Rakúsko	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Rakúsko	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Belgicko	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 80 mg	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Belgicko	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 80 mg	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Belgicko	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 160 mg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Belgicko	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 160 mg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Belgicko	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 320 mg	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Belgicko	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 320 mg	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Bulharsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Bulharsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Bulharsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Cyprus	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cyprus	Diovan 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Cyprus	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cyprus	Diovan 80 mg	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Cyprus	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cyprus	Diovan 160 mg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Cyprus	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cyprus	Diovan 320 mg	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Česká republika	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3	Diovan 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Česká republika	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3	Diovan 160 mg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Dánsko	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Dánsko	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 80 mg	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Dánsko	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 160 mg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Dánsko	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 320 mg	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Estónsko	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Estónsko	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Estónsko	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Estónsko	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Fínsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Fínsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Fínsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Fínsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Francúzsko	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francúzsko	Tareg 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Francúzsko	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francúzsko	Tareg 80 mg	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Francúzsko	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francúzsko	Tareg 160 mg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 80 mg	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 80 mg	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 160 mg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 160 mg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 320 mg	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 320 mg	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Grécko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Grécko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalзад 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Grécko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 80 mg	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Grécko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalзад 80 mg	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Grécko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 160 mg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Grécko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis	Dalзад 160 mg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
	GR-144 51 Athens				
Grécko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 320 mg	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Grécko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 320 mg	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Grécko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 80 mg	80 mg	tvrdé želatínové kapsuly	perorálny
Grécko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 80 mg	80 mg	tvrdé želatínové kapsuly	perorálny
Grécko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 160 mg	160 mg	tvrdé želatínové kapsuly	perorálny
Grécko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 160 mg	160 mg	tvrdé želatínové kapsuly	perorálny
Maďarsko	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Maďarsko	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Maďarsko	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 80 mg	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Maďarsko	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 80 mg	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Maďarsko	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 160 mg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Maďarsko	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 160 mg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Maďarsko	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 320 mg	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 80 mg	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 160 mg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 320 mg	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Írsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Diovan 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Írsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Diovan 80 mg	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Írsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Diovan 160 mg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Írsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Diovan 320 mg	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Taliansko	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Taliansko	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Taliansko	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Taliansko	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Taliansko	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Taliansko	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Taliansko	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	80 mg	tvrdé želatínové kapsuly	perorálny
Taliansko	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	80 mg	tvrdé želatínové kapsuly	perorálny
Taliansko	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	160 mg	tvrdé želatínové kapsuly	perorálny
Taliansko	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	160 mg	tvrdé želatínové kapsuly	perorálny
Lotyšsko	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Lotyšsko	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Lotyšsko	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Lotyšsko	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Litva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Litva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Litva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Luxembursko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Luxembursko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Luxembursko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Luxembursko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Diovan 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Diovan 80 mg	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Diovan 160 mg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Diovan 320 mg	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Holandsko	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 40	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Holandsko	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6800 LZ Arnhem	Diovan 80	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Holandsko	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 160	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Holandsko	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 320	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nórsko	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nórsko	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 80 mg	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nórsko	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 160 mg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Nórsko	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 320 mg	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Poľsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Poľsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Poľsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Poľsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan g	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Rumunsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Rumunsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Rumunsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Slovenská republika	Novartis s.r.o. Prague Česká republika	Diovan 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Slovenská republika	Novartis s.r.o. Prague Česká republika	Diovan 80 mg	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Slovenská republika	Novartis s.r.o. Prague Česká republika	Diovan 160 mg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Slovenská republika	Novartis s.r.o. Prague Česká republika	Diovan 320 mg	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Slovenská republika	Novartis s.r.o. Prague Česká republika	Diovan 80 mg	80 mg	tvrdé želatínové kapsuly	perorálny
Slovenská republika	Novartis s.r.o. Prague Česká republika	Diovan 160 mg	160 mg	tvrdé želatínové kapsuly	perorálny

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Slovinsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg filmsko obložene tablete	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Slovinsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg filmsko obložene tablete	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Slovinsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg filmsko obložene tablete	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Slovinsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg filmsko obložene tablete	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan Cardio 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress Cardio 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten Cardio 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 80 mg	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 80 mg	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 80 mg	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 160 mg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 160 mg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 160 mg	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 320 mg	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 320 mg	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 320 mg	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	80 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	160 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	80 mg	tvrdé želatínové kapsuly	perorálny
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	160 mg	tvrdé želatínové kapsuly	perorálny
Veľká Británia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Diovan 40 mg	40 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Veľká Británia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Diovan 320 mg	320 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Veľká Británia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Diovan 40 mg	40 mg	tvrdé želatínové kapsuly	perorálny
Veľká Británia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Diovan 80 mg	80 mg	tvrdé želatínové kapsuly	perorálny

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Veľká Británia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Diovan 160 mg	160 mg	tvrdé želatínové kapsuly	perorálny

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ÚPRAV V SÚHRNOCH CHARAKTERISTICKÝCH
VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ OBALU A PÍSOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV
PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA**

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKU DIOVAN A SÚVISIACICH NÁZVOV (POZRI PRÍLOHU I)

Liek Diovan obsahuje valsartan, antagonistu receptorov pre angiotenzín II (AII_{RA}) na perorálne užívanie. Liek Diovan bol zahrnutý do zoznamu liekov na zosúladenie Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC), ktorý zostavila koordinačná skupina pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy pre humánne lieky (CMD) v súlade s článkom 30 ods.2 smernice 2001/83/ES, v znení zmien a doplnení, pretože SPC spomínaného lieku nie je rovnaký vo všetkých členských štátoch Európskej únie, na Islande a v Nórsku.

Kritické hodnotenie

Výbor CHMP hodnotil niekoľko oblastí nesúladu v informácii o lieku Diovan a následne bola prijatá upravená informácia o lieku. Hlavné oblasti pre zosúladenie sú uvedené nižšie.

4.1 - Terapeutické indikácie

Čo sa týka indikácie liečby hypertenzie, usúdil výbor CHMP, že valsartan predstavuje uznávanú liečbu hypertenzie a neexistuje žiaden významný nesúlad medzi národnými SPC. Výbor CHMP bol tiež toho názoru, že dávka 320 miligramov vedie v porovnaní s dávkou 160 mg k miernemu štatisticky významnému dodatočnému poklesu stredného diastolického krvného tlaku a stredného systolického krvného tlaku, a podobne vedie k miernemu zvýšeniu rýchlosti kontroly krvného tlaku. Navrhovaný zosúladený text pre túto časť je s ohľadom na uvedenú indikáciu prijateľný pre väčšinu členov výboru CHMP, z tohto dôvodu bolo prijaté nasledujúce znenie:

„Liečba esenciálnej hypertenzie“

Čo sa týka indikácie v prípade nedávneho infarktu myokardu, výbor CHMP poznamenal, že táto indikácia sa v niektorých členských štátoch obmedzovala na pacientov s intoleranciou ACE inhibítorov. Výbor CHMP vzal do úvahy štúdiu VALIANT, ktorá preukázala, že valsartan podávaný ako monoterapia je v znižovaní celkovej úmrtnosti po akútnom infarkte myokardu prinajmenšom taký účinný ako monoterapia kaptoprilom. Výsledky vopred stanovených sekundárnych koncových bodov podporujú tvrdenie, že valsartan je rovnako účinný ako kaptopril. Po zvážení non-inferiority valsartanu v klinickom závere v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou ACEI, prijal výbor CHMP nasledovné zosúladené znenie pre túto indikáciu:

„Liečba klinicky stabilizovaných pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhaním alebo asymptomatickou systolickou dysfunkciou ľavej komory po nedávnom (12 hodín – 10 dní) infarkte myokardu“

Terapeutickú indikáciu pre srdcové zlyhanie podporuje najmä veľká dlhodobá štúdia chorobnosti s názvom Valsartan Heart Failure (Val-HeFT). Valsartan znižoval riziko spojené s prvou chorobnou udalosťou, úmrtnosť a celkový počet hospitalizácií pre srdcové zlyhanie. Valsartan tiež preukázal priaznivé účinky na znaky a príznaky srdcového zlyhania. Táto indikácia bola schválená vo všetkých členských štátoch a výbor CHMP prijal nasledujúce znenie:

„Liečba symptomatického srdcového zlyhania v prípade, keď nemožno použiť inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) alebo ako prídavná liečba k ACE inhibítorom v prípade, keď nemožno použiť beta-blokátory.“

4.2 - Dávkovanie

Prvá oblasť nesúladu sa týka používania trojkombinácie (valsartan + ACEI + BB) v liečbe chronického srdcového zlyhania.

Dávkovací režim pre terapeutické použitie valsartanu v liečbe srdcového zlyhania bol založený na štúdií Val-HeFT. Okrem toho štúdia VALIANT preukázala, že úmrtnosť pacientov užívajúcich trojkombináciu nebola

zvýšená. Preto v prípade možného použitia trojkombinácie bol text v SPC upravený tak, aby naznačoval, že opatrnosť (lepšie ako „neodporúča sa“) je na mieste.

Výbor CHMP usúdil, že doteraz existuje len malá podpora pre používanie trojkombinácie. Podľa názoru výboru CHMP znenie „neodporúča sa“ by sa malo používať v prípade, ak pre trojkombináciu existuje viac spoľahlivých podporných dôkazov pre profil prínos/riziko. Preto by mal držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh v závere uviesť nedostatok (dodatočného) klinického prínosu a narastajúce nežiaduce účinky; Výbor CHMP prijíma upravený text:

„Odporúčaná počiatočná dávka lieku Diovan je 40 mg dvakrát denne. Titrácia smerom nahor po dávku 80 mg a 160 mg dvakrát denne sa má uskutočňovať najmenej v dvojtýždenných intervaloch po najvyššiu dávku podľa toho, ako ju pacient toleruje. Treba zvážiť redukciu dávky súčasne podávaných diuretík. Maximálna denná dávka podávaná v klinických štúdiách je 320 mg v rozdelených dávkach.

Valsartan možno podávať s inou liečbou srdcového zlyhania. Avšak trojkombinácia ACE inhibítora, beta-blokátora a valsartanu sa neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.1).

Hodnotenie pacientov so srdcovým zlyhaním má vždy zahŕňať stanovenie funkcie obličiek.“

S uznaním tvrdení výboru CHMP a spravodajcov, a v neprítomnosti akýchkoľvek nových údajov ohľadom trojitej liečby s valsartanom, navrhol držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh zmenu znenia „trojkombinácia ACE inhibítora, beta-blokátora a valsartanu sa neodporúča“ v liečbe chronického srdcového zlyhania tak, ako sa požaduje v príslušných častiach SPC (časti 4.2 a 4.4). Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh prijal znenie navrhnuté výborom CHMP. Otázka bola vyriešená.

V SPC, v časti 4.2 existujú tiež medzi členskými štátmi rozdiely v súvislosti s odporúčaním dávkovania u pacientov s poškodením obličiek a pečene.

Čo sa týka poškodenia obličiek, používanie valsartanu v počiatočnej dávke 80 mg bez úpravy dávkovania u pacientov so zníženou funkciou obličiek (klírens kreatinínu >10 ml/min) podporujú údaje o účinnosti, ako aj bezpečnosti zo štúdie 27 a farmakokinetické údaje zo štúdie 12. V štúdii 27 sa vyšetrovala aj kinetika valsartanu u pacientov s hypertenziou s poškodenou funkciou obličiek (klírens kreatinínu: 16-116 ml/min). Výbor CHMP usúdil, že vylučovanie valsartanu v podmienkach rovnovážneho stavu je u pacientov s poškodením obličiek podobné ako u zdravých dobrovoľníkov a prijal nasledujúce znenie: „*U pacientov s klírensom kreatinínu >10 ml/min nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.*“

Čo sa týka poškodenia pečene, výbor CHMP poznamenal, že väčšia časť valsartanu sa vylučuje hlavne v nezmenenej forme žľou prostredníctvom hepatálneho klírensu. Valsartan nepodlieha výraznej biotransformácii a 70 % dostupnej dávky sa vylúči. Možnosti funkcie pečene, ktorá by sama ovplyvnila kinetiku valsartanu, sú z tohto dôvodu obmedzené okrem prípadu obštrukcie žľových ciest alebo cholestatického ochorenia pečene (definovaných ako koncentrácia alkalickéj fosfatázy > 2 x horný limit normálnej hodnoty). V štúdii 46 sa podávanie valsartanu zisťovalo u pacientov s miernym a stredne ťažkým poškodením funkcie pečene. Podávanie valsartanu nie je vo vzájomnom vzťahu so stupňom dysfunkcie pečene, hoci v prítomnosti ochorenia pečene sa objavila tendencia k vzostupu plazmatickej koncentrácie AUC. Na základe nízkej hodnoty pozorovaného zvýšenia AUC a širokého terapeutického indexu valsartanu sa nepovažuje úprava počiatočnej dávky u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene za nevyhnutnú (bez cholestázy). Na základe farmakokinetickej štúdie nemá dávka valsartanu u týchto pacientov prevýšiť 80 mg a má sa používať opatrne. Valsartan sa nemá podávať pacientom s ťažkým poškodením pečene, cirhózou alebo obštrukciou žľových ciest. Znenie v SPC, ktoré navrhol držiteľ povolenia o uvedenie lieku na trh, bolo pre výbor CHMP prijateľné a bolo prijaté nasledujúce znenie: „*U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením pečene bez cholestázy nemá dávka valsartanu prekročiť 80 mg (pozri časť 4.4).*“

4.3 - Kontraindikácie

Existoval nesúlad v tom, či by malo byť používanie lieku Diovan kontraindikované u pacientov s ochorením obličiek. Po vyhodnotení dostupných údajov, výbor CHMP usúdil, že používanie valsartanu v počiatočnej dávke 80 mg bez úpravy dávkovania u pacientov so zníženou funkciou obličiek (klírens kreatinínu >10 ml/min) podporujú údaje o účinnosti, ako aj bezpečnosti z rôznych štúdií. Bezpečnosť a znášanlivosť

valsartanu u pacientov s ťažkým renálnym zlyhaním (klírens kreatinínu <10 ml/min) sa nehodnotila v žiadnej klinickej štúdií. Avšak nemožno predvídať žiaden problém ohľadom bezpečnosti, pretože vo všeobecnosti sa nepreukázali žiadne konkrétne bezpečnostné problémy valsartanu spojené s renálnym zlyhaním. Výbor CHMP považoval za prijateľné vyňať túto kontraindikáciu, pretože primárnou cestou vylučovania valsartanu je transport žľou a renálny klírens predstavuje menej ako 30 % plazmatického klírensu. Na základe týchto údajov by sa predpokladalo, že znášanlivosť bude podobná v oboch skupinách.

So zreteľom na fakt, že liek Diovan sa vylučuje žľou, výbor CHMP tiež usúdil, že tento liek by mal byť kontraindikovaný u pacientov s ťažkými ochoreniami pečene a „nemal by sa podávať pacientom s ťažkým poškodením pečene, cirhózou alebo obštrukciou žľových ciest.“ Čo sa týka kontraindikácie používania lieku Diovan v priebehu tehotenstva a dojčenia, výbor CHMP v súlade s odporúčaniami odborníkov pre farmakovigilanciu usúdil, že kontraindikácia sa má vyňať a do príslušnej časti týkajúcej sa tehotenstva a dojčenia treba zahrnúť nasledujúce odporúčanie: „*Keďže nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa používania valsartanu počas dojčenia, neodporúča sa liek Diovan (valsartan) v tomto období užívať, zvlášť pri dojčení novorodenca a predčasne narodeného dieťaťa a uprednostňuje sa alternatívna liečba s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom.*“

4.5 - Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia

Výbor CHMP zvážil bezpečnostné opatrenia pri súčasnom užívaní iných liekov obsahujúcich alebo zvyšujúcich hladinu draslíka a prijal nasledujúce znenie: „*V prípade, ak sa považuje za nevyhnutné užívanie lieku, ktorý ovplyvňuje hladinu draslíka, v kombinácii s valsartanom, odporúča sa sledovať plazmatickú hladinu draslíka.*“

Výbor CHMP tiež usúdil, že špeciálne bezpečnostné opatrenie bude potrebné pre pacientov s poškodením pečene a/alebo cholestázou, keďže väčšia časť valsartanu sa vylučuje hlavne v nezmenenej forme žľou prostredníctvom hepatálneho klírensu. Na základe širokého terapeutického indexu valsartanu sa nepovažuje úprava počiatočnej dávky u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene za nevyhnutnú (bez cholestázy). Na základe farmakokinetickej štúdie nemá dávka valsartanu u týchto pacientov prevýšiť 80 mg a má sa používať opatrne.

Výbor CHMP súhlasil s navrhovaným znením bezpečnostných opatrení pri dávkovaní lieku Diovan a vzal do úvahy, že u pacientov s klírensom kreatinínu >10 ml/min nie je potrebná žiadna úprava dávkovania a u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením pečene bez cholestázy nemá dávka valsartanu prevýšiť 80 mg (pozri časť 4.4).

Časti 4.5, 5.1 a 5.2 boli aktualizované s cieľom zabezpečiť bezpečnosť lieku.

Do časti 5.2 bola pridaná nasledujúca veta: „*Liek Diovan sa neskúmal u pacientov s ťažkou hepatálnou dysfunkciou*“. U pacientov s klírensom kreatinínu <10 ml/min a pacientov podstupujúcich dialýzu nie sú dostupné žiadne údaje, preto sa má valsartan u týchto pacientov používať opatrne.

4.8 - Nežiaduce účinky

Hlavná diskusia o tejto časti sa týkala uvádzania nežiaducich účinkov v SPC. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh vytvoril jednoduchú tabuľku s obsahom všetkých významných nežiaducich účinkov pre všetky tri indikácie: hypertenzia, stav po infarkte myokardu a chronické srdcové zlyhanie. Avšak výbor CHMP požadoval zhnutie všetkých indikácií do jednej tabuľky podľa „Usmernenia SPC“. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh navrhol pridať do spodnej časti poznámky špecifické pre danú indikáciu, ale výbor CHMP usúdil, že navrhované rozšírené použitie poznámok v spodnej časti má malú hodnotu pre predpisujúcu osobu a nežiaduce účinky boli presunuté do frekvenčnej kategórie predstavujúcej najvyššiu frekvenciu (pozri priložený súhrn charakteristických vlastností a informačný leták pre pacienta).

ODÔVODNENIE ÚPRAV V SÚHRNOCH CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ OBALU A PÍSOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

Keďže

- obsahom postupu preskúmania bola harmonizácia súhrnov charakteristických vlastností, označení lieku a písomnej informácie pre používateľov,

- súhrny charakteristických vlastností, označenia lieku a písomná informácia pre používateľov navrhnuté držiteľom povolenia na uvedenie lieku na trh boli hodnotené na základe predloženej dokumentácie a odbornej diskusie s výborom,

Výbor CHMP odporučil úpravu povolenia (povolení) na uvedenie na trh pre liek Diovan a súvisiace názvy (pozri prílohu I), pre ktoré sa v prílohe III nachádza súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a informácia pre používateľov.

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Diovan a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 40 mg filmom obalené tablety
Diovan a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 40 mg kapsuly, tvrdé
Diovan a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 80 mg filmom obalené tablety
Diovan a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 80 mg kapsuly, tvrdé
Diovan a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 160 mg filmom obalené tablety
Diovan a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 160 mg kapsuly, tvrdé
Diovan a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 320 mg filmom obalené tablety
[Pozri Prílohu I – Má byť vyplnená národne]

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 40 mg valsartanu
Jedna kapsula obsahuje 40 mg valsartanu
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 80 mg valsartanu
Jedna kapsula obsahuje 80 mg valsartanu
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 160 mg valsartanu
Jedna kapsula obsahuje 160 mg valsartanu
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 320 mg valsartanu

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.
[Má byť vyplnené národne]

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta; šedooranžové, oválne, konvexné tablety s poliacou ryhou na jednej strane, s vyrazeným označením DX/DX na jednej a NVR na druhej strane. Poliacia ryha umožňuje len rozlomenie tablety na uľahčenie prehĺtania, nie rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nedávny infarkt myokardu

Liečba klinicky stabilných pacientov so symptomatickým zlyhaním srdca alebo asymptomatickou systolickou dysfunkciou ľavej komory po nedávnom (pred 12 hodinami – 10 dňami) infarkte myokardu (pozri časti 4.4 a 5.1).

Zlyhanie srdca

Liečba symptomatického zlyhania srdca, keď nie je možné použiť inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), alebo ako prídavná liečba k inhibítorm ACE, keď nie je možné použiť betablokátory (pozri časti 4.4 a 5.1).

Hypertenzia

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Nedávny infarkt myokardu

Liečba klinicky stabilných pacientov so symptomatickým zlyhaním srdca alebo asymptomatickou systolickou dysfunkciou ľavej komory po nedávnom (pred 12 hodinami – 10 dňami) infarkte myokardu (pozri časti 4.4 a 5.1).

Zlyhanie srdca

Liečba symptomatického zlyhania srdca, keď nie je možné použiť inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), alebo ako prídavná liečba k inhibítorm ACE, keď nie je možné použiť betablokátory (pozri časti 4.4 a 5.1).

Hypertenzia

Liečba esenciálnej hypertenzie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Nedávny infarkt myokardu

U klinicky stabilných pacientov možno začať liečbu už 12 hodín po infarkte myokardu. Po začiatocnej dávke 20 mg dvakrát denne sa má liečba valsartanom titrovať počas nasledujúcich niekoľko týždňov na 40 mg, 80 mg a 160 mg dvakrát denne. Na podanie začiatocnej dávky je určená 40 mg deliteľná tableta.

Cieľová maximálna dávka je 160 mg dvakrát denne. Všeobecne sa odporúča, aby pacienti dosiahli dávkovanie 80 mg dvakrát denne do dvoch týždňov od začatia liečby a cieľovú maximálnu dávku 160 mg dvakrát denne do troch mesiacov, podľa toho, ako pacient liečbu znáša. Ak sa vyskytne symptomatická hypotenzia alebo porucha funkcie obličiek, má sa zvážiť zníženie dávkovania.

Valsartan možno použiť u pacientov, ktorí dostávajú aj inú liečbu po infarkte myokardu, napr. trombolýtiká, kyselinu acetylsalicylovú, betablokátory, statíny a diuretiká. Kombinácia s inhibítormi ACE sa neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pri hodnotení stavu pacientov po infarkte myokardu sa má vždy vyšetriť funkcia obličiek.

Zlyhanie srdca

Odporúčaná začiatocná dávka Diovanu je 40 mg dvakrát denne. Titrácia na dávky 80 mg a 160 mg dvakrát denne sa má vykonať v intervaloch najmenej dvoch týždňov na najvyššiu dávku, ktorú pacient znáša. Má sa uvážiť zníženie dávky súčasne podávaných diuretik. Maximálna denná dávka podávaná v klinických skúšaní bola 320 mg rozdelených na čiastkové dávky.

Valsartan sa môže podávať s inou liečbou zlyhania srdca. Avšak trojkombinácia inhibítora ACE, betablokátora a valsartanu sa neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pri hodnotení stavu pacientov so zlyhaním srdca sa má vždy vyšetriť funkcia obličiek.

Hypertenzia

Odporúčaná začiatocná dávka Diovanu je 80 mg raz denne. Antihypertenzívny účinok sa v zásade dosiahne do 2 týždňov a maximálne účinky sa dosahujú do 4 týždňov. U niektorých pacientov, ktorých krvný tlak nie je primerane kontrolovaný, možno dávku zvýšiť na 160 mg a maximálne na 320 mg.

Diovan možno podávať aj s inými antihypertenzívami. Pridanie diuretika, napr. hydrochlorotiazidu, u týchto pacientov krvný tlak ešte viac zníži.

Nedávny infarkt myokardu

U klinicky stabilných pacientov možno začať liečbu už 12 hodín po infarkte myokardu. Po začiatocnej dávke 20 mg dvakrát denne sa má liečba valsartanom titrovať počas nasledujúcich niekoľko týždňov na 40 mg, 80 mg a 160 mg dvakrát denne. Na podanie začiatocnej dávky je určená 40 mg deliteľná tableta.

Cieľová maximálna dávka je 160 mg dvakrát denne. Všeobecne sa odporúča, aby pacienti dosiahli dávkovanie 80 mg dvakrát denne do dvoch týždňov od začatia liečby a cieľovú maximálnu dávku 160 mg dvakrát denne do troch mesiacov, podľa toho, ako pacient liečbu znáša. Ak sa vyskytne symptomatická hypotenzia alebo porucha funkcie obličiek, má sa zvážiť zníženie dávkovania.

Valsartan možno použiť u pacientov, ktorí dostávajú aj inú liečbu po infarkte myokardu, napr. trombolýtiká, kyselinu acetylsalicylovú, betablokátory, statíny a diuretiká. Kombinácia s inhibítormi ACE sa neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pri hodnotení stavu pacientov po infarkte myokardu sa má vždy vyšetriť funkcia obličiek.

Zlyhanie srdca

Odporúčaná začiatocná dávka Diovanu je 40 mg dvakrát denne. Titrácia na dávky 80 mg a 160 mg dvakrát denne sa má vykonať v intervaloch najmenej dvoch týždňov na najvyššiu dávku, ktorú pacient znáša. Má sa

uvážiť zníženie dávky súčasne podávaných diuretík. Maximálna denná dávka podávaná v klinických skúšaníach bola 320 mg rozdelených na čiastkové dávky.

Valsartan sa môže podávať s inou liečbou zlyhania srdca. Avšak trojkombinácia inhibítora ACE, betablokátora a valsartanu sa neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pri hodnotení stavu pacientov so zlyhaním srdca sa má vždy vyšetriť funkcia obličiek.

Hypertenzia

Odporúčaná začiatková dávka Diovanu je 80 mg raz denne. Antihypertenzívny účinok sa v zásade dosiahne do 2 týždňov a maximálne účinky sa dosahujú do 4 týždňov. U niektorých pacientov, ktorých krvný tlak nie je primerane znížený, možno dávku zvýšiť na 160 mg a maximálne na 320 mg.

Diovan možno podávať aj s inými antihypertenzívami. Pridanie diuretika, napr. hydrochlorotiazidu, u týchto pacientov krvný tlak ešte viac zníži.

Spôsob podania

Diovan sa môže užívať bez ohľadu na jedlo a má sa užívať s vodou.

Ďalšie informácie o špeciálnych populáciách

Starší pacienti

U starších pacientov úprava dávky nie je potrebná.

Poškodenie obličiek

Úprava dávky sa nevyžaduje u pacientov s klírensom kreatinínu >10 ml/min (pozri časti 4.4 a 5.2).

Poškodenie funkcie pečene

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bez cholestázy dávka valsartanu nemá prekročiť 80 mg. Diovan je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a u pacientov s cholestázou (pozri časti 4.3 a 4.4 a 5.2).

Pediatrickí pacienti

Diovan sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Ťažké poškodenie funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hyperkaliémia

Súbežné použitie s doplnkami draslíka, diuretikami šetriacimi draslík, náhradami solí obsahujúcimi draslík alebo inými liekmi, ktoré môžu hladinu draslíka zvyšovať (heparín atď.) sa neodporúča. Podľa potreby sa má monitorovať hladina draslíka.

Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu

U pacientov so závažnou depléciou sodíka a/alebo objemu, napr. u takých, ktorí dostávajú vysoké dávky diuretík, sa môže po začatí liečby Diovanom v zriedkavých prípadoch vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Deplécia sodíka a/alebo objemu sa musí upraviť pred začiatkom liečby Diovanom, napr. znížením dávky diuretika.

Stenóza renálnej artérie

Bezpečnosť používania Diovanu sa nestanovila u pacientov s obojstrannou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie pri solitárnej obličke.

Krátkodobé podávanie Diovanu dvanástim pacientom s renovaskulárnou hypertenziou zapríčinenou jednostrannou stenózou renálnej artérie nespôsobilo žiadne významné zmeny renálnej hemodynamiky, kreatinínu v sére alebo močoviny v krvi (BUN). Avšak iné lieky, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín, môžu zvýšiť močovinu v krvi a sérový kreatinín u pacientov s jednostrannou stenózou renálnej artérie, preto sa odporúča sledovanie funkcie obličiek pri liečbe pacientov valsartanom.

Transplantácia obličky

V súčasnosti nie sú skúsenosti s bezpečným použitím Diovanu u pacientov, ktorým nedávno transplantovali obličku.

Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom nemajú byť liečení Diovanom, pretože ich systém renín-angiotenzín nie je aktivovaný.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri všetkých ostatných vazodilatanciách, osobitná opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou (HOCM).

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s klírensom kreatinínu >10 ml/min sa úprava dávkovania nevyžaduje. O bezpečnom použití u pacientov s klírensom kreatinínu <10 ml/min a pacientov, ktorí podstupujú dialýzu, v súčasnosti nie sú skúsenosti, preto sa valsartan má použiť u týchto pacientov opatrne (pozri časti 4.2 a 5.2).

Poškodenie funkcie pečene

U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene bez cholestázy sa Diovan má používať opatrne (pozri časti 4.2 a 5.2).

Gravidita

Liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa nemá začať počas gravidity. Ak sa nepretržitá liečba AIIRA nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu je potrebné previesť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Keď sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Nedávny infarkt myokardu

Kombinácia kaptoprilu a valsartanu nepreukázala žiadny ďalší klinický prínos, naproti tomu sa zvýšilo riziko nežiaducich udalostí v porovnaní s liečbou každým z týchto liekov (pozri časti 4.2 a 5.1). Preto sa kombinácia valsartanu s inhibítorom ACE neodporúča.

Pri začatí liečby u pacientov po infarkte myokardu je potrebná opatrnosť. Pri hodnotení stavu pacientov po infarkte myokardu sa má vždy vyšetriť funkcia obličiek (pozri časť 4.2).

Použitie Diovanu u pacientov po infarkte myokardu má často za následok určitý pokles krvného tlaku, prerušenie liečby pre pretrvávajúcu symptomatickú hypotenziu však zvyčajne nie je potrebné, pokiaľ sa dodržia pokyny pre dávkovanie (pozri časť 4.2).

Zlyhanie srdca

U pacientov so zlyhaním srdca liečba trojkombináciou inhibítora ACE, betablokátoru a Diovanu nepreukázala žiadny klinický prínos (pozri časť 5.1). Táto kombinácia zjavne zvyšuje riziko nežiaducich udalostí, preto sa neodporúča.

Pri začatí liečby u pacientov so zlyhaním srdca je potrebná opatrnosť. Pri hodnotení stavu pacientov po infarkte myokardu sa má vždy vyšetriť funkcia obličiek (pozri časť 4.2).

Použitie Diovanu u pacientov po infarkte myokardu má často za následok určitý pokles krvného tlaku, prerušenie liečby pre pretrvávajúcu symptomatickú hypotenziu však zvyčajne nie je potrebné, pokiaľ sa dodržia pokyny pre dávkovanie (pozri časť 4.2).

U pacientov, ktorých funkcia obličiek môže závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín (napr. pacientov s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca), liečba inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín bola spojená s oligúriou a/alebo progresívnou azotémiou a v zriedkavých prípadoch s akútnym zlyhaním obličiek

a/alebo smrťou. Keďže valsartan je antagonist angiotenzínu II, nie je možné vylúčiť, že použitie Diovanu môže byť spojené so zhoršením funkcie obličiek.

Nedávny infarkt myokardu

Kombinácia kaptoprilu a valsartanu nepreukázala žiadny ďalší klinický prínos, naproti tomu sa zvýšilo riziko nežiaducich udalostí v porovnaní s liečbou každým z týchto liekov (pozri časti 4.2 a 5.1). Preto sa kombinácia valsartanu s inhibítorom ACE neodporúča.

Pri začatí liečby u pacientov po infarkte myokardu je potrebná opatrnosť. Pri hodnotení stavu pacientov po infarkte myokardu sa má vždy vyšetriť funkcia obličiek (pozri časť 4.2).

Použitie Diovanu u pacientov po infarkte myokardu má často za následok určitý pokles krvného tlaku, prerušenie liečby pre pretrvávajúcu symptomatickú hypotenziu však zvyčajne nie je potrebné, pokiaľ sa dodržiujú pokyny pre dávkovanie (pozri časť 4.2).

Zlyhanie srdca

U pacientov so zlyhaním srdca liečba trojkombináciou inhibítora ACE, betablokátora a Diovanu nepreukázala žiadny klinický prínos (pozri časť 5.1). Táto kombinácia zjavne zvyšuje riziko nežiaducich udalostí, preto sa neodporúča.

Pri začatí liečby u pacientov so zlyhaním srdca je potrebná opatrnosť. Pri hodnotení stavu pacientov po infarkte myokardu sa má vždy vyšetriť funkcia obličiek (pozri časť 4.2).

Použitie Diovanu u pacientov po infarkte myokardu má často za následok určitý pokles krvného tlaku, prerušenie liečby pre pretrvávajúcu symptomatickú hypotenziu však zvyčajne nie je potrebné, pokiaľ sa dodržiujú pokyny pre dávkovanie (pozri časť 4.2).

U pacientov, ktorých funkcia obličiek môže závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín (napr. pacientov s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca), liečba inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín bola spojená s oligúriou a/alebo progresívnou azotémiou a v zriedkavých prípadoch s akútnym zlyhaním obličiek a/alebo smrťou. Keďže valsartan je antagonist angiotenzínu II, nie je možné vylúčiť, že použitie Diovanu môže byť spojené so zhoršením funkcie obličiek.

Iné ochorenia so stimuláciou systému renín-angiotenzín

U pacientov, ktorých funkcia obličiek môže závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín (napr. pacientov s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca), liečba inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín bola spojená s oligúriou a/alebo progresívnou azotémiou a v zriedkavých prípadoch s akútnym zlyhaním obličiek a/alebo smrťou. Keďže valsartan je antagonist angiotenzínu II, nie je možné vylúčiť, že použitie Diovanu môže byť spojené so zhoršením funkcie obličiek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné použitie sa neodporúča

Lítium

Počas súčasného podávania s inhibítormi ACE sa zaznamenalo reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií a toxicity lítia. Kvôli nedostatku skúseností so súbežným použitím valsartanu a lítia sa táto kombinácia neodporúča. Ak sa preukáže, že táto kombinácia je potrebná, odporúča sa starostlivé sledovanie hladín lítia v sére.

Diuretiká šetriace draslík, doplnky draslíka, náhrady solí s obsahom draslíka a iné látky, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka

Ak sa liek, ktorý ovplyvňuje hladiny draslíka, považuje za potrebný v kombinácii s valsartanom, odporúča sa sledovanie hladín draslíka v plazme.

Súbežné použitie vyžadujúce opatrnosť

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), vrátane selektívnych inhibítorov COX-2, kyseliny acetylsalicylovej >3 g/deň, a neselektívne NSAID

Pri antagonistoch angiotenzínu II podávaných súčasne s NSAID môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku. Okrem toho súčasné používanie antagonistov angiotenzínu II a NSAID môže mať za následok väčšie riziko zhoršovania funkcie obličiek a zvýšenie draslíka v sére. Preto sa odporúča sledovanie funkcie obličiek na začiatku liečby, ako aj náležitá hydratácia pacienta.

Iné

V liekových interakčných štúdiách s valsartanom sa nezistili žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie s valsartanom alebo s niektorou z nasledujúcich látok: cimetidín, warfarín, furosemid, digoxín, atenolol, indometacín, hydrochlorotiazid, amlodipín, glibenklamid.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita

Použitie antagonistov receptora angiotenzínu II (AIIRA) sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRA je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity neposkytli jednoznačné závery, malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Zatiaľ čo nie sú kontrolované epidemiologické údaje o riziku pri inhibítoroch receptorov angiotenzínu II, podobné riziká pre túto skupinu liekov môžu existovať. Ak sa nepretržitá liečba AIIRA nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu je potrebné previesť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Keď sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia AIIRA pri liečbe počas druhého a tretieho trimestra gravidity vyvoláva u ľudí fetotoxické účinky (zníženie funkcie obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a toxické účinky u novorodencov (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia), pozri aj časť 5.3 „Predklinické údaje o bezpečnosti“.

Ak by došlo k expozícii AIIRA od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali AIIRA, je potrebné dôsledne sledovať pre hypotenziu (pozri aj časť 4.3 a 4.4).

Laktácia

Keďže nie sú dostupné informácie o použití valsartanu počas dojčenia, Diovan sa neodporúča a vhodnejšie sú iné druhy liečby s lepšie stanoveným bezpečnostnými profilmi počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá. Pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že občas sa môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

4.8 Nežiaduce účinky

V kontrolovaných klinických skúšaniach s pacientmi s hypertenziou bola celková incidencia nežiaducich reakcií (ADR) porovnateľná s placebom a zhoduje sa s farmakologickými vlastnosťami valsartanu. Incidencia ADR zjavne nemala vzťah k dávke alebo trvaniu liečby a nesúvisela ani s pohlavím, vekom alebo rasou.

ADR hlásené z klinických štúdií, skúseností po uvedení na trh a laboratórnych nálezov sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov.

Nežiaduce udalosti sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, pomocou nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10000$ až

<1/1 000), veľmi zriedkavé (<1/10 000), vrátane ojedinelých hlásení. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Pri všetkých ADR hlásených zo skúsenosti po uvedení na trh a laboratórnych nálezov nie je možné použiť frekvenciu ADR, preto sú uvedené v tabuľke s frekvenciou „neznáme“.

- **Hypertenzia**

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Neznáme	Pokles hemoglobínu, pokles hematokritu, neutropénia, trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	
Neznáme	Precitlivosť vrátane sérovej choroby
Poruchy metabolizmu a výživy	
Neznáme	Zvýšenie hladiny draslíka v sére
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté	Vertigo
Poruchy ciev	
Neznáme	Vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Menej časté	Bolesť brucha
Poruchy pečene a žilových ciest	
Neznáme	Zvýšenie hodnôt funkcie pečene vrátane zvýšenia hodnoty bilirubínu v sére
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Neznáme	Angioedém, exantém, pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Neznáme	Myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	
Neznáme	Zlyhanie obličiek a poškodenie, zvýšenie hladiny kreatinínu v sére
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Menej časté	Únava

Bezpečnostný profil pozorovaný v kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov po nedávnom infarkte myokardu a/alebo so srdcovým zlyhaním sa líši od celkového bezpečnostného profilu pozorovaného u pacientov s hypertenziou. Môže to súvisieť so základnou chorobou pacienta. ADR, ktoré sa vyskytli u pacientov po nedávnom infarkte myokardu a/alebo so srdcovým zlyhaním sú uvedené nižšie:

- **Stav po nedávnom infarkte myokardu a/alebo srdcové zlyhanie**

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Neznáme	Trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	
Neznáme	Precitlivosť vrátane sérovej choroby
Poruchy metabolizmu a výživy	
Menej časté	Hyperkaliémia
Neznáme	Zvýšenie hladiny draslíka v sére
Poruchy nervového systému	
Časté	Závraty, polohové závraty
Menej časté	Synkopa, bolesť hlavy

Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté	Vertigo
Srdcové poruchy	
Menej časté	Srdcové zlyhanie
Poruchy ciev	
Časté	Hypotenzia, ortostatická hypotenzia
Neznáme	Vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Menej časté	Nauzea, hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Neznáme	Zvýšenie hodnôt funkcie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté	Angioedém
Neznáme	Exantém, pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Neznáme	Myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	Zlyhanie obličiek a poškodenie
Menej časté	Akútne zlyhanie obličiek, zvýšenie hladiny kreatinínu v sére
Neznáme	Zvýšenie dusíka močoviny v krvi
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Menej časté	Únava, malátnosť

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Predávkovanie Diovanu môže mať za následok výraznú hypotenziu, ktorá môže viesť k poruchám vedomia, obehovému kolapsu a/alebo šoku.

Liečba

Terapeutické opatrenia závisia od času požitia a typu a závažnosti symptómov, pričom prvoradý význam má stabilizovanie stavu cirkulácie.

Ak vznikne hypotenzia, pacienta je potrebné uložiť na chrbát a má sa mu doplniť objem krvi.

Odstránenie valsartanu hemodialýzou nie je pravdepodobné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty angiotenzínu II, samotné, ATC kód: C09CA03

Valsartan je perorálne účinný, silne pôsobiaci a špecifický antagonista receptora angiotenzínu II (Ang II). Pôsobí selektívne na podtyp receptora AT₁, ktorý zodpovedá za známe účinky angiotenzínu II. Zvýšené plazmatické hladiny Ang II po blokáde receptora AT₁ valsartanom môžu stimulovať neblokovaný receptor AT₂, čo zjavne vyvažuje účinok receptora AT₁. Valsartan nemá žiadnu čiastočnú agonistickú aktivitu na receptore AT₁ a má mnohonásobne (asi 20 000-krát) väčšiu afinitu k receptoru AT₁ ako k receptoru AT₂. O valsartane nie je známe, že by sa viazal alebo blokoval iné receptory hormónov alebo iónové kanály, o ktorých sa vie, že sú významné v kardiovaskulárnej regulácii.

Valsartan neinhibuje ACE (známy tiež ako kinináza II), ktorý premieňa Ang I na Ang II a rozkladá bradykinín. Keďže neexistuje žiadny účinok na ACE a žiadne potenciovanie bradykinínu ani substancie P, je

nepravdepodobné, že by antagonizmy angiotenzínu II boli spojené s kašľom. V klinických skúšaníach porovnávajúcich valsartan s inhibítorom ACE bola incidencia suchého kašľa významne ($P < 0,05$) nižšia u pacientov liečených valsartanom ako u tých, ktorí sa liečili inhibítorom ACE (2,6 % oproti 7,9 %). V klinickom skúšaní s pacientmi s anamnézou suchého kašľa počas liečby inhibítorom ACE malo kašeľ 19,5 % zúčastnených pacientov liečených valsartanom a 19,0 % pacientov liečených tiazidovým diuretikom v porovnaní so 68,5 % pacientov liečených inhibítorom ACE ($P < 0,05$).

Nedávny infarkt myokardu

VALsartan In Acute myocardial INfarcTion trial (VALIANT) bolo randomizované, kontrolované, medzinárodné, dvojito slepé klinické skúšanie so 14 703 pacientmi s akútnym infarktom myokardu a príznakmi, prejavmi alebo rádiologickým potvrdením kongestívneho zlyhania srdca a/alebo potvrdením systolickej dysfunkcie ľavej komory (prejavujúcej sa ako ejekčná frakcia ≤ 40 % pri rádionuklidovej ventrikulografii alebo ≤ 35 % pri echokardiografii alebo ventrikulárnej kontrastnej angiografii). Pacienti boli randomizovaní v priebehu 12 hodín až 10 dní od nástupu symptómov infarktu myokardu do skupín buď valsartanu, kaptoprilu, alebo kombinácie oboch. Priemerné trvanie liečby bolo dva roky. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola mortalita zo všetkých príčin.

Valsartan bol pri znižovaní mortality zo všetkých príčin po infarkte myokardu rovnako účinný ako kaptopril. Mortalita zo všetkých príčin bola podobná v skupine valsartanu (19,9 %), kaptoprilu (19,5 %) a valsartanu + kaptoprilu (19,3 %). Kombinovanie valsartanu s kaptoprilom nezvýšilo prínos liečby oproti samotnému kaptoprilu. Medzi valsartanom a kaptoprilom nebol rozdiel v mortalite zo všetkých príčin v závislosti od veku, pohlavia, rasy, základnej liečby alebo základného ochorenia. Valsartan bol tiež účinný v predĺžení času do úmrtia z kardiovaskulárnych príčin a znížení kardiovaskulárnej mortality, hospitalizácie pre srdcové zlyhanie, ďalšieho infarktu myokardu, zastavenia srdca s resuscitáciou a nefatálnej cievej mozgovej príhody (sekundárny zložený cieľový ukazovateľ).

Bezpečnostný profil valsartanu bol zhodný s klinickým priebehom u pacientov liečených po infarkte myokardu. Pokiaľ sa týka funkcie obličiek, zdvojnásobenie hodnoty kreatinínu v sére sa pozorovalo u 4,2 % pacientov liečených valsartanom, 4,8 % pacientov liečených valsartanom + kaptoprilom a 3,4 % pacientov liečených kaptoprilom. Prerušenie liečby pre rôzne typy dysfunkcie obličiek sa vyskytlo u 1,1 % pacientov liečených valsartanom, 1,3 % pacientov liečených valsartanom + kaptoprilom a 0,8 % pacientov liečených kaptoprilom. Hodnotenie stavu pacientov po infarkte myokardu má zahŕňať vyšetrenie funkcie obličiek. Nebol rozdiel v mortalite zo všetkých príčin, kardiovaskulárnej mortalite a morbidite, keď sa betablokátory podávali spolu s kombináciou valsartanu + kaptoprilu, so samotným valsartanom alebo samotným kaptoprilom. Bez ohľadu na liečbu, mortalita bola nižšia v skupine pacientov, ktorí dostávali betablokátor, čo naznačuje, že v tomto klinickom skúšaní sa u tejto populácie zachoval známy prínos betablokátorov.

Zlyhanie srdca

Val-HeFT bolo randomizované, kontrolované, medzinárodné klinické skúšanie porovnávajúce morbiditu a mortalitu pri valsartane a placebe u 5 010 pacientov so zlyhaním srdca triedy II podľa NYHA (62 %), III (36 %) a IV (2 %), s LVEF < 40 % a vnútorným diastolickým priemerom ľavej komory (LVIDD) $> 2,9$ cm/m², ktorí dostávali zvyčajnú liečbu. Základná liečba zahŕňala inhibítory ACE (93 %), diuretiká (86 %), digoxín (67 %) a betablokátory (36 %). Priemerné následné sledovanie trvalo takmer 2 roky. Priemerná denná dávka Diovanu v skúšaní Val-HeFT bola 254 mg. Skúšanie malo dva primárne cieľové ukazovatele: mortalitu zo všetkých príčin (čas do úmrtia) a morbiditu súvisiacu so zlyhaním srdca (čas do prvej chorobnej udalosti), definovanú ako úmrtie, náhle úmrtie s resuscitáciou, hospitalizácia pre zlyhanie srdca, alebo intravenózne podanie liekov s inotropným alebo vazodilatačným účinkom počas štyroch alebo viac hodín bez hospitalizácie.

Mortalita zo všetkých príčin bola podobná ($p = \text{NS}$) v skupinách valsartanu (19,7 %) a placeba (19,4 %). Primárnym prínosom liečby bolo zníženie rizika pre čas do prvej hospitalizácie pre zlyhanie srdca o 27,5 % (95 % CI: 17 až 37 %) (13,9 % oproti 18,5 %). Výsledky naznačujúce prínos placeba (zložená mortalita a morbidita bola 21,9 % pri placebe oproti 25,4 % v skupine valsartanu) sa pozorovali u pacientov, ktorí dostávali trojkombináciu inhibítora ACE, betablokátora a valsartanu.

Prínos liečby vzhľadom na morbiditu bol najvyšší v podskupine pacientov, ktorí nedostávali inhibítor ACE ($n = 366$). V tejto podskupine sa mortalita zo všetkých príčin valsartanom významne znížila v porovnaní s placebom, o 33 % (95 % CI: -6 % až 58 %) (17,3 % pri valsartane oproti 27,1 % pri placebe) a zložené riziko mortality a morbidity sa významne znížilo o 44 % (24,9 % pri valsartane oproti 42,5 % pri placebe).

U pacientov, ktorí dostávali inhibítor ACE bez betablokátoru, bola mortalita zo všetkých príčin podobná ($p=NS$) v skupine valsartanu (21,8 %) a placebo (22,5 %). Zložené riziko mortality a morbidít sa významne znížilo o 18,3 % (95 % CI: 8 % až 28 %) pri valsartane v porovnaní s placebom (31,0 % oproti 36,3 %). V celkovej populácii klinického skúšania Val-HeFT sa u pacientov liečených valsartanom preukázalo v porovnaní s placebom významné zlepšenie triedy NYHA a príznakov a prejavov zlyhania srdca vrátane dyspnoe, únavy, edémov a šelestov. Pacienti liečení valsartanom mali v porovnaní s placebom lepšiu kvalitu života, ako ukázala zmena skóre Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life v koncovom bode oproti východiskovej hodnote. U pacientov liečených valsartanom sa v porovnaní s placebom významne zvýšila ejekčná frakcia a významne sa znížil LVIDD v koncovom bode oproti východiskovej hodnote.

Hypertenzia

Podávanie Diovanu pacientom s hypertenziou spôsobí zníženie krvného tlaku bez ovplyvnenia srdcovej frekvencie.

U väčšiny pacientov po jednorazovom podaní perorálnej dávky nastupuje antihypertenzívny účinok v priebehu 2 hodín a maximálne zníženie krvného tlaku sa dosiahne počas 4 - 6 hodín. Antihypertenzívny účinok pretrváva viac ako 24 hodín po podaní dávky. Počas opakovaného podávania antihypertenzívny účinok je v zásade prítomný do 2 týždňov a maximálny účinok sa dosahuje do 4 týždňov a pretrváva počas dlhodobej liečby. V kombinácii s hydrochlorotiazidom sa dosahuje významné ďalšie zníženie krvného tlaku. Náhle vysadenie Diovanu nebolo spojené s nárazovou hypertenziou, ani ďalšími nežiaducimi klinickými udalosťami.

U pacientov s hypertenziou a s diabetom typu 2 a mikroalbuminúriou sa preukázalo, že valsartan znižoval vylučovanie albumínu močom. Štúdia MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) hodnotila znižovanie vylučovania albumínu močom (UAE) valsartanom (80–160 mg/raz denne) oproti amlodipínu (5–10 mg/raz denne) u 332 pacientov s diabetom typu 2 (priemerný vek: 58 rokov; 265 mužov) s mikroalbuminúriou (valsartan: 58 $\mu\text{g}/\text{min}$; amlodipín: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), normálnym alebo vysokým krvným tlakom a zachovanou funkciou obličiek (kreatinín v krvi $<120 \mu\text{mol}/\text{l}$). Po 24 týždňoch sa UAE znížilo ($p<0,001$) o 42 % (–24,2 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95 % CI: –40,4 až –19,1) pri valsartane a asi o 3 % (–1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95 % CI: –5,6 až 14,9) pri amlodipíne, napriek podobnej miere zníženia krvného tlaku v oboch skupinách.

Štúdia zníženia proteinúrie Diovanom (Diovan Reduction of Proteinuria (DROP)) ďalej skúmala účinnosť valsartanu pri znížení UAE u 391 pacientov s hypertenziou (BP = 150/88 mmHg), s diabetom typu 2, albuminúriou (priemer = 102 $\mu\text{g}/\text{min}$; 20–700 $\mu\text{g}/\text{min}$) a zachovanou funkciou obličiek (priemerný kreatinín v sére = 80 $\mu\text{mol}/\text{l}$). Pacienti boli randomizovaní na jednu z 3 dávok valsartanu (160, 320 a 640 mg/raz denne) a liečení 30 týždňov. Cieľom štúdie bolo stanovenie optimálnej dávky valsartanu na zníženie UAE u pacientov s hypertenziou a s diabetom typu 2. Po 30 týždňoch bola percentuálna zmena UAE oproti východiskovej hodnote významne znížená o 36 % pri 160 mg valsartanu (95 % CI: 22 až 47 %), a o 44 % pri 320 mg valsartanu (95 % CI: 31 až 54 %). Záverom štúdie bolo, že 160–320 mg valsartanu u pacientov s hypertenziou a s diabetom typu 2 vyvolalo klinicky významné zníženie UAE.

Nedávny infarkt myokardu

VALsartan In Acute myocardial INfarcTion trial (VALIANT) bolo randomizované, kontrolované, medzinárodné, dvojito slepé klinické skúšanie so 14 703 pacientmi s akútnym infarktom myokardu a príznakmi, prejavmi alebo rádiologickým potvrdením kongestívneho zlyhania srdca a/alebo potvrdením systolickej dysfunkcie ľavej komory (prejavujúcej sa ako ejekčná frakcia ≤ 40 % pri rádionuklidovej ventrikulografii alebo ≤ 35 % pri echokardiografii alebo ventrikulárnej kontrastnej angiografii). Pacienti boli randomizovaní v priebehu 12 hodín až 10 dní od nástupu symptómov infarktu myokardu do skupín buď valsartanu, kaptoprilu, alebo kombinácie oboch. Priemerné trvanie liečby bolo dva roky. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola mortalita zo všetkých príčin.

Valsartan bol pri znižovaní mortality zo všetkých príčin po infarkte myokardu rovnako účinný ako kaptopril. Mortalita zo všetkých príčin bola podobná v skupine valsartanu (19,9 %), kaptoprilu (19,5 %) a valsartanu + kaptoprilu (19,3 %). Kombinovanie valsartanu s kaptoprilom nezvýšilo prínos liečby oproti samotnému kaptoprilu. Medzi valsartanom a kaptoprilom nebol rozdiel v mortalite zo všetkých príčin v závislosti od veku, pohlavia, rasy, základnej liečby alebo základného ochorenia. Valsartan bol tiež účinný v predĺžení času do úmrtia z kardiovaskulárnych príčin a znížení kardiovaskulárnej mortality, hospitalizácie pre srdcové zlyhanie, ďalšieho infarktu myokardu, zastavenia srdca s resuscitáciou a nefatálnej cievej mozgovej príhody (sekundárny zložený cieľový ukazovateľ).

Bezpečnostný profil valsartanu bol zhodný s klinickým priebehom u pacientov liečených po infarkte myokardu. Pokiaľ sa týka funkcie obličiek, zdvojnásobenie hodnoty kreatinínu v sére sa pozorovalo u 4,2 % pacientov liečených valsartanom, 4,8 % pacientov liečených valsartanom + kaptoprilom a 3,4 % pacientov liečených kaptoprilom. Prerušenie liečby pre rôzne typy dysfunkcie obličiek sa vyskytlo u 1,1 % pacientov liečených valsartanom, 1,3 % pacientov liečených valsartanom + kaptoprilom a 0,8 % pacientov liečených kaptoprilom. Hodnotenie stavu pacientov po infarkte myokardu má zahŕňať vyšetrenie funkcie obličiek. Nebol rozdiel v mortalite zo všetkých príčin, kardiovaskulárnej mortalite a morbidite, keď sa betablokátory podávali spolu s kombináciou valsartanu + kaptoprilu, so samotným valsartanom alebo samotným kaptoprilom. Bez ohľadu na liečbu, mortalita bola nižšia v skupine pacientov, ktorí dostávali betablokátor, čo naznačuje, že v tomto klinickom skúšaní sa u tejto populácie zachoval známy prínos betablokátorov.

Zlyhanie srdca

Val-HeFT bolo randomizované, kontrolované, medzinárodné klinické skúšanie porovnávajúce morbiditu a mortalitu pri valsartane a placebe u 5 010 pacientov so zlyhaním srdca triedy II podľa NYHA (62 %), III (36 %) a IV (2 %), s LVEF <40 % a vnútorným diastolickým priemerom ľavej komory (LVIDD) >2,9 cm/m², ktorí dostávali zvyčajnú liečbu. Základná liečba zahŕňala inhibítory ACE (93 %), diuretiká (86 %), digoxín (67 %) a betablokátory (36 %). Priemerné následné sledovanie trvalo takmer 2 roky. Priemerná denná dávka Diovanu v skúšaní Val-HeFT bola 254 mg. Skúšanie malo dva primárne cieľové ukazovatele: mortalitu zo všetkých príčin (čas do úmrtia) a morbiditu súvisiacu so zlyhaním srdca (čas do prvej chorobnej udalosti), definovanú ako úmrtie, náhle úmrtie s resuscitáciou, hospitalizácia pre zlyhanie srdca, alebo intravenózne podanie liekov s inotropným alebo vazodilatačným účinkom počas štyroch alebo viac hodín bez hospitalizácie.

Mortalita zo všetkých príčin bola podobná (p=NS) v skupinách valsartanu (19,7 %) a placeba (19,4 %). Primárnym prínosom liečby bolo zníženie rizika pre čas do prvej hospitalizácie pre zlyhanie srdca o 27,5 % (95 % CI: 17 až 37 %) (13,9 % oproti 18,5 %). Výsledky naznačujúce prínos placeba (zložená mortalita a morbidita bola 21,9 % pri placebe oproti 25,4 % v skupine valsartanu) sa pozorovali u pacientov, ktorí dostávali trojkombináciu inhibítora ACE, betablokátora a valsartanu.

Prínos liečby vzhľadom na morbiditu bol najvyšší v podskupine pacientov, ktorí nedostávali inhibítor ACE (n=366). V tejto podskupine sa mortalita zo všetkých príčin valsartanom významne znížila v porovnaní s placebom, o 33 % (95 % CI: -6 % až 58 %) (17,3 % pri valsartane oproti 27,1 % pri placebe) a zložené riziko mortality a morbidity sa významne znížilo o 44 % (24,9 % pri valsartane oproti 42,5 % pri placebe). U pacientov, ktorí dostávali inhibítor ACE bez betablokátora, bola mortalita zo všetkých príčin podobná (p=NS) v skupine valsartanu (21,8 %) a placeba (22,5 %). Zložené riziko mortality a morbidity sa významne znížilo o 18,3 % (95 % CI: 8 % až 28 %) pri valsartane v porovnaní s placebom (31,0 % oproti 36,3 %). V celkovej populácii klinického skúšania Val-HeFT sa u pacientov liečených valsartanom preukázalo v porovnaní s placebom významné zlepšenie triedy NYHA a príznakov a prejavov zlyhania srdca vrátane dyspnoe, únavy, edémov a šelestov. Pacienti liečení valsartanom mali v porovnaní s placebom lepšiu kvalitu života, ako ukázala zmena skóre Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life v koncovom bode oproti východiskovej hodnote. U pacientov liečených valsartanom sa v porovnaní s placebom významne zvýšila ejekčná frakcia a významne sa znížil LVIDD v koncovom bode oproti východiskovej hodnote.

Hypertenzia

Podávanie Diovanu pacientom s hypertenziou spôsobí zníženie krvného tlaku bez ovplyvnenia srdcovej frekvencie.

U väčšiny pacientov po jednorazovom podaní perorálnej dávky nastupuje antihypertenzívny účinok v priebehu 2 hodín a maximálne zníženie krvného tlaku sa dosiahne počas 4 - 6 hodín. Antihypertenzívny účinok pretrváva viac ako 24 hodín po podaní dávky. Počas opakovaného podávania antihypertenzívny účinok je v zásade prítomný do 2 týždňov a maximálny účinok sa dosahuje do 4 týždňov a pretrváva počas dlhodobej liečby. V kombinácii s hydrochlorotiazidom sa dosahuje významné ďalšie zníženie krvného tlaku. Náhle vysadenie Diovanu nebolo spojené s nárazovou hypertenziou, ani ďalšími nežiaducimi klinickými udalosťami.

U pacientov s hypertenziou a s diabetom typu 2 a mikroalbuminúriou sa preukázalo, že valsartan znižoval vylučovanie albumínu močom. Štúdia MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) hodnotila znižovanie vylučovania albumínu močom (UAE) valsartanom (80–160 mg/raz denne) oproti amlodipínu (5–10 mg/raz denne) u 332 pacientov s diabetom typu 2 (priemerný vek: 58 rokov; 265 mužov) s mikroalbuminúriou (valsartan: 58 µg/min; amlodipín: 55,4 µg/min), normálnym alebo vysokým krvným

tlakom a zachovanou funkciou obličiek (kreatinín v krvi $<120 \mu\text{mol/l}$). Po 24 týždňoch sa UAE znížilo ($p<0,001$) o 42 % ($-24,2 \mu\text{g/min}$; 95 % CI: $-40,4$ až $-19,1$) pri valsartane a asi o 3 % ($-1,7 \mu\text{g/min}$; 95 % CI: $-5,6$ až $14,9$) pri amlodipíne, napriek podobnej miere zníženia krvného tlaku v oboch skupinách. Štúdia zníženia proteinúrie Diovanom (Diovan Reduction of Proteinuria (DROP)) ďalej skúmala účinnosť valsartanu pri znížení UAE u 391 pacientov s hypertenziou (BP = 150/88 mmHg), s diabetom typu 2, albuminúriou (priemer = $102 \mu\text{g/min}$; 20–700 $\mu\text{g/min}$) a zachovanou funkciou obličiek (priemerný kreatinín v sére = $80 \mu\text{mol/l}$). Pacienti boli randomizovaní na jednu z 3 dávok valsartanu (160, 320 a 640 mg/raz denne) a liečení 30 týždňov. Cieľom štúdie bolo stanovenie optimálnej dávky valsartanu na zníženie UAE u pacientov s hypertenziou a s diabetom typu 2. Po 30 týždňoch bola percentuálna zmena UAE oproti východiskovej hodnote významne znížená o 36 % pri 160 mg valsartanu (95 % CI: 22 až 47 %), a o 44 % pri 320 mg valsartanu (95 % CI: 31 až 54 %). Záverom štúdie bolo, že 160–320 mg valsartanu u pacientov s hypertenziou a s diabetom typu 2 vyvolalo klinicky významné zníženie UAE.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia:

Po perorálnom podaní samotného valsartanu sa maximálne koncentrácie valsartanu v plazme dosahujú za 2–4 hodiny. Priemerná absolútna biologická dostupnosť je 23 %. Jedlo znižuje expozíciu (meranú ako AUC) valsartanu asi o 40 % a maximálnu koncentráciu v plazme (C_{max}) asi o 50 %, hoci asi 8 hodín po podaní sú koncentrácie valsartanu v plazme podobné v skupinách, ktoré ho užili s jedlom a nalačno. Toto zníženie AUC však nespriechodzuje klinicky významné zníženie terapeutického účinku, a valsartan sa preto môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia:

Rovnovážny distribučný objem valsartanu po intravenóznom podaní je asi 17 litrov, čo naznačuje, že valsartan sa do tkanív významne nedistribuuje. Vysoký podiel valsartanu sa viaže na bielkoviny séra (94–97 %), predovšetkým na sérový albumin.

Biotransformácia:

Valsartan vo veľkej miere nepodlieha biotransformácii, keďže asi len 20 % dávky sa nájde ako metabolity. V plazme sa identifikoval hydroxymetabolit v nízkych koncentráciách (menej ako 10 % AUC valsartanu). Tento metabolit nie je farmakologicky aktívny.

Vylučovanie:

Valsartan preukazuje multiexponenciálnu kinetiku rozkladu ($t_{1/2\alpha} <1 \text{ h}$ a $t_{1/2\beta}$ okolo 9 h). Valsartan sa eliminuje predovšetkým biliárnou exkréciou stolicou (asi 83 % dávky) a renálne močom (asi 13 % dávky), hlavne ako nezmenený liek. Po intravenóznom podaní je plazmatický klírens valsartanu asi 2 l/hod a obličkový klírens je 0,62 l/hod (asi 30 % celkového klírnsu). Polčas valsartanu je 6 hodín.

U pacientov so zlyhaním srdca:

Priemerný čas do maximálnej koncentrácie a polčas eliminácie valsartanu u pacientov so zlyhaním srdca sú podobné ako hodnoty pozorované u zdravých dobrovoľníkov. Hodnoty AUC a C_{max} valsartanu sú v rozmedzí klinických dávok takmer úmerné zvyšujúcej sa dávke (40 až 160 mg dvakrát denne). Priemerný faktor akumulácie je asi 1,7. Zdanlivý klírens valsartanu po perorálnom podaní je približne 4,5 l/hod. Vek zdanlivý klírens u pacientov so zlyhaním srdca neovplyvňuje.

U pacientov so zlyhaním srdca:

Priemerný čas do maximálnej koncentrácie a polčas eliminácie valsartanu u pacientov so zlyhaním srdca sú podobné ako hodnoty pozorované u zdravých dobrovoľníkov. Hodnoty AUC a C_{max} valsartanu sú v rozmedzí klinických dávok takmer úmerné zvyšujúcej sa dávke (40 až 160 mg dvakrát denne). Priemerný faktor akumulácie je asi 1,7. Zdanlivý klírens valsartanu po perorálnom podaní je približne 4,5 l/hod. Vek zdanlivý klírens u pacientov so zlyhaním srdca neovplyvňuje.

Osobitné populácie pacientov

Starší pacienti

U niektorých starších osôb sa pozorovala o niečo vyššia systémová expozícia valsartanu v porovnaní s mladšími osobami, hoci sa nepreukázal žiadny klinický význam tohto zistenia.

Poškodenie funkcie obličiek

Ako sa dá predpokladať o látke, ktorej renálny klírens predstavuje iba 30 % celkového plazmatického klírensu, nepozorovala sa žiadna korelácia medzi funkciou obličiek a systémovou expozíciou valsartanu. Preto sa úprava dávky u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek (klírens kreatinínu >10 ml/min) nevyžaduje. V súčasnosti nie sú dostupné údaje o bezpečnom použití u pacientov klírensom kreatinínu <10 ml/min a u dialyzovaných pacientov, preto sa valsartan má u týchto pacientov používať opatrne (pozri časti 4.2 a 4.4). Valsartan sa vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny a nie je pravdepodobné, že by sa odstránil dialýzou.

Poškodenie funkcie pečene

Asi 70 % absorbovanej dávky sa eliminuje žľou, prevažne v nezmenenej forme. Valsartan neprechádza významnou biotransformáciou. Dvojitá expozícia (AUC) bola pozorovaná u pacientov s miernym až stredným stupňom poškodenia pečene v porovnaní so zdravými probandmi. Avšak nepozoroval sa žiaden vzájomný vzťah medzi plazmatickou koncentráciou valsartanu a stupňom hepatálnej dysfunkcie. Diovan sa neskúmal u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Maternálne toxické dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) počas posledných dní gestácie a laktácie viedli u potomkov k nižšiemu prežívaniu, nižšiemu prírastku hmotnosti a oneskorenému vývoju (oddelenie vonkajšej chrupavkovej časti ucha a otvorenie ušného kanála) (pozri časť 4.6). Tieto dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) sú približne 18-krát vyššie ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí na mg/m² (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

V neklinických štúdiách bezpečnosti vyvolali vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg telesnej hmotnosti) u potkanov zníženie parametrov erytrocytov (erytrocytov, hemoglobínu, hematokritu) a dokázané zmeny renálnej hemodynamiky (mierne zvýšenie močoviny v plazme a hyperpláziu obličkových tubulov a bazofiliu u samcov). Tieto dávky u potkanov (200 až 600 mg/kg/deň) sú približne 6 až 18-krát vyššie ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí na mg/m² (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

Pri podobných dávkach u opíc kozmáčov boli zmeny podobné, hoci závažnejšie, najmä v obličkách, kde sa vyvinuli do nefropatie zahrňujúcej zvýšenie močoviny a kreatinínu.

U oboch druhov sa pozorovala aj hypertrofia obličkových juxtaglomerulárnych buniek. Za príčinu všetkých zmien sa považoval farmakologický účinok valsartanu, ktorý zvlášť u kozmáčov vyvoláva dlhodobú hypotenziu. Vzhľadom na terapeutické dávky valsartanu u ľudí sa nezdá, že by hypertrofia obličkových juxtaglomerulárnych buniek bola významná.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

[Má byť vyplnené národne]

6.2 Inkompatibility

[Má byť vyplnené národne]

6.3 Čas použiteľnosti

[Má byť vyplnené národne]

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

[Má byť vyplnené národne]

6.5 Druh obalu a obsah balenia

[Má byť vyplnené národne]

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Má byť vyplnené národne]

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[Má byť vyplnené národne]

OZNAČENIE

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA

1. NÁZOV LIEKU

Diovan a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 40 mg filmom obalené tablety
valsartan

Diovan a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 40 mg tvrdé kapsuly
valsartan

Diovan a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 80 mg filmom obalené tablety
valsartan

Diovan a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 80 mg tvrdé kapsuly
valsartan

Diovan a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 160 mg filmom obalené tablety
valsartan

Diovan a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 160 mg tvrdé kapsuly
valsartan

Diovan a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 320 mg filmom obalené tablety
valsartan

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg valsartanu.

Každá kapsula obsahuje 40 mg valsartanu.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg valsartanu.

Každá kapsula obsahuje 80 mg valsartanu.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 160 mg valsartanu.

Každá kapsula obsahuje 160 mg valsartanu.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 320 mg valsartanu.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTKO

[Má byť vyplnené národne]

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

[Má byť vyplnené národne]

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

[Má byť vyplnené národne]

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - Má byť vyplnené národne]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

[Má byť vyplnené národne]

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

[Má byť vyplnené národne]

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Diovan a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 40 mg filmom obalené tablety
valsartan

Diovan a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 40 mg kapsuly, tvrdé
valsartan

Diovan a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 80 mg filmom obalené tablety
valsartan

Diovan a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 80 mg kapsuly, tvrdé
valsartan

Diovan a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 160 mg filmom obalené tablety
valsartan

Diovan a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 160 mg kapsuly, tvrdé
valsartan

Diovan a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 320 mg filmom obalené tablety
valsartan

[Pozri Prílohu I – Má byť vyplnená národne]

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I – Má byť vyplnená národne]

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

[Má byť vyplnené národne]

PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍŠOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Diovan a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 40 mg filmom obalené tablety

Diovan a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 40 mg tvrdé kapsuly

Diovan a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 80 mg filmom obalené tablety

Diovan a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 80 mg tvrdé kapsuly

Diovan a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 160 mg filmom obalené tablety

Diovan a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 160 mg tvrdé kapsuly

Diovan a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 320 mg filmom obalené tablety

[Pozri Prílohu I – Má byť vyplnená národne]

valsartan

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Diovan a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Diovan
3. Ako užívať Diovan
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Diovan
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE DIOVAN A NA ČO SA POUŽÍVA

Diovan patrí do skupiny liekov označovaných ako antagonisty receptora angiotenzínu II, ktoré pomáhajú znižovať vysoký krvný tlak. Angiotenzín II je látka v tele, ktorá spôsobuje zúženie ciev a tým vyvoláva zvýšenie krvného tlaku. Diovan bráni účinku angiotenzínu II. Následkom je uvoľnenie ciev a zníženie krvného tlaku.

Diovan 40 mg filmom obalené tablety sa môžu použiť na dve rôzne ochorenia:

- **na liečbu ľudí po nedávnom srdcovom infarkte** (infarkt myokardu). „Nedávny“ tu znamená pred 12 hodinami až 10 dňami.
- **na liečbu symptomatického zlyhania srdca.** Diovan sa používa vtedy, keď nemožno použiť skupinu liekov nazvaných inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (inhibítory ACE) (skupina liekov na liečbu zlyhania srdca), alebo sa môže použiť ako prídavná liečba k inhibítorom ACE, keď nie je možné použiť betablokátory (iná skupina liekov na liečbu zlyhania srdca). Zlyhanie srdca sa prejavuje dýchavičnosťou a opuchom chodidiel a dolných častí nôh následkom hromadenia tekutiny. Zlyhanie srdca znamená, že srdcový sval nie je schopný prečerpávať toľko krvi, koľko je potrebné na zásobovanie celého tela.

Diovan 40 mg tvrdé kapsuly sa môžu použiť na dve rôzne ochorenia:

- **na liečbu ľudí po nedávnom srdcovom infarkte** (infarkt myokardu). „Nedávny“ tu znamená pred 12 hodinami až 10 dňami.
- **na liečbu symptomatického zlyhania srdca.** Diovan sa používa vtedy, keď nemožno použiť skupinu liekov nazvaných inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (inhibítory ACE) (skupina liekov na liečbu zlyhania srdca), alebo sa môže použiť ako prídavná liečba k inhibítorom

ACE, keď nie je možné použiť betablokátory (iná skupina liekov na liečbu zlyhania srdca). Zlyhanie srdca sa prejavuje dýchavičnosťou a opuchom chodidiel a dolných častí nôh následkom hromadenia tekutiny. Zlyhanie srdca znamená, že srdcový sval nie je schopný prečerpávať toľko krvi, koľko je potrebné na zásobovanie celého tela.

Diovan 80 mg filmom obalené tablety sa **môžu použiť na tri rôzne ochorenia:**

- **na liečbu vysokého krvného tlaku.** Vysoký krvný tlak zvyšuje pracovnú záťaž srdca a tepien. Ak sa nelieči, môže poškodiť cievy mozgu, srdca a obličiek a môže vyústiť do mŕtvice a zlyhania srdca alebo obličiek. Vysoký krvný tlak zvyšuje riziko srdcového infarktu. Zníženie krvného tlaku na normálne hodnoty znižuje riziko vzniku týchto ochorení.
- **na liečbu ľudí po nedávnom srdcovom infarkte** (infarkt myokardu). „Nedávny“ tu znamená pred 12 hodinami až 10 dňami.
- **na liečbu symptomatického zlyhania srdca.** Diovan sa používa vtedy, keď nemožno použiť skupinu liekov nazvaných inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (inhibítory ACE) (skupina liekov na liečbu zlyhania srdca), alebo sa môže použiť ako prídavná liečba k inhibítorm ACE, keď nie je možné použiť betablokátory (iná skupina liekov na liečbu zlyhania srdca). Zlyhanie srdca sa prejavuje dýchavičnosťou a opuchom chodidiel a dolných častí nôh následkom hromadenia tekutiny. Zlyhanie srdca znamená, že srdcový sval nie je schopný prečerpávať toľko krvi, koľko je potrebné na zásobovanie celého tela.

Diovan 80 mg tvrdé kapsuly sa **môžu použiť na tri rôzne ochorenia:**

- **na liečbu vysokého krvného tlaku.** Vysoký krvný tlak zvyšuje pracovnú záťaž srdca a tepien. Ak sa nelieči, môže poškodiť cievy mozgu, srdca a obličiek a môže vyústiť do mŕtvice a zlyhania srdca alebo obličiek. Vysoký krvný tlak zvyšuje riziko srdcového infarktu. Zníženie krvného tlaku na normálne hodnoty znižuje riziko vzniku týchto ochorení.
- **na liečbu ľudí po nedávnom srdcovom infarkte** (infarkt myokardu). „Nedávny“ tu znamená pred 12 hodinami až 10 dňami.
- **na liečbu symptomatického zlyhania srdca.** Diovan sa používa vtedy, keď nemožno použiť skupinu liekov nazvaných inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (inhibítory ACE) (skupina liekov na liečbu zlyhania srdca), alebo sa môže použiť ako prídavná liečba k inhibítorm ACE, keď nie je možné použiť betablokátory (iná skupina liekov na liečbu zlyhania srdca). Zlyhanie srdca sa prejavuje dýchavičnosťou a opuchom chodidiel a dolných častí nôh následkom hromadenia tekutiny. Zlyhanie srdca znamená, že srdcový sval nie je schopný prečerpávať toľko krvi, koľko je potrebné na zásobovanie celého tela.

Diovan 160 mg filmom obalené tablety sa **môžu použiť na tri rôzne ochorenia:**

- **na liečbu vysokého krvného tlaku.** Vysoký krvný tlak zvyšuje pracovnú záťaž srdca a tepien. Ak sa nelieči, môže poškodiť cievy mozgu, srdca a obličiek a môže vyústiť do mŕtvice a zlyhania srdca alebo obličiek. Vysoký krvný tlak zvyšuje riziko srdcového infarktu. Zníženie krvného tlaku na normálne hodnoty znižuje riziko vzniku týchto ochorení.
- **na liečbu ľudí po nedávnom srdcovom infarkte** (infarkt myokardu). „Nedávny“ tu znamená pred 12 hodinami až 10 dňami.
- **na liečbu symptomatického zlyhania srdca.** Diovan sa používa vtedy, keď nemožno použiť skupinu liekov nazvaných inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (inhibítory ACE) (skupina liekov na liečbu zlyhania srdca), alebo sa môže použiť ako prídavná liečba k inhibítorm ACE, keď nie je možné použiť betablokátory (iná skupina liekov na liečbu zlyhania srdca). Zlyhanie srdca sa prejavuje dýchavičnosťou a opuchom chodidiel a dolných častí nôh následkom hromadenia tekutiny. Zlyhanie srdca znamená, že srdcový sval nie je schopný prečerpávať toľko krvi, koľko je potrebné na zásobovanie celého tela.

Diovan 160 mg tvrdé kapsuly sa **môžu použiť na tri rôzne ochorenia:**

- **na liečbu vysokého krvného tlaku.** Vysoký krvný tlak zvyšuje pracovnú záťaž srdca a tepien. Ak sa nelieči, môže poškodiť cievy mozgu, srdca a obličiek a môže vyústiť do mŕtvice a zlyhania srdca alebo obličiek. Vysoký krvný tlak zvyšuje riziko srdcového infarktu. Zníženie krvného tlaku na normálne hodnoty znižuje riziko vzniku týchto ochorení.

- **na liečbu ľudí po nedávnom srdcovom infarkte** (infarkt myokardu). „Nedávny“ tu znamená pred 12 hodinami až 10 dňami.
- **na liečbu symptomatického zlyhania srdca.** Diovan sa používa vtedy, keď nemožno použiť skupinu liekov nazvaných inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (inhibítory ACE) (skupina liekov na liečbu zlyhania srdca), alebo sa môže použiť ako prídavná liečba k inhibítorom ACE, keď nie je možné použiť betablokátory (iná skupina liekov na liečbu zlyhania srdca). Zlyhanie srdca sa prejavuje dýchavičnosťou a opuchom chodidiel a dolných častí nôh následkom hromadenia tekutiny. Zlyhanie srdca znamená, že srdcový sval nie je schopný prečerpávať toľko krvi, koľko je potrebné na zásobovanie celého tela.

Diovan 320 mg filmom obalené tablety sa **môžu použiť**

- **na liečbu vysokého krvného tlaku.** Vysoký krvný tlak zvyšuje pracovnú záťaž srdca a tepien. Ak sa nelieči, môže poškodiť cievy mozgu, srdca a obličiek a môže vyústiť do mŕtvice a zlyhania srdca alebo obličiek. Vysoký krvný tlak zvyšuje riziko srdcového infarktu. Zníženie krvného tlaku na normálne hodnoty znižuje riziko vzniku týchto ochorení.

2. SKÔR AKO UŽIJETE DIOVAN

Neužívajte Diovan:

- keď ste **alergický** (precitlivený) na valsartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Diovanu.
- keď máte **závažné ochorenie pečene**.
- keď ste **viac ako 3 mesiace tehotná** (je tiež lepšie vyhnúť sa Diovanu v ranom štádiu tehotenstva - pozri časť tehotenstvo).

Ak sa Vás niečo z uvedeného týka, Diovan neužívajte.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Diovanu:

- Ak máte ochorenie pečene.
- Ak máte závažné ochorenie obličiek, alebo ak chodíte na dialýzu.
- Ak máte zúženú obličkovú tepnu.
- Ak Vám nedávno transplantovali obličku (dostali ste novú obličku).
- Ak sa liečite po srdcovom infarkte alebo pre zlyhanie srdca, Váš lekár Vám možno vyšetří funkciu obličiek.
- Ak máte závažné ochorenie srdca iné ako zlyhanie srdca alebo srdcový infarkt.
- Ak užívate lieky, ktoré zvyšujú množstvo draslíka v krvi. Zahŕňa to doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík, lieky šetriace draslík a heparín. Možno bude potrebné pravidelne kontrolovať množstvo draslíka vo Vašej krvi.
- Ak máte hyperaldosteronizmus. To je ochorenie, pri ktorom nadobličkové žľazy tvoria príliš veľa hormónu aldosterónu. Ak sa Vás to týka, použitie Diovanu sa neodporúča.
- Ak ste stratili veľa tekutín (dehydratácia) hnačkou, vracaním alebo vysokými dávkami liekov na odvodnenie (diuretiká).
- Užívanie Diovanu u detí a dospievajúcich (mladších ako 18 rokov) sa neodporúča.
- Musíte upozorniť svojho lekára, ak si myslíte, že ste tehotná (alebo že môžete otehotnieť). Diovan sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať po 3 mesiacoch tehotenstva, pretože jeho užívanie v tomto období môže spôsobiť závažné poškodenie Vášho dieťaťa (pozri časť Tehotenstvo a dojčenie).

Ak sa Vás to týka, povedzte o tom svojmu lekárovi skôr, ako užíjete Diovan.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Užívanie Diovanu s niektorými inými liekmi môže ovplyvniť účinok liečby. Možno bude potrebné zmeniť dávku, urobiť iné opatrenia alebo v niektorých prípadoch ukončiť užívanie niektorého z liekov. Platí to rovnako pre lieky s výdajom viazaným na lekársky predpis a pre voľnopredajné lieky, a to zvlášť pre:

- **iné lieky, ktoré znižujú krvný tlak**, hlavne **lieky na odvodnenie** (diuretiká).
- **lieky, ktoré zvyšujú množstvo draslíka** v krvi. Zahŕňa to doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík, lieky šetriace draslík a heparín.
- **určitý typ liekov proti bolesti**, ktoré sa označujú ako nesteroidné protizápalové lieky (NSAID).
- **lítium**, čo je liek na liečbu niektorých duševných chorôb.

Navyše:

- Ak sa **liečite po srdcovom infarkte**, neodporúča sa kombinácia s **inhibítormi ACE** (skupina liekov na liečbu srdcového infarktu).
- Ak sa **liečite pre srdcové zlyhanie**, neodporúča sa trojkombinácia s **inhibítormi ACE a betablokátormi** (skupiny liekov na liečbu zlyhania srdca).

Navyše:

- Ak sa **liečite po srdcovom infarkte**, neodporúča sa kombinácia s **inhibítormi ACE** (skupina liekov na liečbu srdcového infarktu).
- Ak sa **liečite pre srdcové zlyhanie**, neodporúča sa trojkombinácia s **inhibítormi ACE a betablokátormi** (skupiny liekov na liečbu zlyhania srdca).

Užívanie Diovanu s jedlom alebo nápojmi

Diovan môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo a dojčenie

Skôr ako užíjete akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

- **Musíte upozorniť svojho lekára, keď si myslíte, že ste tehotná (alebo že môžete otehotnieť).** Lekár Vás zvyčajne požiada, aby ste prestali užívať Diovan ešte pred otehotnením, alebo ihneď, keď budete vedieť, že ste tehotná, a odporučí Vám užívať namiesto Diovanu iný liek. Diovan sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, keď sa užíva po 3. mesiaci tehotenstva.
- **Upozornite svojho lekára, keď dojčíte alebo začínate dojčiť.** Diovan sa neodporúča pre dojčiace matky a ak chcete dojčiť, lekár Vám môže vybrať iný liek. Platí to najmä vtedy, ak Vaše dieťa je novorodenec, alebo ak sa narodilo predčasne.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Skôr, ako budete viesť vozidlo, obsluhovať stroje alebo vykonávať iné činnosti, ktoré vyžadujú sústredenie, musíte vedieť, aké účinky má na Vás Diovan. Tak ako mnohé iné lieky, ktoré sa používajú na liečbu vysokého krvného tlaku, aj Diovan môže v zriedkavých prípadoch vyvolať závraty a ovplyvniť sústredenie.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Diovanu

[Má byť vyplnené národne]

3. AKO UŽÍVAŤ DIOVAN

Ak máte dosiahnuť čo najlepšie výsledky a znížiť riziko vedľajších účinkov, vždy užívajte Diovan presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Ľudia, ktorí majú vysoký krvný tlak, si často nevšimnú žiadne príznaky tohto ochorenia. Mnohí sa môžu cítiť celkom normálne. Preto je veľmi dôležité, aby ste chodili na dohodnuté lekárske vyšetrenia, aj keď sa budete cítiť dobre.

Po nedávnom srdcovom infarkte: Liečba sa začína spravidla už 12 hodín po srdcovom infarkte, zvyčajne nízkou dávkou 20 mg dvakrát denne. Dávku 20 mg získate rozpolením 40 mg tablety. Váš lekár bude túto dávku počas niekoľkých týždňov postupne zvyšovať najviac na 160 mg dvakrát denne. Konečná dávka závisí od toho, ako budete znášať liečbu.

Diovan možno podávať spolu s inými liekmi na liečbu srdcového infarktu a Váš lekár rozhodne, ktorá liečba je pre Vás vhodná.

Zlyhanie srdca: Liečba sa spravidla začína dávkou 40 mg dvakrát denne. Váš lekár bude túto dávku počas niekoľkých týždňov postupne zvyšovať najviac na 160 mg dvakrát denne. Konečná dávka závisí od toho, ako budete znášať liečbu.

Diovan možno podávať spolu s inými liekmi na liečbu srdcového zlyhania a Váš lekár rozhodne, ktorá liečba je pre Vás vhodná.

Vysoký krvný tlak: Zvyčajná dávka je 80 mg denne. V niektorých prípadoch Vám lekár môže predpísať vyššie dávky (napr. 160 mg alebo 320 mg). Môže tiež kombinovať Diovan s ďalším liekom (napr. diuretikom).

Po nedávnom srdcovom infarkte: Liečba sa začína spravidla už 12 hodín po srdcovom infarkte, zvyčajne nízkou dávkou 20 mg dvakrát denne. Dávku 20 mg získate rozpolením 40 mg tablety. Váš lekár bude túto dávku počas niekoľkých týždňov postupne zvyšovať najviac na 160 mg dvakrát denne. Konečná dávka závisí od toho, ako budete znášať liečbu.

Diovan možno podávať spolu s inými liekmi na liečbu srdcového infarktu a Váš lekár rozhodne, ktorá liečba je pre Vás vhodná.

Zlyhanie srdca: Liečba sa spravidla začína dávkou 40 mg dvakrát denne. Váš lekár bude túto dávku počas niekoľkých týždňov postupne zvyšovať najviac na 160 mg dvakrát denne. Konečná dávka závisí od toho, ako budete znášať liečbu.

Diovan možno podávať spolu s inými liekmi na liečbu srdcového zlyhania a Váš lekár rozhodne, ktorá liečba je pre Vás vhodná.

Vysoký krvný tlak: Zvyčajná dávka je 80 mg denne. V niektorých prípadoch Vám lekár môže predpísať vyššie dávky (napr. 160 mg alebo 320 mg). Môže tiež kombinovať Diovan s ďalším liekom (napr. diuretikom).

Diovan môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Diovan zapíť pohárom vody.

Užívajte Diovan každý deň približne v rovnakom čase.

Ak užijete viac Diovanu, ako máte

Ak sa u Vás vyskytnú silné závraty a/alebo mdloby, ľahnite si a ihneď sa spojte so svojím lekárom. Ak ste nedopatrením užili príliš veľa tabliet Diovanu, spojte so svojím lekárom, lekárnikom alebo nemocnicou.

Ak zabudnete užiť Diovan

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si spomeniete. Ak je však už takmer čas na ďalšiu dávku, vynechajte dávku, na ktorú ste zabudli.

Ak prestanete užívať Diovan

Ukončenie liečby Diovanom môže zhoršiť Vaše ochorenie. Neprerušte užívanie lieku, kým Vám to neodporučí Váš lekár.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Diovan môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Tieto vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť s určitou častotou, ktorá je určená takto:

- veľmi časté: postihujú viac ako 1 z 10 používateľov
- časté: postihujú 1 až 10 zo 100 používateľov
- menej časté: postihujú 1 až 10 z 1 000 používateľov
- zriedkavé: postihujú 1 až 10 z 10 000 používateľov
- veľmi zriedkavé: postihujú menej ako 1 z 10 000 používateľov
- neznáme: častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov.

Niektoré príznaky vyžadujú okamžitú liečbu:

Môžu sa u Vás objaviť príznaky angioedému, napríklad

- opuch tváre, jazyka alebo hrdla
- ťažkosti pri prehĺtaní
- žihľavka a ťažkosti s dýchaním

Ak sa u Vás objaví niektorý z týchto príznakov, okamžite vyhľadajte lekára.

Ďalšie vedľajšie účinky:

Časté:

- závraty, závraty pri vstávaní
- nízky tlak s príznakmi ako sú závraty,
- pokles funkcie obličiek (známky poškodenia obličiek)

Menej časté:

- alergická reakcia s príznakmi, ako sú vyrážky, svrbenie, závraty, opuch tváre alebo pier alebo jazyka alebo hrdla, ťažkosti pri dýchaní alebo prehĺtaní, závraty (príznaky angioedému)
- náhla strata vedomia
- pocit, že sa krúti okolie
- závažný pokles funkcie obličiek (známky akútneho zlyhania obličiek)
- svalové kŕče, abnormálny rytmus srdca (príznaky zvýšenej hladiny draslíka v krvi)
- dýchavičnosť, ťažkosti s dýchaním poležiaci, opuchy chodidiel alebo nôh (príznaky zlyhania srdca)
- bolesť hlavy
- kašeľ
- bolesť brucha
- nutkanie na vracanie
- hnačka
- únava
- slabosť

Neznáme

- vyrážky, svrbenie, spolu s niektorými ďalšími príznakmi alebo prejavmi: horúčka, bolesť kĺbov, bolesť svalov, zdurené lymfatické uzliny a/alebo príznaky podobné chrípke (príznaky sérovej choroby)
- purpurovočervené škvrny, horúčka, svrbenie (príznaky zápalu krvných ciev, označovaného aj vaskulitída)
- neobvyklé krvácanie alebo podliatiny (príznaky nízkeho počtu krvných doštičiek)
- bolesť svalov (myalgia)
- horúčka, bolesť v krku alebo vredy v ústach spôsobené infekciami (príznaky nízkeho počtu bielych krviniek, označovaného aj neutropénia)

- zníženie hladiny hemoglobínu a zníženie percentuálneho podielu červených krviniek v krvi (čo môže v závažných prípadoch viesť k anémii)
- zvýšenie hladiny draslíka v krvi (čo môže v závažných prípadoch vyvolať svalové kŕče, poruchu srdcového rytmu)
- zvýšenie hodnôt funkčných testov pečene (čo môže naznačovať poškodenie pečene) vrátane zvýšenia hladiny bilirubínu v krvi (čo môže v závažných prípadoch vyvolať zožltnutie kože a očí)
- zvýšenie hladiny dusíka močoviny v krvi a zvýšenie hladiny sérového kreatinínu (čo môže naznačovať poruchu funkcie obličiek)

Frekvencia niektorých vedľajších účinkov sa môže meniť v závislosti od Vášho stavu. Napríklad vedľajšie účinky ako sú závraty a pokles funkcie obličiek sa pozorovali menej často u pacientov liečených na vysoký krvný tlak ako u pacientov liečených pre srdcové zlyhanie alebo po nedávnom srdcovom infarkte.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ DIOVAN

- [Vyjadrenia o podmienkach uchovávania – Majú byť vyplnené národne]
- Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.
- Nepoužívajte Diovan po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.
- Nepoužite balenie Diovanu, ktoré je poškodené alebo nesie známky nedovoleného zaobchádzania.
- Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Opýtajte sa svojho lekárnika, ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Diovan obsahuje

[Má byť vyplnené národne]

Ako vyzerá Diovan a obsah balenia

[Má byť vyplnené národne]

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Pozri Prílohu I - Má byť vyplnené národne]

Ak potrebujete informácie o tomto lieku, obráťte sa, prosím, na držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledujúcimi názvami:

[Má byť vyplnené národne]