

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, PREDLAGATELJEV, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH**

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 40 mg Filmdabletten	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 40 mg Filmdabletten	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 80 mg Filmdabletten	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 80 mg Filmdabletten	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 160 mg Filmdabletten	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 160 mg Filmdabletten	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 320 mg Filmdabletten	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 320 mg Filmdabletten	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Belgija	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Belgija	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Belgija	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Belgija	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Belgija	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Belgija	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Belgija	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Belgija	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Bolgarija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Bolgarija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Bolgarija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Ciper	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Ciper	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Ciper	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Ciper	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Ciper	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Ciper	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Ciper	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Ciper	Diovan 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Češka republika	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Češka republika	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Danska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Danska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Danska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Danska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Estonija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Estonija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Estonija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Estonija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Finska	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Finska	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Finska	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Finska	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Francija	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francija	Tareg 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Francija	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francija	Tareg 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Francija	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francija	Tareg 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Grčija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Grčija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalзад 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Grčija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Grčija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalзад 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Grčija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Grčija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis	Dalзад 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
	GR-144 51 Athens				
Grčija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Grčija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzac 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Grčija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 80 mg	80 mg	Hard gelatine capsules	peroralna
Grčija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzac 80 mg	80 mg	Hard gelatine capsules	peroralna
Grčija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 160 mg	160 mg	Hard gelatine capsules	peroralna
Grčija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzac 160 mg	160 mg	Hard gelatine capsules	peroralna
Madžarska	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Madžarska	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Madžarska	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Madžarska	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Madžarska	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Madžarska	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Madžarska	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Islandija	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Islandija	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Islandija	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Islandija	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Irska	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Irska	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Irska	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Irska	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Diovan 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Italija	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Italija	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Italija	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Italija	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Italija	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Italija	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Italija	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	80 mg	Hard capsules	peroralna
Italija	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	80 mg	Hard capsules	peroralna
Italija	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	160 mg	Hard capsules	peroralna
Italija	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	160 mg	Hard capsules	peroralna
Latvija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Latvija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Latvija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Latvija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Litva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Litva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Litva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Diovan 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nizozemska	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 40	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nizozemska	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6800 LZ Arnhem	Diovan 80	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nizozemska	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 160	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nizozemska	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 320	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Norveška	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Norveška	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Norveška	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Norveška	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Poljska	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Poljska	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Poljska	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Poljska	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Portugalska	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Portugalska	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Portugalska	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan g	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Portugalska	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Romunija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Romunija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Romunija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Slovaška Republika	Novartis s.r.o. Prague Češka republika	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Slovaška Republika	Novartis s.r.o. Prague Češka republika	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Slovaška Republika	Novartis s.r.o. Prague Češka republika	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Slovaška Republika	Novartis s.r.o. Prague Češka republika	Diovan 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Slovaška Republika	Novartis s.r.o. Prague Češka republika	Diovan 80 mg	80 mg	Hard gelatine capsules	peroralna
Slovaška Republika	Novartis s.r.o. Prague Češka republika	Diovan 160 mg	160 mg	Hard gelatine capsules	peroralna

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Slovenija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg filmsko obložene tablete	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Slovenija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg filmsko obložene tablete	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Slovenija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg filmsko obložene tablete	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Slovenija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg filmsko obložene tablete	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan Cardio 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress Cardio 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten Cardio 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 80 mg	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 160 mg	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Švedska	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Švedska	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Švedska	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Švedska	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Švedska	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Švedska	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	80 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Švedska	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Švedska	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Švedska	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	160 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Švedska	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Švedska	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Švedska	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Švedska	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	80 mg	Hard gelatine capsules	peroralna
Švedska	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	160 mg	Hard gelatine capsules	peroralna
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Diovan 40 mg	40 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Diovan 320 mg	320 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Diovan 40 mg	40 mg	Hard gelatine capsules	peroralna
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Diovan 80 mg	80 mg	Hard gelatine capsules	peroralna

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Diovan 160 mg	160 mg	Hard gelatine capsules	peroralna

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODIL ZA UPORABO, KI JIH JE
PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA DIOVAN IN Z NJIM POVEZANIH IMEN (GLEJTE DODATEK I)

Zdravilo Diovan vsebuje valsartan, peroralni antagonist receptorjev angiotenzina II (AIIRA). Ker zdravilo Diovan nima enakega povzetka glavnih značilnosti zdravila v vseh državah članicah EU, na Islandiji in Norveškem, je bilo vključeno na seznam zdravil, za katera je treba uskladiti povzetke glavnih značilnosti zdravila, ki ga je sestavil CMD(h) v skladu s členom 30(2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena.

Kritično vrednotenje

CHMP je ovrednotil številna neusklajena področja v informacijah o zdravilu Diovan in sprejel revidirano različico informacij o zdravilu. Glavna področja usklajevanja so navedena v nadaljevanju.

4.1 - Terapevtske indikacije

Glede indikacije, ki se nanaša na hipertenzijo, je CHMP menil, da je valsartan ustaljena terapija za hipertenzijo ter da v zvezi s tem ni pomembnejših razlik med nacionalnimi povzetki glavnih značilnosti zdravila. CHMP je tudi menil, da odmerek 320 mg v primerjavi z odmerkom 160 mg nudi skromno statistično pomembno dodatno znižanje krvnih tlakov MSDBP in MSSBP ter podobno skromno povečanje stopnje nadzora krvnega tlaka. Predlagano besedilo za uskladitev tega poglavja in glede te indikacije je bilo sprejemljivo za večino članov CHMP, zato je bilo sprejeto naslednje besedilo:

„Zdravljenje esencialne hipertenzije.“

Glede indikacije, ki se nanaša na nedavni miokardni infarkt, je CHMP opazil, da je v nekaterih državah članicah ta indikacija omejena samo na bolnike, ki ne prenašajo zaviralcev ACE. CHMP je upošteval študijo VALIANT, ki je pokazala, da je monoterapija z valsartanom pri zmanjševanju skupne umrljivosti po akutnem miokardnem infarktu vsaj tako učinkovita kakor monoterapija s kaptoprilom. Da je valsartan tako učinkovit kot kaptopril, kažejo tudi rezultati za vnaprej določene sekundarne končne točke. Upoštevajoč neinferiornost kliničnih rezultatov za valsartan v primerjavi s trenutnim standardnim zdravljenjem, ACEI, je CHMP sprejel naslednje usklajeno besedilo za to indikacijo:

„Zdravljenje klinično stabilnih bolnikov s simptomatskim srčnim popuščanjem ali asimptomatsko sistolično disfunkcijo levega prekata po nedavnem (12 ur–10 dni) miokardnem infarktu.“

Terapevtska indikacija za srčno popuščanje je v glavnem podprta z obsežnim dolgoročnim preskušanjem obolevnosti, kjer so raziskovali vpliv valsartana pri srčnem popuščanju (Val-HeFT). Valsartan je zmanjšal tveganje za prvo obolevnost, umrljivost ter skupno število hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja. Valsartan je pokazal tudi koristne učinke na znake in simptome srčnega popuščanja. Ta indikacija je bila potrjena v vseh državah članicah, zato je CHMP sprejel naslednje besedilo:

„Zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja, kadar ni mogoče uporabiti zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE), ali kot dodatna terapija k zdravljenju z zaviralci ACE, kadar ni mogoče uporabiti zaviralcev beta receptorjev (BB).“

4.2 - Odmerjanje

Prvo področje nestrinjanja se nanaša na uporabo trojne kombinacije (Valsartan + ACEI + BB) pri kroničnem srčnem popuščanju.

Shema odmerjanja za terapevtsko uporabo valsartana pri srčnem popuščanju je temeljila na študiji Val-HeFT. Poleg tega je študija VALIANT pokazala, da se umrljivost pri bolnikih, ki so prejeli trojno kombinacijo, ni povečala. Zato je bilo za primere morebitne uporabe trojne kombinacije besedilo v povzetku

glavnih značilnosti zdravila prilagojeno, in sicer tako, da se navede, da je potrebna previdnost (namesto navedbe „ni priporočljiva“).

CHMP je menil, da je imela uporaba trojne kombinacije doslej majhno podporo. Po mnenju CHMP se mora uporabljati izraz „ni priporočljiva“, dokler se ne zberejo trdnjše dokazi, ki bi podprli razmerje med koristmi in tveganji trojne kombinacije. Zato mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom rešiti problem pomanjkanja (dodatnih) kliničnih koristi in povečanih neželenih učinkov. CHMP je tako sprejel spremenjeno besedilo:

„Priporočljiv začetni odmerek zdravila Diovan je 40 mg dvakrat dnevno. Postopno večanje odmerka na 80 mg in 160 mg dvakrat dnevno se mora opraviti v vsaj dvotedenskih intervalih do največjega odmerka, ki ga bolnik lahko prenaša. Razmisliti je treba tudi o zmanjšanju odmerka sočasno uporabljenih diuretikov. Največji dnevni odmerek, uporabljen v kliničnih preskušanjih, je bil 320 mg v ločenih odmerkih. Valsartan se lahko daje sočasno z drugimi zdravili za srčno popuščanje. Vendar pa trojna kombinacija zaviralca ACE, beta zaviralca in valsartana ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Ocena bolnikov s srčnim popuščanjem mora vedno vključevati oceno delovanja ledvic.“

Ob upoštevanju pripomb odbora CHMP in poročevalcev ter zaradi pomanjkanja novih podatkov v zvezi s trojno terapijo, ki vključuje valsartan, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal zamenjavo besedila „trojna kombinacija zaviralca ACE, beta zaviralca in valsartana ni priporočljiva“ pri kroničnem srčnem popuščanju, kot se to zahteva v zadevnih poglavjih povzetka glavnih značilnosti zdravila (poglavji 4.2 in 4.4). Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je sprejel besedilo, ki ga je predlagal odbor CHMP. S tem je bila zadeva rešena.

Povzetki glavnih značilnosti zdravila držav članic se razlikujejo tudi v poglavju 4.2, in sicer v zvezi s priporočljivim odmerkom za bolnike z okvaro ledvic in jeter.

Pri okvari ledvic je 80-miligramski začetni odmerek valsartana brez prilagoditve odmerka pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (kreatininski očistek > 10 ml/min) podprt s podatki o učinkovitosti in varnosti iz študije 27 in farmakokinetičnimi podatki iz študije 12. V študiji 27 je bila raziskana tudi kinetika valsartana pri hipertenzivnih bolnikih z okvaro delovanja ledvic (kreatininski očistek: 16–116 ml/min). CHMP je menil, da je izločanje valsartana v stacionarnem stanju pri bolnikih z okvaro ledvic podobno kot pri zdravih prostovoljcih, zato je sprejel naslednje besedilo: „*Prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih s kreatininskim očistkom > 10 ml/min.*“

Glede okvare jeter je CHMP izpostavil, da se večina valsartana izloči večinoma v obliki nespremenjenega zdravila preko žolča z jetrnim očistkom. Pri valsartanu ne pride do obsežne biotransformacije, zato se 70 % razpoložljivega odmerka izloči. Iz tega razloga je potencial funkcije jeter kot tak, ki bi lahko vplival na kinetiko valsartana, omejen, razen v primerih biliarne obstrukcije ali holestaze jeter (definirane kot koncentracija alkalne fosfataze > 2 -kratnika zgornje meje normalne vrednosti). V študiji 46 so ugotavljali izpostavljenost valsartanu pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro delovanja jeter. Izpostavljenost valsartanu ni povezana s stopnjo jetrne disfunkcije, čeprav je prisotnost bolezni jeter navadno povečala površino pod plazemsko koncentracijsko krivuljo (AUC) za valsartan. Zaradi skromnega obsega opaženega povečanja AUC in širokega terapevtskega indeksa valsartana prilagoditev začetnega odmerka ni potrebna pri bolnikih z blago do zmerno okvaro delovanja jeter (brez holestaze). Na podlagi farmakokinetične študije je bilo ugotovljeno, da pri teh bolnikih odmerek valsartana ne sme presegati 80 mg, pri uporabi pa je potrebna previdnost. Valsartan se ne sme dajati bolnikom s hudo okvaro jeter, cirozo ali biliarno obstrukcijo. CHMP je menil, da je besedilo, ki ga predlaga imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v povzetku glavnih značilnosti zdravila, ustrezno, zato je bilo sprejeto naslednje besedilo: „*Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze odmerek valsartana ne sme presegati 80 mg (glejte poglavje 4.4).*“

4.3 - Kontraindikacije

Do nesporazuma je prišlo glede tega, ali mora biti uporaba zdravila Diovan kontraindicirana pri bolnikih z odpovedjo ledvic. Po proučitvi razpoložljivih podatkov je CHMP menil, da uporabo 80-miligramskega začetnega odmerka valsartana brez prilagoditve odmerka pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (kreatininski očistek > 10 ml/min) podpirajo podatki o učinkovitosti in varnosti iz več študij. Varnost in

toleranca za valsartan pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek < 10 ml/min) nista bili ovrednoteni v nobeni klinični študiji. Vendar pa ni predviden noben zadržek glede varnosti, saj za valsartan ne obstajajo nobeni posebni zadržki glede njegove varnosti v povezavi z odpovedjo ledvic na splošno. CHMP je menil, da se lahko ta kontraindikacija odstrani, saj je primaren način izločanja valsartana po biliarni poti, ledvični očistek pa predstavlja manj kot 30 % očistka plazme. Na podlagi teh podatkov se pričakuje, da bo toleranca v teh dveh skupinah podobna.

CHMP je poleg tega menil, da mora biti zaradi dejstva, da se zdravilo Diovan izloča po biliarni poti, to zdravilo kontraindicirano pri bolnikih s hudimi boleznimi jeter in „se ga ne sme dajati bolnikom s hudo okvaro jeter, cirozo ali biliarno obstrukcijo“. V zvezi s kontraindikacijo pri uporabi zdravila Diovan med nosečnostjo in dojenjem je CHMP ob upoštevanju predlogov strokovnjakov za farmakovigilanco menil, da se mora kontraindikacija odstraniti, v posebno poglavje, ki zadeva nosečnost in dojenje, pa se mora vključiti naslednji predlog: „*Ker ni razpoložljivih informacij glede uporabe valsartana med dojenjem, zdravilo Diovan (valsartan) ni priporočljivo, primernejša pa so druga nadomestna zdravljenja, ki imajo boljše raziskane profile varnosti med dojenjem, zlasti med dojenjem novorojenca in nedonošenega otroka*“.

4.5 - Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge vrste interakcij

CHMP je preučil previdnostne ukrepe pri sočasni uporabi drugih zdravil, ki vsebujejo ali zvišujejo raven kalija, ter sprejel naslednje besedilo: „*Če se uporaba zdravila, ki vpliva na raven kalija, šteje za nujno v kombinaciji z valsartanom, se priporoča spremljanje ravni kalija v plazmi*“.

CHMP je prav tako menil, da so pri bolnikih z okvaro jeter in/ali holestazo potrebni posebni previdnostni ukrepi, saj se večina valsartana izloči v obliki nespremenjenega zdravila preko žolča z jetrnim očistkom. Zaradi širokega terapevtskega indeksa valsartana začetna prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih z blago do zmerno okvaro delovanja jeter (brez holestaze). V skladu z ugotovitvami farmakokinetične študije odmerka valsartana pri teh bolnikih ne sme presegati 80 mg in se ga mora uporabljati previdno.

CHMP se je strinjal glede predlaganega besedila za previdnostne ukrepe pri odmerjanju zdravila Diovan ob upoštevanju, da prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih s kreatininskim očistkom > 10 ml/min ter da pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze odmerka valsartana ne sme presegati 80 mg (glejte poglavje 4.4).

Poglavja 4.5, 5.1 in 5.2 so bila posodobljena z namenom zagotoviti varnost zdravila. V poglavju 5.2 je bil dodan naslednji stavek: „*Zdravilo Diovan ni bilo raziskano pri bolnikih s hudo disfunkcijo jeter*“. Za bolnike s kreatininskim očistkom < 10 ml/min in bolnike, ki so na dializi, ni razpoložljivih podatkov, zato se mora valsartan pri takih bolnikih uporabljati s previdnostjo.

4.8 - Neželeni učinki

Glavna razprava v zvezi s tem poglavjem se je nanašala na prikaz neželenih učinkov v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je pripravil tabelo, ki vsebuje vse zadevne neželene učinke za vse tri indikacije: hipertenzijo, postmiokardni infarkt in kronično srčno popuščanje. CHMP pa je zahteval, da se naredi povzetek vseh indikacij v eni tabeli v skladu s „Smernicami za pripravo povzetka glavnih značilnosti zdravila“. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal, da se dodajo opombe pod črto, specifične za vsako indikacijo, vendar pa je CHMP menil, da predlagano veliko število opomb za zdravnike, ki zdravilo predpisujejo, nima večje vrednosti, tako da so bili neželeni učinki premaknjeni v kategorijo pogostosti, ki ponazarja najvišjo pogostost (glej priloženi povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo).

PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKOV GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO

Ob upoštevanju naslednjega:

- namen napotitvenega postopka je bil uskladitev povzetkov glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodil za uporabo;
- povzetki glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo, ki so jih predlagali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, so bili ovrednoteni na podlagi predložene dokumentacije in znanstvene razprave znotraj Odbora.

je CHMP priporočil spremembo dovoljenj za promet z zdravilom Diovan in z njim povezanih imen (glejte Dodatek I), katerega povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so navedeni v Dodatku III.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 40 mg filmsko obložene tablete
Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 40 mg trde kapsule
Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 80 mg filmsko obložene tablete
Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 80 mg trde kapsule
Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 160 mg filmsko obložene tablete
Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 160 mg trde kapsule
Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 320 mg filmsko obložene tablete
[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg valsartana.
Ena kapsula vsebuje 40 mg valsartana.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg valsartana.
Ena kapsula vsebuje 80 mg valsartana.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 160 mg valsartana.
Ena kapsula vsebuje 160 mg valsartana.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 320 mg valsartana.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.
[Izpolni država članica]

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

[Izpolni država članica]

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nedavni miokardni infarkt

Zdravljenje klinično stabilnih bolnikov s simptomatskim srčnim popuščanjem ali asimptomatsko sistolično disfunkcijo levega prekata po nedavnem miokardnem infarktu (12 ur – 10 dni) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Srčno popuščanje

Zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja v primerih, ko ni mogoče uporabiti zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE), ali kot dodatno zdravljenje poleg zaviralcev ACE, ko ni mogoče uporabiti antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Hipertenzija

Zdravljenje esencialne hipertenzije

Nedavni miokardni infarkt

Zdravljenje klinično stabilnih bolnikov s simptomatskim srčnim popuščanjem ali asimptomatsko sistolično disfunkcijo levega prekata po nedavnem miokardnem infarktu (12 ur – 10 dni) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Srčno popuščanje

Zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja v primerih, ko ni mogoče uporabiti zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE) ali kot dodatno zdravljenje poleg zaviralcev ACE, ko ni mogoče uporabiti antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Hipertenzija

Zdravljenje esencialne hipertenzije

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Nedavni miokardni infarkt

Pri klinično stabilnih bolnikih je mogoče zdravljenje začeti že 12 ur po miokardnem infarktu. Po začetnem odmerku 20 mg dvakrat na dan je treba v naslednjih nekaj tednih odmerke valsartana postopno prilagajati na 40 mg, 80 mg in 160 mg dvakrat na dan. Začetni odmerek vzame bolnik v obliki 40-miligramske deljive tablete.

Največji ciljni odmerek je 160 mg dvakrat na dan. Na splošno je priporočeno, da bolniki dosežejo raven odmerka 80 mg dvakrat na dan v dveh tednih po začetku zdravljenja in da dosežejo največji ciljni odmerek 160 mg dvakrat na dan v treh mesecih glede na to, kako bolnik odmerjanje prenaša. Če pride do simptomatske hipotenzije ali ledvične disfunkcije, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Valsartan lahko uporabljajo bolniki, ki se zdravijo z drugimi zdravili po miokardnem infarktu, npr. s trombolitiki, z acetilsalicilno kislino, z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, s statini in z diuretiki. Kombinacija z zaviralci ACE ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pregled bolnikov po miokardnem infarktu mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije.

Srčno popuščanje

Priporočen začetni odmerek zdravila Diovan je 40 mg dvakrat na dan. Večanje odmerka na 80 mg in 160 mg dvakrat na dan mora potekati najmanj v dvotedenskih intervalih do največjega odmerka, glede na to, kako bolnik odmerjanje prenaša. Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerkov sočasno uporabljenih diuretikov.

Največji odmerek na dan, ki so ga uporabili v kliničnih preskušanjih, je bil 320 mg v razdeljenih odmerkih.

Valsartan je mogoče uporabljati skupaj z drugimi zdravili za srčno popuščanje. Vendar trojna kombinacija zaviralca ACE, antagonista adrenergičnih receptorjev beta in valsartana ni priporočena (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pregled bolnikov s srčnim popuščanjem mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije.

Hipertenzija

Priporočen začetni odmerek zdravila Diovan je 80 mg enkrat na dan. Do znatnega antihipertenzivnega učinka pride v 2 tednih, do največjega učinka pa v 4 tednih. Bolnikom, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen, je mogoče odmerek zvečati na 160 mg in na največ 320 mg.

Zdravilo Diovan je mogoče uporabljati z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Dodajanje diuretika, kot je hidroklorotiazid, pri teh bolnikih še bolj zniža krvni tlak.

Nedavni miokardni infarkt

Pri klinično stabilnih bolnikih je mogoče zdravljenje začeti že 12 ur po miokardnem infarktu. Po začetnem odmerku 20 mg dvakrat na dan je treba v naslednjih nekaj tednih valsartan titrirati na 40 mg, 80 mg in 160 mg dvakrat na dan. Začetni odmerek vzame bolnik v obliki 40-miligramske deljive tablete.

Največji ciljni odmerek je 160 mg dvakrat na dan. Večinoma je priporočeno, da bolniki dosežejo raven odmerka 80 mg dvakrat na dan v dveh tednih po začetku zdravljenja in da dosežejo največji ciljni odmerek, 160 mg dvakrat na dan v treh mesecih glede na to, kako bolnik odmerjanje prenaša. Če pride do simptomatske hipotenzije ali ledvične disfunkcije, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Valsartan lahko uporabljajo bolniki, ki se zdravijo z drugimi zdravili po miokardnem infarktu, npr. s trombolitiki, z acetilsalicilno kislino, z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, s statini in z diuretiki. Kombinacija z zaviralci ACE ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pregled bolnikov po miokardnem infarktu mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije.

Srčno popuščanje

Priporočen začetni odmerek zdravila Diovan je 40 mg dvakrat na dan. Večanje odmerka na 80 mg in 160 mg dvakrat na dan mora potekati v vsaj dvotedenskih intervalih do največjega odmerka, glede na to, kako bolnik odmerjanje prenaša. Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerkov sočasno uporabljenih diuretikov.

Največji odmerek na dan, ki so ga uporabili v kliničnih preskušanjih, je bil 320 mg v razdeljenih odmerkih.

Valsartan je mogoče uporabljati skupaj z drugimi zdravili za srčno popuščanje. Vendar trojna kombinacija zaviralca ACE, antagonist adrenergičnih receptorjev beta in valsartana ni priporočena (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pregled bolnikov s srčnim popuščanjem mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije.

Hipertenzija

Priporočen začetni odmerek zdravila Diovan je 80 mg enkrat na dan. Do znatnega antihipertenzivnega učinka pride v 2 tednih, do največjega učinka pa v 4 tednih. Bolnikom, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen, je mogoče odmerek zvečati na 160 mg in na največ 320 mg.

Zdravilo Diovan je mogoče uporabljati z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Dodajanje diuretika, kot je hidroklorotiazid, pri teh bolnikih še bolj zniža krvni tlak.

Način uporabe

Zdravilo Diovan je mogoče uporabljati neodvisno od obrokov. Zdravilo je treba jemati z vodo.

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih ni treba prilagajati odmerka.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z očistkom kreatinina > 10 ml/min (glejte poglavji 4.4 in 5.2) ni treba prilagajati odmerka.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze odmerek valsartana ne sme presegati 80 mg. Zdravilo Diovan je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter in pri bolnikih s holestazo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Pediatrični bolniki

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Diovan pri otrocih pod 18 let ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
- Huda okvara jeter, biliarna ciroza in holestaza.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hiperkaliemija

Sočasna uporaba kalijevih nadomestkov, diuretikov, ki varčujejo kalij, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povzročijo zvečanje koncentracije kalija (heparin, itd.), ni priporočena. Potrebno je ustrezno spremljanje koncentracije kalija.

Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo

Pri bolnikih s hudim pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo, ki prejemajo velike odmerke diuretikov, lahko v redkih primerih po začetku zdravljenja z zdravilom Diovan pride do simptomatske hipotenzije. Pomanjkanje natrija in hipovolemijo je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Diovan odpraviti, na primer z zmanjšanjem odmerka diuretika.

Stenoza ledvične arterije

Varnosti uporabe zdravila Diovan pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije solitarne ledvice niso ugotavljali.

Kratkotrajna uporaba zdravila Diovan pri dvanajstih bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije in renovaskularno hipertenzijo ni povzročila pomembnih sprememb ledvične hemodinamike, koncentracije

kreatinina v serumu ali dušika sečnine v krvi (*blood urea nitrogen* - BUN). Vendar pa lahko druga zdravila, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem, povečajo vrednosti dušika sečnine v krvi in kreatinina v serumu pri bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije, zato je med zdravljenjem bolnikov z valsartanom priporočeno spremljanje ledvične funkcije.

Presaditev ledvic

Trenutno ni izkušenj o varni uporabi zdravila Diovan pri bolnikih, ki so jim nedavno presadili ledvico.

Primarni hiperaldosteronizem

Bolnikov s primarnim hiperaldosteronizmom se ne sme zdraviti z zdravilom Diovan, saj njihov renin-angiotenzinski sistem ni aktiviran.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kot pri uporabi drugih vazodilatatorjev je potrebna posebna pozornost pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali s hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo (*hypertrophic obstructive cardiomyopathy* - HOCM).

Moteno delovanje ledvic

Pri bolnikih z očistkom kreatinina > 10 ml/min odmerka ni treba prilagajati. Trenutno ni izkušenj za varno uporabo pri bolnikih z očistkom kreatinina < 10 ml/min in pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, zato je treba valsartan pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je treba zdravilo Diovan uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Nedavni miokardni infarkt

Uporaba kombinacije kaptoprila in valsartana ni pokazala dodatnih kliničnih koristi, povečalo pa se je tveganje za neželene učinke v primerjavi z uporabo posameznih zdravil (glejte poglavji 4.2 in 5.1). Zato uporaba kombinacije valsartana z zaviralcem ACE ni priporočena.

Pri uvajanju zdravljenja pri bolnikih po miokardnem infarktu je potrebna previdnost. Pregled bolnikov po miokardnem infarktu mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije (glejte poglavje 4.2).

Uporaba zdravila Diovan pri bolnikih po miokardnem infarktu pogosto povzroči določeno znižanje krvnega tlaka, vendar zaradi vztrajne simptomatske hipotenzije običajno ni potrebno prekiniti zdravljenja, če bolnik uporablja zdravilo v skladu z navodili za odmerjanje (glejte poglavje 4.2).

Srčno popuščanje

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem uporaba trojne kombinacija zaviralca ACE, antagonista adrenergičnih receptorjev beta in zdravila Diovan ni pokazala kliničnih koristi (glejte poglavje 5.1). Kaže, da ta kombinacija povečuje tveganje za neželene učinke, zato ni priporočena.

Pri uvajanju zdravljenja bolnikom s srčnim popuščanjem je potrebna previdnost. Pregled bolnikov s srčnim popuščanjem mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije (glejte poglavje 4.2).

Uporaba zdravila Diovan pri bolnikih s srčnim popuščanjem pogosto povzroči določeno znižanje krvnega tlaka, vendar zaradi vztrajne simptomatske hipotenzije običajno ni potrebno prekiniti zdravljenja, če bolnik uporablja zdravilo v skladu z navodili za odmerjanje (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti renin-angiotenzinskega sistema, (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem), je bilo zdravljenje z zaviralcem angiotenzinske konvertaze povezano z oligurijo in/ali s progresivno azotemijo, v redkih primerih tudi z akutno odpovedjo

ledvic in/ali s smrtjo. Ker je valsartan antagonist angiotenzina II, ni mogoče izključiti, da je uporaba zdravila Diovan lahko sorodna z okvaro delovanja ledvic.

Nedavni miokardni infarkt

Uporaba kombinacije kaptoprila in valsartana ni pokazala dodatnih kliničnih koristi, povečalo pa se je tveganje za neželene učinke v primerjavi z uporabo posameznih zdravil (glejte poglavji 4.2 in 5.1). Zato uporaba kombinacije valsartana z zaviralcem ACE ni priporočena.

Pri uvajanju zdravljenja pri bolnikih po miokardnem infarktu je potrebna previdnost. Pregled bolnikov po miokardnem infarktu mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije (glejte poglavje 4.2).

Uporaba zdravila Diovan pri bolnikih po miokardnem infarktu pogosto povzroči določeno znižanje krvnega tlaka, vendar zaradi vztrajne simptomatske hipotenzije običajno ni potrebno prekiniti zdravljenja, če bolnik uporablja zdravilo v skladu z navodili za odmerjanje (glejte poglavje 4.2).

Srčno popuščanje

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem uporaba trojne kombinacija zaviralca ACE, antagonist adrenergičnih receptorjev beta in zdravila Diovan ni pokazala kliničnih koristi (glejte poglavje 5.1). Kaže, da ta kombinacija povečuje tveganje za neželene učinke, zato ni priporočena.

Pri uvajanju zdravljenja bolnikom s srčnim popuščanjem je potrebna previdnost. Pregled bolnikov s srčnim popuščanjem mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije (glejte poglavje 4.2).

Uporaba zdravila Diovan pri bolnikih s srčnim popuščanjem pogosto povzroči določeno znižanje krvnega tlaka, vendar zaradi vztrajne simptomatske hipotenzije običajno ni potrebno prekiniti zdravljenja, če bolnik uporablja zdravilo v skladu z navodili za odmerjanje (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti renin-angiotenzinskega sistema, (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem), je bilo zdravljenje z zaviralcem angiotenzinske konvertaze povezano z oligurijo in/ali s progresivno azotemijo, v redkih primerih tudi z akutno odpovedjo ledvic in/ali s smrtjo. Ker je valsartan antagonist angiotenzina II, ni mogoče izključiti, da je uporaba zdravila Diovan lahko sorodna z okvaro delovanja ledvic.

Druge bolezni, pri katerih je stimuliran renin-angiotenzinski sistem

Pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti renin-angiotenzinskega sistema, (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem), je bilo zdravljenje z zaviralcem angiotenzinske konvertaze povezano z oligurijo in/ali s progresivno azotemijo, v redkih primerih tudi z akutno odpovedjo ledvic in/ali s smrtjo. Ker je valsartan antagonist angiotenzina II, ni mogoče izključiti, da je uporaba zdravila Diovan lahko sorodna z okvaro delovanja ledvic.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba ni priporočena

Litij

Pri sočasni uporabi z zaviralci ACE so poročali o reverzibilnem zvišanju koncentracije litija v serumu in o toksičnosti. Zaradi pomanjkanja izkušenj o sočasni uporabi valsartana in litija ta kombinacija ni priporočena. Če se izkaže, da je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je priporočeno skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijevi nadomestki, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in druge snovi, ki lahko zvišajo koncentracijo kalija

Če je ocenjeno, da je zdravilo, ki vpliva na koncentracijo kalija, potrebno uporabiti v kombinaciji z valsartanom, je priporočeno spremljanje koncentracije kalija v plazmi.

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, z acetilsalicilno kislino >3 g/dan) in z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili(NSAIDs)

Pri sočasni uporabi antagonistov angiotenzina II z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko pride do zmanjšanja antihipertenzivnega učinka. Poleg tega lahko sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in nesteroidnih protivnetnih zdravil povzroči povečano tveganje za poslabšanje delovanja ledvic in zvišanje koncentracije kalija v serumu. Zato sta na začetku zdravljenja priporočena spremljanje ledvične funkcije in zadosten vnos tekočin.

Drugo

Pri študijah medsebojnega delovanja zdravil z valsartanom niso opazili klinično pomembnih interakcij z valsartanom ali katero koli od naslednjih učinkovin: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipin in glibenklamid.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II iz kontroliranih epidemioloških študij, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj preiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramniji, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte tudi poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje je priporočen ultrazvočni pregled delovanja ledvic in lobanje.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II je treba skrbno opazovati glede hipotenzije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ni podatkov o uporabi valsartana med dojenjem, zato uporaba zdravila Diovan med dojenjem ni priporočena. Boljša izbira so alternativna zdravila z uveljavljenim boljšim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem, še zlasti pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Pri vožnji ali upravljanju s stroji je treba upoštevati, da se lahko občasno pojavi omotičnost ali občutek utrujenosti.

4.8 Neželeni učinki

V kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih s hipertenzijo je bila pogostnost vseh neželenih učinkov primerljiva s tisto pri placebo in v skladu s farmakologijo valsartana. Pogostnost neželenih učinkov ni videti sorodna z velikostjo odmerka ali s trajanjem zdravljenja, pa tudi ne s spolom, starostjo ali raso.

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah, na podlagi izkušenj po začetku trženja zdravila in laboratorijskih izvidov, so po organskih sistemih naštet v spodnji preglednici.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po pogostnosti, najbolj pogosti najprej, in sicer po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), vključno s posamičnimi poročili. Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Za vse neželene učinke, o katerih so poročali na podlagi izkušenj po začetku trženja zdravila in laboratorijskih izvidov, pogostnosti ni mogoče ugotoviti, zato je njihova pogostnost navedena kot "neznana".

▪ Hipertenzija

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
neznana	znižana koncentracija hemoglobina, zmanjšanje hematokrita, nevtropenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
neznana	preobčutljivost, vključno s serumsko boleznijo
Presnovne in prehranske motnje	
neznana	zvišana koncentracija kalija v serumu
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
občasni	vrtočlavlava
Žilne bolezni	
neznana	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni	kašelj
Bolezni prebavil	
Občasni	bolečine v trebuhu
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
neznana	zvišane vrednosti jetrnih testov vključno z zvišano koncentracijo bilirubina v serumu
Bolezni kože in podkožja	
neznana	angioedem, izpuščaj, srbenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Neznana	mialgija
Bolezni sečil	
neznana	odpoved ali okvara ledvic, zvišana koncentracija kreatinina v serumu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
občasni	utrujenost

Varnostni profil iz kontroliranih kliničnih študij pri bolnikih po miokardnem infarktu in/ali srčnim popuščanjem se razlikuje od splošnega profila varnosti pri hipertenzivnih bolnikih. To je morda povezano z osnovno boleznijo bolnikov. Neželeni učinki, ki so se pojavljali pri bolnikih po miokardnem infarktu in/ali srčnim popuščanjem, so navedeni spodaj:

▪ Po miokardnem infarktu in/ali pri srčnem popuščanju

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
neznana	trmbocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
neznana	preobčutljivost vključno s serumsko boleznijo
Presnovne in prehranske motnje	
občasni	hiperkaliemija
neznana	zvišana koncentracija kalija v serumu
Bolezni živčevja	
pogosti	omotičnost, ortostatska omotičnost
občasni	sinkopa, glavobol

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
občasni	vrtoglavica
Srčne bolezni	
občasni	odpoved srca
Žilne bolezni	
pogosti	hipotenzija, ortostatska hipotenzija
neznana	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni	kašelj
Bolezni prebavil	
občasni	navzea, diareja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
neznana	zvišane vrednosti jetrnih testov
Bolezni kože in podkožja	
občasni	angioedem
neznana	izpuščaj, pruritus
Bolezni mišično-skeletnega sistema	
neznana	mialgija
Bolezni sečil	
pogosti	odpoved in okvara ledvic
občasni	akutna ledvična odpoved, zvišana raven kreatinina v serumu
neznana	zvečanje dušik sečnine v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
občasni	astenija, utrujenost

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Preveliko odmerjanje zdravila Diovan lahko povzroči izrazito hipotenzijo, ki lahko vodi v motnje zavesti, cirkulacijski kolaps in/ali šok.

Zdravljenje

Ukrepi zdravljenja so odvisni od časa zaužitja in vrste ter izraženosti simptomov; pri tem je najbolj pomembno stabilizirati stanje krvnega obtoka.

Če pride do hipotenzije, je treba bolnika položiti vznak in ustrezno popraviti volumen krvi.

Ni verjetno, da bi se valsartan lahko izločil s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: C09CA03

Valsartan je peroralno aktiven, močan in specifičen antagonist receptorjev angiotenzina II. Deluje selektivno na receptorje podvrste AT₁, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II. Po zaviranju receptorja AT₁ z valsartanom lahko zvišana koncentracija angiotenzina II v plazmi stimulira nezavrite receptorje podvrste AT₂, ki, kot kaže, izravnavajo učinek receptorjev AT₁. Valsartan nima delnega agonističnega učinka na receptorje AT₁ in ima veliko (približno 20.000-kratno) večjo afiniteto za receptorje AT₁ kot za receptorje AT₂. Ni znano, da bi valsartan vezal ali zaviral druge receptorje hormonov ali ionske kanalčke, ki so pomembni za kardiovaskularno regulacijo.

Valsartan ne zavira angiotenzinske konvertaze ACE (znane tudi kot kininaza II), ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II in razkraja bradikinin. Ker antagonisti angiotenzina II ne delujejo na ACE in ker ne

stopnjujejo delovanja bradikinina ali snovi P, ni verjetno, da bi bili povezani s kašljanjem. V kliničnih preskušanjih, v katerih so valsartan primerjali z zaviralcem ACE, je bila pogostnost suhega kašlja pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, statistično značilno manjša kot pri tistih, ki so prejeli zaviralec ACE (2,6 % v primerjavi s 7,9 %, $p < 0,05$). V kliničnem preskušanju pri bolnikih, ki so imeli v anamnezi suh kašelj v času zdravljenja z zaviralcem ACE, je do kašlja prišlo pri 19,5 % preiskovancev, ki so dobivali valsartan, pri 19,0 % tistih, ki so prejeli tiazidni diuretik, in pri 68,5 % preiskovancev, ki so dobivali zaviralec ACE ($p < 0,05$).

Nedavni miokardni infarkt

VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) je bila randomizirana, kontrolirana, multinacionalna, dvojno slepa študija, v kateri je sodelovalo 14.703 bolnikov z akutnim miokardnim infarktom, ki so imeli znake, simptome ali radiološke dokaze kongestivnega srčnega popuščanja in/ali znake sistolične disfunkcije levega prekata (kar se kaže kot iztisna frakcija ≤ 40 % pri rentgenski ventrikulografiji ali ≤ 35 % pri ehokardiografiji ali kontrastni angiografiji prekata). Po nastopu simptomov miokardnega infarkta so bili bolniki v roku 12 ur do 10 dni randomizirani v skupino z valsartanom, s kaptoprilom ali s kombinacijo obeh. Zdravljenje je trajalo povprečno dve leti. Primarni cilj opazovanja je bil čas do smrti (umrljivost iz vseh vzrokov).

Valsartan je bil pri zmanjševanju umrljivosti iz vseh vzrokov po miokardnem infarktu enako učinkovit kot kaptopril. Umrljivost iz vseh vzrokov je bila podobna v skupini z valsartanom (19,9 %), s kaptoprilom (19,5 %) in v skupini s kombinacijo valsartana in kaptoprila (19,3 %). Kombinacija valsartana s kaptoprilom ni prinesla dodatnih koristi v primerjavi z uporabo le kaptoprila. Med valsartanom in kaptoprilom ni bilo razlik glede umrljivosti iz vseh vzrokov po starosti, spolu, rasi, predhodnem zdravljenju in osnovni bolezni. Valsartan je bil učinkovit tudi pri podaljšanju časa do kardiovaskularne smrti in zmanjševanju kardiovaskularne umrljivosti, hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, ponovitev miokardnega infarkta, zastoja srca z uspešnim oživljanjem in možganske kapi, ki ni smrtna (sekundarni sestavljen cilj opazovanja). Varnostne lastnosti valsartana so se ujemale s kliničnim potekom pri bolnikih, ki so jih zdravili v okviru zdravljenja po miokardnem infarktu. Glede delovanja ledvic so opazili podvojitev koncentracije kreatinina v serumu pri 4,2 % bolnikov, ki so se zdravili z valsartanom, pri 4,8 % bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo valsartana in kaptoprila, in pri 3,4 % bolnikov, ki so se zdravili s kaptoprilom. Do prekinitve zdravljenja zaradi različnih vrst ledvične disfunkcije je prišlo pri 1,1 % bolnikov, ki so se zdravili z valsartanom, pri 1,3 % bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo valsartana in kaptoprila, in pri 0,8 % bolnikov, ki so se zdravili s kaptoprilom. Pregled bolnikov po miokardnem infarktu mora vključevati oceno ledvične funkcije.

Pri uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta skupaj s kombinacijo valsartana in kaptoprila, skupaj samo z valsartanom ali skupaj samo s kaptoprilom ni bilo razlik v umrljivosti iz vseh vzrokov ter v kardiovaskularni umrljivosti in obolevnosti. Ne glede na vrsto zdravljenja je bila umrljivost manjša v skupini bolnikov, ki so se zdravili z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta, kar kaže, da so se znane koristi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta v tej skupini bolnikov v tej študiji ohranile.

Srčno popuščanje

Val-HeFT je bilo randomizirano, kontrolirano, multinacionalno klinično preskušanje valsartana v primerjavi s placebom glede obolevnosti in umrljivosti pri 5.010 bolnikih s srčnim popuščanjem razreda NYHA II (62 %), III (36 %) in IV (2 %), ki so prejeli običajno zdravljenje in so imeli iztisni delež levega prekata < 40 % in notranji diastolični premer levega prekata (*left ventricular internal diastolic diameter* - LVIDD) $> 2,9$ cm/m². Osnovno zdravljenje je vključevalo zaviralce ACE (93 %), diuretike (86 %), digoksin (67 %) in antagoniste adrenergičnih receptorjev beta (36 %). Bolnike so v povprečju spremljali skoraj dve leti. Povprečni odmerek zdravila Diovan na dan v študiji Val-HeFT je bil 254 mg. Študija je imela dva primarna cilja opazovanja: umrljivost iz vseh vzrokov (čas do smrti) in cilj opazovanja, sestavljen iz umrljivosti in obolevnosti zaradi srčnega popuščanja (čas do prvega bolezenskega dogodka), ki je bil opredeljen kot smrt, nenadna smrt z oživljanjem, hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja ali dajanje intravenskih inotropnih zdravil ali vazodilatatorjev štiri ure ali več brez hospitalizacije.

Umrljivost iz vseh vzrokov je bila podobna ($p = \text{NS}$) v skupini z valsartanom (19,7 %) in s placebom (19,4 %). Primarna korist je bilo 27,5 % (95 % IZ: 17 do 37 %) manjše tveganje glede časa do prve hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja (13,9 % v primerjavi z 18,5 %). Opazili so rezultate v korist placebo (sestavljena umrljivost in obolevnost je bila 21,9 % pri placebo v primerjavi s 25,4 % v skupini z valsartanom) Pri bolnikih, ki so prejeli trojno kombinacijo zaviralca ACE, antagonista adrenergičnih

receptorjev beta in valsartana, so opazali rezultate v korist placeba (umrljivost in obolevnost skupaj 21,9 % v skupini s placebom v primerjavi s 25,4 % v skupini z valsartanom).

Koristi v zvezi z obolevnostjo so bile največje v podskupini bolnikov, ki niso prejeli zaviralca ACE (n = 366). V tej podskupini je bila umrljivost iz vseh vzrokov z valsartanom statistično značilno manjša za 33 % v primerjavi s placebom (95 % IZ: -6 % do 58 %) (17,3 % pri valsartanu v primerjavi s 27,1 % pri placebu), tveganje glede sestavljene umrljivosti in obolevnosti pa je bilo statistično značilno manjše za 44 % (24,9 % pri valsartanu v primerjavi z 42,5 % pri placebu).

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralec ACE brez antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, je bila umrljivost iz vseh vzrokov podobna (p = NS) v skupini z valsartanom (21,8 %) in s placebom (22,5 %). Tveganje glede sestavljene umrljivosti in obolevnosti je bilo z valsartanom značilno manjše za 18,3 % (95 % IZ: 8% do 28%) v primerjavi s placebom (31,0% v primerjavi z 36,3%).

V celotni populaciji študije Val-HeFT se je pri bolnikih, zdravljenih z valsartanom, pokazalo značilno izboljšanje po razvrstitvi NYHA in v znakih ter simptomih srčnega popuščanja, vključno z dispnejo, utrujenostjo, edemom in s piskanjem pri dihanju v primerjavi s placebom. Bolniki z valsartanom so imeli ob zaključku študije boljšo kakovost življenja v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, kot je pokazala sprememba rezultata Minnesotske lestvice kakovosti življenja za bolnike s srčnim popuščanjem od izhodišča do konca študije (Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life). Iztisni delež se je ob zaključku študije pri bolnikih, zdravljenih z valsartanom, zvečal, LVIDD pa zmanjšal glede na izhodišče, oba statistično značilno v primerjavi s placebom.

Hipertenzija

Pri bolnikih s hipertenzijo zdravilo Diovan zniža krvni tlak, ne da bi vplivalo na srčno frekvenco.

Pri večini bolnikov pride do antihipertenzivnega učinka v 2 urah po vnosu posamičnega peroralnega odmerka, do največjega znižanja krvnega tlaka pa pride v 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja 24 ur po odmerjanju. Po večkratnem odmerjanju pride do znatnega znižanja krvnega tlaka v 2 tednih, v 4 tednih pa do največjega učinka, ki se med dolgotrajnim zdravljenjem ohranja. V kombinaciji s hidroklorotiazidom je mogoče doseči pomembno dodatno znižanje krvnega tlaka.

Po nenadni prekinitvi jemanja zdravila Diovan ni prišlo do povratne hipertenzije ali drugih neželenih kliničnih dogodkov.

Pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z mikroalbuminurijo se je pokazalo, da valsartan zmanjša izločanje albumina v urin. V študiji MARVAL (Zmanjšanje mikroalbuminurije z valsartanom - *Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) so ocenili zmanjšanje izločanja albumina z urinom (*urinary albumin excretion* - UAE) z valsartanom (v odmerku 80-160 mg/enkrat na dan) v primerjavi z amlodipinom (v odmerku 5-10 mg/enkrat na dan), pri 332 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (povprečna starost: 58 let; 265 moških) z mikroalbuminurijo (v skupini z valsartanom: 58 µg/min; v skupini z amlodipinom: 55,4 µg/min), z normalnim ali zvišanim krvnim tlakom in z ohranjenim delovanjem ledvic (koncentracija kreatinina v krvi < 120 µmol/l). Po 24 tednih se je izločanje albumina z urinom zmanjšalo (p < 0,001) za 42 % (-24,2 µg/min; 95 % IZ: -40,4 do -19,1) z valsartanom in približno za 3 % (-1,7 µg/min; 95 % IZ: -5,6 do 14,9) z amlodipinom kljub podobnemu obsegu zmanjšanja krvnega tlaka pri obeh skupinah.

V študiji zmanjševanja proteinurije z zdravilom Diovan (*Diovan Reduction of Proteinuria* - DROP) so naprej preučevali učinkovitost valsartana pri zmanjšanju izločanja albumina z urinom pri 391 hipertenzivnih bolnikih (s krvnim tlakom 150/88 mmHg), s sladkorno boleznijo tipa 2, z albuminurijo (v povprečju 102 µg/min; v obsegu 20-700 µg/min) in z ohranjenim delovanjem ledvic (s povprečno koncentracijo kreatinina v serumu 80 µmol/l). Bolniki so bili randomizirani v eno od 3 skupin z odmerki valsartana 160, 320 ali 640 mg enkrat na dan, ki so jih prejeli 30 tednov. Namen študije je bil določiti optimalni odmerek valsartana za zmanjšanje izločanja albumina z urinom pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Po 30 tednih je bila z valsartanom 160 mg sprememba izločanja albumina z urinom v odstotkih značilno manjša za 36 % od izhodiščne vrednosti (95 % IZ: 22 do 47 %), z valsartanom 320 mg pa za 44 % (95 % IZ: 31 do 54 %). Zaključili so, da je 160-320 mg valsartana doseže klinično pomembno zmanjšanje izločanja albumina z urinom pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Nedavni miokardni infarkt

VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) je bila randomizirana, kontrolirana, multinacionalna, dvojno slepa študija, v kateri je sodelovalo 14.703 bolnikov z akutnim miokardnim infarktom, ki so imeli znake, simptome ali radiološke dokaze kongestivnega srčnega popuščanja in/ali znake sistolične disfunkcije levega prekata (kar se kaže kot iztisna frakcija ≤ 40 % pri rentgenski ventrikulografiji

ali ≤ 35 % pri ehokardiografiji ali kontrastni angiografiji prekata). Po nastopu simptomov miokardnega infarkta so bili bolniki v roku 12 ur do 10 dni randomizirani v skupino z valsartanom, s kaptoprilom ali s kombinacijo obeh. Zdravljenje je trajalo povprečno dve leti. Primarni cilj opazovanja je bil čas do smrti (umrljivost iz vseh vzrokov).

Valsartan je bil pri zmanjševanju umrljivosti iz vseh vzrokov po miokardnem infarktu enako učinkovit kot kaptopril. Umrljivost iz vseh vzrokov je bila podobna v skupini z valsartanom (19,9 %), s kaptoprilom (19,5 %) in v skupini s kombinacijo valsartana in kaptoprila (19,3 %). Kombinacija valsartana s kaptoprilom ni prinesla dodatnih koristi v primerjavi z uporabo samo kaptoprila. Med valsartanom in kaptoprilom ni bilo razlik glede umrljivosti iz vseh vzrokov po starosti, spolu, rasi, predhodnem zdravljenju in osnovni bolezni. Valsartan je bil učinkovit tudi pri podaljšanju časa do kardiovaskularne smrti in zmanjševanju kardiovaskularne umrljivosti, hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, ponovitev miokardnega infarkta, zastoja srca z uspešnim oživljanjem in možganske kapi, ki ni smrtna (sekundarni sestavljen cilj opazovanja). Varnostne lastnosti valsartana so se ujemale s kliničnim potekom pri bolnikih, ki so jih zdravili v okviru zdravljenja po miokardnem infarktu. Glede delovanja ledvic so opazili podvojitev koncentracije kreatinina v serumu pri 4,2 % bolnikov, ki so se zdravili z valsartanom, pri 4,8 % bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo valsartana in kaptoprila, in pri 3,4 % bolnikov, ki so se zdravili s kaptoprilom. Do prekinitve zdravljenja zaradi različnih vrst ledvične disfunkcije je prišlo pri 1,1 % bolnikov, ki so se zdravili z valsartanom, pri 1,3 % bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo valsartana in kaptoprila, in pri 0,8 % bolnikov, ki so se zdravili s kaptoprilom. Pregled bolnikov po miokardnem infarktu mora vključevati oceno ledvične funkcije.

Pri sočasni uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta v kombinaciji z valsartanom in kaptoprilom, skupaj samo z valsartanom ali skupaj samo s kaptoprilom ni bilo razlik v umrljivosti iz vseh vzrokov ter v kardiovaskularni umrljivosti in obolevnosti. Ne glede na vrsto zdravljenja je bila umrljivost manjša v skupini bolnikov, ki so se zdravili z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta, kar kaže, da so se znane koristi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta v tej skupini bolnikov v tej študiji ohranile.

Srčno popuščanje

Val-HeFT je bila randomizirana, kontrolirana, multinacionalna klinična študija valsartana v primerjavi s placebom glede obolevnosti in umrljivosti pri 5.010 bolnikih s srčnim popuščanjem razreda NYHA II (62 %), III (36 %) in IV (2 %), ki so prejeli običajno terapijo in so imeli iztisni delež levega prekata < 40 % in notranji diastolični premer levega prekata (left ventricular internal diastolic diameter - LVIDD) $> 2,9$ cm/m². Osnovno zdravljenje je vključevalo zaviralce ACE (93 %), diuretike (86 %), digoksin (67 %) in antagoniste adrenergičnih receptorjev beta (36 %). Bolnike so v povprečju spremljali skoraj dve leti.

Povprečni odmerek zdravila Diovan na dan v študiji Val-HeFT je bil 254 mg. Študija je imela dva primarna cilja opazovanja: umrljivost iz vseh vzrokov (čas do smrti) in cilj opazovanja, sestavljen iz umrljivosti in obolevnosti zaradi srčnega popuščanja (čas do prvega bolezenskega dogodka), ki je bil opredeljen kot smrt, nenadna smrt z oživljanjem, hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja ali dajanje intravenskih inotropnih zdravil ali vazodilatorjev štiri ure ali več brez hospitalizacije.

Umrljivost iz vseh vzrokov je bila podobna ($p = \text{NS}$) v skupini z valsartanom (19,7 %) in s placebom (19,4 %). Primarna korist je bilo 27,5 % (95 % IZ: 17 do 37 %) manjše tveganje glede časa do prve hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja (13,9 % v primerjavi z 18,5 %). Opazili so rezultate v korist placebo (sestavljena umrljivost in obolevnost je bila 21,9 % pri placebo v primerjavi s 25,4 % v skupini z valsartanom). Pri bolnikih, ki so prejeli trojno kombinacijo zaviralca ACE, antagonista adrenergičnih receptorjev beta in valsartana, so opažali rezultate v korist placeba (umrljivost in obolevnost skupaj 21,9 % v skupini s placebom v primerjavi s 25,4 % v skupini z valsartanom).

Koristi v zvezi z obolevnostjo so bile največje v podskupini bolnikov, ki niso prejeli zaviralca ACE ($n = 366$). V tej podskupini je bila umrljivost iz vseh vzrokov z valsartanom statistično značilno manjša za 33 % v primerjavi s placebom (95 % IZ: -6 % do 58 %) (17,3 % pri valsartanu v primerjavi s 27,1 % pri placebo), tveganje glede sestavljene umrljivosti in obolevnosti pa je bilo statistično značilno manjše za 44 % (24,9 % pri valsartanu v primerjavi z 42,5 % pri placebo).

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralec ACE brez antagonista adrenergičnih receptorjev beta, je bila umrljivost iz vseh vzrokov podobna ($p = \text{NS}$) v skupini z valsartanom (21,8 %) in s placebom (22,5 %). Tveganje glede sestavljene umrljivosti in obolevnosti je bilo z valsartanom značilno manjše za 18,3 % (95 % IZ: 8 % do 28 %) v primerjavi s placebom (31,0 % v primerjavi z 36,3 %).

V celotni populaciji študije Val-HeFT se je pri bolnikih, zdravljenih z valsartanom, pokazalo značilno izboljšanje po razvrstitvi NYHA in v znakih ter simptomih srčnega popuščanja, vključno z dispnejo, utrujenostjo, edemom in s piskanjem pri dihanju v primerjavi s placebom. Bolniki z valsartanom so imeli ob zaključku študije boljšo kakovost življenja v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, kot je pokazala sprememba rezultata Minnesotske lestvice kakovosti življenja za bolnike s srčnim popuščanjem od izhodišča do konca študije (Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life). Iztisni delež se je ob zaključku študije pri bolnikih, zdravljenih z valsartanom, zvečal, LVIDD pa zmanjšal glede na izhodišče, oba statistično značilno v primerjavi s placebom.

Hipertenzija

Pri bolnikih s hipertenzijo zdravilo Diovan zniža krvni tlak, ne da bi vplivalo na srčno frekvenco.

Pri večini bolnikov pride do antihipertenzivnega učinka v 2 urah po vnosu posamičnega peroralnega odmerka, do največjega znižanja krvnega tlaka pa pride v 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja 24 ur po odmerjanju. Po večkratnem odmerjanju pride do znatnega znižanja krvnega tlaka v 2 tednih, v 4 tednih pa do največjega učinka, ki se med dolgotrajnim zdravljenjem ohranja. V kombinaciji s hidroklorotiazidom je mogoče doseči pomembno dodatno znižanje krvnega tlaka.

Po nenadni prekinitvi jemanja zdravila Diovan ni prišlo do povratne hipertenzije ali drugih neželenih kliničnih dogodkov.

Pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z mikroalbuminurijo se je pokazalo, da valsartan zmanjša izločanje albumina v urin. V študiji MARVAL (Zmanjšanje mikroalbuminurije z valsartanom - Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) so ocenili zmanjšanje izločanja albumina z urinom (urinary albumin excretion - UAE) z valsartanom (v odmerku 80-160 mg/enkrat na dan) v primerjavi z amlodipinom (v odmerku 5-10 mg/enkrat na dan), pri 332 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (povprečna starost: 58 let; 265 moških) z mikroalbuminurijo (v skupini z valsartanom: 58 µg/min; v skupini z amlodipinom: 55,4 µg/min), z normalnim ali zvišanim krvnim tlakom in z ohranjenim delovanjem ledvic (koncentracija kreatinina v krvi < 120 µmol/l). Po 24 tednih se je izločanje albumina z urinom zmanjšalo ($p < 0,001$) za 42 % (-24,2 µg/min; 95 % IZ: -40,4 do -19,1) z valsartanom in približno za 3 % (-1,7 µg/min; 95 % IZ: -5,6 do 14,9) z amlodipinom kljub podobnemu obsegu zmanjšanja krvnega tlaka pri obeh skupinah.

V študiji zmanjševanja proteinurije z zdravilom Diovan (Diovan Reduction of Proteinuria - DROP) so naprej preučevali učinkovitost valsartana pri zmanjšanju izločanja albumina z urinom pri 391 hipertenzivnih bolnikih (s krvnim tlakom 150/88 mmHg), s sladkorno boleznijo tipa 2, z albuminurijo (v povprečju 102 µg/min; v obsegu 20-700 µg/min) in z ohranjenim delovanjem ledvic (s povprečno koncentracijo kreatinina v serumu 80 µmol/l). Bolniki so bili randomizirani v eno od 3 skupin z odmerki valsartana 160, 320 ali 640 mg enkrat na dan, ki so jih prejeli 30 tednov. Namen študije je bil določiti optimalni odmerek valsartana za zmanjšanje izločanja albumina z urinom pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Po 30 tednih je bila z valsartanom 160 mg sprememba izločanja albumina z urinom v odstotkih značilno manjša za 36 % od izhodiščne vrednosti (95 % IZ: 22 do 47 %), z valsartanom 320 mg pa za 44 % (95 % IZ: 31 do 54 %). Zaključili so, da je 160-320 mg valsartana doseže klinično pomembno zmanjšanje izločanja albumina z urinom pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Po peroralni uporabi samo valsartana doseže ta najvišjo koncentracijo v plazmi v 2–4 urah. Povprečna absolutna biološka uporabnost je 23 %. Hrana zmanjša izpostavljenost valsartanu (merjeno z AUC) za okrog 40 % in njegovo najvišjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) za okrog 50 %, vendar pa je od približno 8. ure po odmerjanju koncentracija valsartana v plazmi približno enaka pri skupini preiskovancev, ki so jedli, in pri tistih, ki so vzeli zdravilo na tešče. Tega zmanjšanja AUC pa ne spremlja klinično pomembno zmanjšanje terapevtskega učinka, zato je valsartan mogoče dajati bodisi s hrano ali brez nje.

Porazdelitev:

Volumen porazdelitve valsartana v stanju dinamičnega ravnovesja je po intravenskem vnosu okrog 17 litrov, kar kaže, da se valsartan v tkiva ne porazdeli v veliki meri. Valsartan je močno vezan na beljakovine v serumu (94-97 %), predvsem na albumin v serumu.

Biotransformacija:

Valsartan se biološko ne transformira v veliki meri, saj je le približno 20 % odmerka mogoče prestreči v obliki metabolitov. V plazmi so ugotovili majhno koncentracijo hidroksimetabolita (manj kot 10 % AUC valsartana). Metabolit je farmakološko neaktiven.

Izločanje:

Valsartan kaže multieksponentno kinetiko upadanja ($t_{1/2\alpha} < 1$ ura in $t_{1/2\beta}$ približno 9 ur). Valsartan se izloča predvsem z blatom (približno 83 % odmerka) in preko ledvic z urinom (približno 13 % odmerka), večinoma v obliki nespremenjenega zdravila. Po intravenski uporabi je plazemski očistek valsartana približno 2 l/uro, njegov ledvični očistek pa 0,62 l/uro (približno 30 % celotnega očistka). Razpolovni čas valsartana je približno 6 ur.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem:

Povprečni čas do najvišje koncentracije in razpolovni čas izločanja valsartana pri bolnikih s srčnim popuščanjem sta podobna kot pri zdravih prostovoljcih. Vrednosti AUC in $C_{\max}$ valsartana se povečujejo linearno in so v mejah kliničnega odmerjanja (40 do 160 mg dvakrat na dan) skoraj sorazmerne večanju odmerka. Povprečni akumulacijski faktor je okrog 1,7. Navidezni očistek valsartana po peroralni aplikaciji je približno 4,5 l/h. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem starost ne vpliva na navidezni očistek.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem:

Povprečni čas do najvišje koncentracije in razpolovni čas izločanja valsartana pri bolnikih s srčnim popuščanjem sta podobna kot pri zdravih prostovoljcih. Vrednosti AUC in $C_{\max}$ valsartana se povečujejo linearno in so v mejah kliničnega odmerjanja (40 do 160 mg dvakrat na dan) skoraj sorazmerne večanju odmerka. Povprečni akumulacijski faktor je okrog 1,7. Navidezni očistek valsartana po peroralni aplikaciji je približno 4,5 l/h. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem starost ne vpliva na navidezni očistek.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri nekaterih starejših bolnikih so opazili nekoliko večjo sistemsko izpostavljenost valsartanu v primerjavi z mladimi osebami; vendar se ni pokazalo, da bi imelo to kakšen kliničen pomen.

Okvarjeno delovanje ledvic

V skladu s pričakovanji za spojino, katere ledvični očistek predstavlja samo 30 % celotnega očistka plazme, niso našli nikakršne korelacije med delovanjem ledvic in sistemsko izpostavljenostjo valsartanu. Zato pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagajati (očistek kreatinina > 10 ml/min). Trenutno ni izkušenj o varni uporabi pri bolnikih z očistkom kreatinina < 10 ml/min in pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, zato je treba pri teh bolnikih valsartan uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Ker pa je valsartan v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi, ni verjetno, da bi se izločal med dializo.

Jetrna okvara

Okrog 70 % absorbiranega odmerka se izloči z žolčem, večinoma v obliki nespremenjene spojine. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro so v primerjavi z zdravimi osebami opazili podvojitev izpostavljenosti (AUC). Vendar pa korelacije med koncentracijami valsartana v plazmi v primerjavi s stopnjo jetrne disfunkcije niso opazili. Študij z zdravilom Diovan pri bolnikih z hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.4) niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in karcinogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri podganah so odmerki, toksični za mater, (600 mg/kg/dan) v zadnjih dneh brejosti in med dojenjem povzročili zmanjšano preživetje, nižjo telesno maso, upočasnitev razvoja (nepirasel uhelj in odprt ušesni kanal) (glejte poglavje 4.6) pri potomstvu. Ti odmerki pri podganah (600 mg/kg/dan) so približno 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m^2 (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

V nekliničnih študijah varnosti so visoki odmerki valsartana (200 do 600 mg/kg telesne mase) pri podganah povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita) in znake spremenjene ledvične hemodinamike (nekoliko zvišana sečnina v plazmi in hiperplazija ledvičnih tubulov ter bazofilija pri samcih). Ti odmerki pri podganah (200 do 600 mg/kg/dan) so približno 6-krat in 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m^2 (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

Pri marmozetkah so bile pri podobnih odmerkih spremembe podobne, vendar bolj resne, še zlasti v ledvicah, kjer so se pojavile spremembe, podobne nefropatiji, ki so vključevale zvišanje ravni sečnine in kreatinina. Pri obeh vrstah so opazili tudi hipertrofijo ledvičnih jukstaglomerularnih celic. Vse spremembe so pripisali farmakološkemu učinku valsartana, ki povzroča podaljšano hipotenzijo, še zlasti pri marmozetkah. Kaže, da terapevtski odmerki valsartana pri ljudeh ne vplivajo na hipertrofijo ledvičnih jukstaglomerularnih celic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

[Izpolni država članica]

6.2 Inkompatibilnosti

[Izpolni država članica]

6.3 Rok uporabnosti

[Izpolni država članica]

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

[Izpolni država članica]

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

[Izpolni država članica]

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[Izpolni država članica]

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 40 mg filmsko obložene tablete

Valsartan

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 40 mg trde kapsule

Valsartan

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 80 mg filmsko obložene tablete

Valsartan

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 80 mg trde kapsule

Valsartan

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 160 mg filmsko obložene tablete

Valsartan

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 160 mg trde kapsule

Valsartan

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 320 mg filmsko obložene tablete

Valsartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg valsartana.

Ena kapsula vsebuje 40 mg valsartana.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg valsartana.

Ena kapsula vsebuje 80 mg valsartana.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 160 mg valsartana.

Ena kapsula vsebuje 160 mg valsartana.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 320 mg valsartana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

[Izpolni država članica]

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

[Izpolni država članica]

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

[Izpolni država članica]

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

[Izpolni država članica]

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

[Izpolni država članica]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 40 mg filmsko obložene tablete

Valsartan

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 40 mg trde kapsule

Valsartan

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 80 mg filmsko obložene tablete

Valsartan

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 80 mg trde kapsule

Valsartan

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 160 mg filmsko obložene tablete

Valsartan

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 160 mg trde kapsule

Valsartan

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 320 mg filmsko obložene tablete

Valsartan

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

[Izpolni država članica]

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 40 mg filmsko obložene tablete

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 40 mg trde kapsule

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 80 mg filmsko obložene tablete

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 80 mg trde kapsule

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 160 mg filmsko obložene tablete

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 160 mg trde kapsule

Diovan in sorodna imena (glejte Dodatek I) 320 mg filmsko obložene tablete

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

valsartan

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Diovan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Diovan
3. Kako jemati zdravilo Diovan
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Diovan
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO DIOVAN IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Diovan sodi v skupino zdravil, znano pod imenom antagonisti receptorjev angiotenzina II, ki pomagajo uravnavati visok krvni tlak. Angiotenzin II je snov v telesu, ki povzroči, da se krvne žile stisnejo, kar povzroči zvišanje krvnega tlaka. Zdravilo Diovan deluje tako, da zavira delovanje angiotenzina II. Zato se krvne žile sprostijo in krvni tlak se zniža.

Diovan 40 mg filmsko obložene tablete je mogoče uporabljati pri zdravljenju dveh bolezni:

- **Za zdravljenje ljudi po nedavnem srčnem infarktu** (miokardni infarkt). "Nedavni" to pomeni pred 12 urami do 10 dnevi.
- **Za zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja.** Zdravilo Diovan uporabimo takrat, kadar ne moremo uporabiti zdravil iz skupine, ki se imenujejo zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) (zdravila pri zdravljenju srčnega popuščanja), lahko pa ga uporabimo poleg zaviralcev ACE, kadar ne moremo uporabiti antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (druga vrsta zdravil pri zdravljenju srčnega popuščanja).
Simptomi srčnega popuščanja vključujejo zadihanost ter otekanje stopal in nog zaradi zastajanja tekočine. Do tega pride takrat, ko srčna črpalka ne more črpati dovolj krvi, da bi s krvjo oskrbela celotno telo.

Diovan 40 mg trde kapsule je mogoče uporabljati pri zdravljenju dveh bolezni:

- **Za zdravljenje ljudi po nedavnem srčnem infarktu** (miokardni infarkt). "Nedavni" pri tem pomeni pred 12 urami do 10 dnevi.
- **Za zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja.** Zdravilo Diovan uporabimo takrat, kadar ne moremo uporabiti zdravila iz skupine, ki se imenuje zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) (zdravila pri zdravljenju srčnega popuščanja), lahko pa ga uporabimo poleg zaviralca ACE, kadar ne

moremo uporabiti antagonist adrenergičnih receptorjev beta (druga vrsta zdravil pri zdravljenju srčnega popuščanja).

Simptomi srčnega popuščanja vključujejo zadihanost ter otekanje stopal in nog zaradi zastajanja tekočine. Do tega pride takrat, ko srčna črpalka ne more črpati dovolj krvi, da bi s krvjo oskrbela celotno telo.

Diovan 80 mg filmsko obložene tablete **je mogoče uporabljati pri zdravljenju treh bolezni:**

- **Za zdravljenje visokega krvnega tlaka.** Visok krvni tlak povečuje obremenitev srca in arterij. Če ga ne zdravimo, lahko poškoduje krvne žile v možganih, srcu in ledvicah, kar lahko povzroči infarkt, srčno popuščanje ali odpoved ledvic. Visok krvni tlak povečuje tveganje za srčni napad. Z znižanjem krvnega tlaka se običajno zmanjša tveganje za razvoj teh bolezni.
- **Za zdravljenje ljudi po nedavnem srčnem infarktu** (miokardni infarkt). "Nedavni" to pomeni pred 12 urami do 10 dnevi.
- **Za zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja.** Zdravilo Diovan uporabimo takrat, kadar ne moremo uporabiti zdravil iz skupine, ki se imenujejo zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) (zdravila pri zdravljenju srčnega popuščanja), lahko pa ga uporabimo poleg zaviralca ACE, kadar ne moremo uporabiti antagonist adrenergičnih receptorjev beta (druga vrsta zdravil pri zdravljenju srčnega popuščanja).

Simptomi srčnega popuščanja vključujejo zadihanost ter otekanje stopal in nog zaradi zastajanja tekočine. Do tega pride takrat, ko srčna črpalka ne more črpati dovolj krvi, da bi s krvjo oskrbela celotno telo.

Diovan 80 mg trde kapsule **je mogoče uporabljati pri zdravljenju treh bolezni:**

- **Za zdravljenje visokega krvnega tlaka.** Visok krvni tlak povečuje obremenitev srca in arterij. Če ga ne zdravimo, lahko poškoduje krvne žile v možganih, srcu in ledvicah, kar lahko povzroči infarkt, srčno popuščanje ali odpoved ledvic. Visok krvni tlak povečuje tveganje za srčni napad. Z znižanjem krvnega tlaka se običajno zmanjša tveganje za razvoj teh bolezni.
- **Za zdravljenje ljudi po nedavnem srčnem infarktu** (miokardni infarkt). "Nedavni" pri tem pomeni pred 12 urami do 10 dnevi.
- **Za zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja.** Zdravilo Diovan uporabimo takrat, kadar ne moremo uporabiti zdravila iz skupine, ki se imenuje zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) (zdravila pri zdravljenju srčnega popuščanja), lahko pa ga uporabimo poleg zaviralca ACE, kadar ne moremo uporabiti antagonist adrenergičnih receptorjev beta (druga vrsta zdravil pri zdravljenju srčnega popuščanja).

Simptomi srčnega popuščanja vključujejo zadihanost ter otekanje stopal in nog zaradi zastajanja tekočine. Do tega pride takrat, ko srčna črpalka ne more črpati dovolj krvi, da bi s krvjo oskrbela celotno telo.

Diovan 160 mg filmsko obložene tablete **je mogoče uporabljati pri zdravljenju treh bolezni:**

- **Za zdravljenje visokega krvnega tlaka.** Visok krvni tlak povečuje obremenitev srca in arterij. Če ga ne zdravimo, lahko poškoduje krvne žile v možganih, srcu in ledvicah, kar lahko povzroči infarkt, srčno popuščanje ali odpoved ledvic. Visok krvni tlak povečuje tveganje za srčni napad. Z znižanjem krvnega tlaka se običajno zmanjša tveganje za razvoj teh bolezni.
- **Za zdravljenje ljudi po nedavnem srčnem infarktu** (miokardni infarkt). "Nedavni" pri tem pomeni pred 12 urami do 10 dnevi.
- **Za zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja.** Zdravilo Diovan uporabimo takrat, kadar ne moremo uporabiti zdravila iz skupine, ki se imenuje zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) (zdravila pri zdravljenju srčnega popuščanja), lahko pa ga uporabimo poleg zaviralca ACE, kadar ne moremo uporabiti antagonist adrenergičnih receptorjev beta (druga vrsta zdravil pri zdravljenju srčnega popuščanja).

Simptomi srčnega popuščanja vključujejo zadihanost ter otekanje stopal in nog zaradi zastajanja tekočine. Do tega pride takrat, ko srčna črpalka ne more črpati dovolj krvi, da bi s krvjo oskrbela celotno telo.

Diovan 160 mg trde kapsule **je mogoče uporabljati pri zdravljenju treh bolezni:**

- **Za zdravljenje visokega krvnega tlaka.** Visok krvni tlak povečuje obremenitev srca in arterij. Če ga ne zdravimo, lahko poškoduje krvne žile v možganih, srcu in ledvicah, kar lahko povzroči infarkt, srčno popuščanje ali odpoved ledvic. Visok krvni tlak povečuje tveganje za srčni napad. Z znižanjem krvnega tlaka se običajno zmanjša tveganje za razvoj teh bolezni.
- **Za zdravljenje ljudi po nedavnem srčnem infarktu** (miokardni infarkt). "Nedavni" pri tem pomeni pred 12 urami do 10 dnevi.
- **Za zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja.** Zdravilo Diovan uporabimo takrat, kadar ne moremo uporabiti zdravila iz skupine, ki se imenuje zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) (zdravila pri zdravljenju srčnega popuščanja), lahko pa ga uporabimo poleg zaviralca ACE, kadar ne moremo uporabiti antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (druga vrsta zdravil pri zdravljenju srčnega popuščanja).
Simptomi srčnega popuščanja vključujejo zadihanost ter otekanje stopal in nog zaradi zastajanja tekočine. Do tega pride takrat, ko srčna črpalka ne more črpati dovolj krvi, da bi s krvjo oskrbela celotno telo.

Diovan 320 mg filmsko obložene tablete **je mogoče uporabljati:**

- **Za zdravljenje visokega krvnega tlaka.** Visok krvni tlak povečuje obremenitev srca in arterij. Če ga ne zdravimo, lahko poškoduje krvne žile v možganih, srcu in ledvicah, kar lahko povzroči infarkt, srčno popuščanje ali odpoved ledvic. Visok krvni tlak povečuje tveganje za srčni napad. Z znižanjem krvnega tlaka se običajno zmanjša tveganje za razvoj teh bolezni.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO DIOVAN

Ne jemljite zdravila Diovan:

- če ste alergični (preobčutljivi) na valsartan ali katerokoli sestavino zdravila Diovan,
- če imate **hudo bolezen jeter**,
- če ste noseči **več kot 3 mesece** (tudi v zgodnji nosečnosti raje ne jemljite zdravila Diovan) – glejte poglavje nosečnost.

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas, ne jemljite zdravila Diovan.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Diovan:

- če imate bolezen jeter,
- če imate hude težave z ledvicami ali če se zdravite z dializo,
- če imate zožanje ledvične arterije,
- če so vam pred kratkim presadili ledvico (dobili ste novo ledvico),
- če se zdravite po srčnem napadu ali zaradi srčnega popuščanja, bo morda zdravnik preveril delovanje vaših ledvic,
- če imate hudo bolezen srca, razen srčnega popuščanja in srčnega napada,
- če jemljete zdravila, ki povečujejo količino kalija v krvi. To vključuje kalijeve nadomestke ali nadomestke soli, ki vsebujejo kalij, zdravila, ki varčujejo s kalijem in heparin. Morda bo treba v rednih intervalih preverjati količino kalija v vaši krvi,
- če imate aldosteronizem. To je bolezen, pri kateri vaše nadledvične žleze tvorijo preveč hormona aldosterona. Če pride do tega pri vas, uporaba zdravila Diovan ni priporočena,
- če izgubite veliko tekočine (dehidracija) zaradi driske, bruhanja ali velikih odmerkov tablet za odvajanje vode (diuretikov),
- uporaba zdravila Diovan pri otrocih in mladostnikih (starih manj kot 18 let) ni priporočena,
- zdravniku morate povedati če mislite, da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Uporaba zdravila Diovan ni priporočljiva v zgodnjem obdobju nosečnosti, po tretjem mesecu nosečnosti pa lahko povzroči resno škodo vašemu otroku (glejte poglavje Nosečnost in dojenje).

Če karkoli od naštetega velja za vas, obvestite svojega zdravnika, preden uporabite zdravilo Diovan.

Jemanje drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Sočasno jemanje nekaterih drugih zdravil lahko vpliva na učinek zdravljenja z zdravilom Diovan. V nekaterih primerih bo treba spremeniti odmerek, izvesti druge ukrepe ali celo prekiniti jemanje katerega od teh zdravil. To velja tako za zdravila na recept kot za tista v prosti prodaji, še zlasti za:

- **druga zdravila za znižanje krvnega tlaka**, posebno **tablete za odvajanje vode** (diuretike),
- **zdravila, ki lahko zvišajo količino kalija** v vaši krvi. To vključuje kalijeve nadomestke, nadomestke soli, ki vsebujejo kalij, zdravila, ki varčujejo s kalijem in heparin,
- **nekatero vrsto zdravil za lajšanje bolečin**, ki se imenujejo nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs).
- **litij**, zdravilo za zdravljenje nekaterih vrst psihiatričnih bolezni.

Poleg tega:

- Če se **zdravite po srčnem napadu**, ni priporočena uporaba kombinacije z **zaviralci ACE** (zdravili za zdravljenje srčnega napada).
- Če se **zdravite zaradi srčnega popuščanja**, ni priporočena uporaba trojne kombinacije z **zaviralci ACE in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta** (zdravila za zdravljenje srčnega napada).

Poleg tega:

- Če se **zdravite po srčnem napadu**, ni priporočena uporaba kombinacije z **zaviralci ACE** (zdravili za zdravljenje srčnega napada).
- Če se **zdravite zaradi srčnega popuščanja**, ni priporočena uporaba trojne kombinacije z **zaviralci ACE in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta** (zdravila za zdravljenje srčnega napada).

Jemanje zdravila Diovan skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Diovan je mogoče jemati s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Svojemu zdravniku morate povedati, če mislite da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Zdravnik vam bo praviloma svetoval jemanje drugega zdravila namesto zdravila Diovan, saj jemanje zdravila Diovan v zgodnjem obdobju nosečnosti ni priporočljivo in lahko po tretjem mesecu nosečnosti povzroči resno škodo vašemu otroku. V primeru načrtovanja nosečnosti je treba praviloma preiti na drugo vrsto zdravljenja proti zvišanemu krvnemu tlaku. Zdravila Diovan ne smete jemati v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti. Če zanosite med zdravljenjem z zdravilom Diovan takoj obvestite svojega zdravnika.

- **Povejte svojemu zdravniku, če dojite ali nameravate začeti dojit.** Uporaba zdravila Diovan ni priporočena za matere, ki dojijo, zato lahko vaš zdravnik izbere drugo zdravljenje, če želite dojit, še zlasti, če gre za novorojenčka ali nedonošenčka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Preden začnete voziti, uporabljati orodje, upravljati stroje ali izvajati druge dejavnosti, ki zahtevajo zbranost, morate zagotovo vedeti, kako zdravilo Diovan deluje na vas. Kot številna druga zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka lahko zdravilo Diovan v redkih primerih povzroči omotičnost in vpliva na sposobnost koncentracije.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Diovan

[Izpolni država članica]

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO DIOVAN

Pri jemanju zdravila Diovan natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Tako bodo rezultati najboljši in tveganje neželenih učinkov najmanjše. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Ljudje

z visokim krvnim tlakom pogosto ne čutijo nobenih težav, povezanih s tem. Veliko se jih lahko počuti povsem normalno. Zato je zelo pomembno, da hodite na preglede k zdravniku, tudi če se počutite dobro.

Po nedavnem srčnem napadu: Po srčnem napadu zdravljenje večinoma začnemo že 12 ur po napadu z nizkimi odmerki 20 mg dvakrat na dan. Odmerek 20 mg dobite tako, da razpolovite 40-miligramsko tableto. Zdravnik bo odmerek v obdobju več tednov postopoma zviševal do največ 160 mg dvakrat na dan. Končni odmerek je odvisen od tega, kako prenašate zdravilo.

Zdravilo Diovan je mogoče jemati skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje srčnega napada. O tem, katero zdravljenje je primerno za vas, se bo odločil vaš zdravnik.

Srčno popuščanje: Zdravljenje običajno začnemo s 40 mg dvakrat na dan. Zdravnik bo odmerek v obdobju več tednov postopoma zviševal do največ 160 mg dvakrat na dan. Končni odmerek je odvisen od tega, kako prenašate zdravilo.

Zdravilo Diovan je mogoče jemati skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje srčnega popuščanja. O tem, katero zdravljenje je primerno za vas, se bo odločil vaš zdravnik.

Visok krvni tlak: Običajni odmerek je 80 mg na dan. V nekaterih primerih lahko zdravnik predpiše višje odmerke (npr. 160 mg ali 320 mg). Zdravilo Diovan lahko doda tudi druga zdravila (npr. diuretike).

Po nedavnem srčnem napadu: Po srčnem napadu zdravljenje večinoma začnemo že 12 ur po napadu z nizkimi odmerki 20 mg dvakrat na dan. Odmerek 20 mg dobite tako, da razpolovite 40-miligramsko tableto. Zdravnik bo odmerek v obdobju več tednov postopoma zviševal do največ 160 mg dvakrat na dan. Končni odmerek je odvisen od tega, kako prenašate zdravilo.

Zdravilo Diovan je mogoče jemati skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje srčnega napada. O tem, katero zdravljenje je primerno za vas, se bo odločil vaš zdravnik.

Srčno popuščanje: Zdravljenje običajno začnemo s 40 mg dvakrat na dan. Zdravnik bo odmerek v obdobju več tednov postopoma zviševal do največ 160 mg dvakrat na dan. Končni odmerek je odvisen od tega, kako prenašate zdravilo.

Zdravilo Diovan je mogoče jemati skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje srčnega popuščanja. O tem, katero zdravljenje je primerno za vas, se bo odločil vaš zdravnik.

Visok krvni tlak: Običajni odmerek je 80 mg na dan. V nekaterih primerih lahko zdravnik predpiše višje odmerke (npr. 160 mg ali 320 mg). Zdravilo Diovan lahko doda tudi druga zdravila (npr. diuretike).

Zdravilo Diovan je mogoče jemati s hrano ali brez nje. Tablete zdravila Diovan vzemite s kozarcem vode. Zdravilo Diovan vzemite vsak dan ob približno istem času.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Diovan, kot bi smeli

Če občutite hudo omotičnost in/ali omedlevico, lezite in se takoj povežite s svojim zdravnikom. Če nehotе vzamete preveč tablet, pokličite svojega zdravnika, farmacevta ali v bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Diovan

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, preskočite odmerek, ki ste ga pozabili vzeti.

Če prenehate jemati zdravilo Diovan

Prenehanje zdravljenja z zdravilom Diovan lahko povzroči poslabšanje vaše bolezni. Ne prenehajte jemati zdravila, razen če vam je tako naročil zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Diovan neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki se pojavljajo s pogostnostjo, ki je opredeljena spodaj:

- zelo pogosti: prizadenejo več kot 1 od 10 uporabnikov
- pogosti: prizadenejo 1 do 10 od 100 uporabnikov
- občasni: prizadenejo 1 do 10 od 1.000 uporabnikov
- redki: prizadenejo 1 do 10 od 10.000 uporabnikov
- zelo redki: prizadenejo manj kot 1 od 10.000 uporabnikov
- neznana: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Nekateri simptomi zahtevajo takojšnjo zdravstveno oskrbo:

Pojavijo se lahko simptomi angioedema, kot so

- oteklina obraza, jezika ali grla
- težave s požiranjem
- koprivnica in težave z dihanjem

Če opazite kateregakoli od teh simptomov, pojdite takoj k zdravniku.

Drugi možni neželeni učinki vključujejo:

Pogosti:

- omotičnost, ortostatska omotičnost
- nizek krvni pritisk s simptomi kot je omotičnost
- zmanjšano delovanje ledvic (znak ledvične okvare)

Občasni:

- alergijske reakcije s simptomi kot so izpuščaj, srbenje, omotičnost, oteklina obraza, ustnic, jezika ali grla, težave z dihanjem ali s požiranjem, omotičnost (znaki angioedema)
- nenadna izguba zavesti
- občutek vrtenja
- zelo zmanjšano delovanje ledvic (znak akutne ledvične odpovedi)
- mišični krči, nenormalen srčni ritem (znaki hiperkaliemije)
- zadihanost, težave z dihanjem v ležečem položaju, oteklina stopal in nog (znaki srčnega popuščanja)
- glavobol
- kašelj
- bolečine v trebuhu
- navzea
- diareja
- utrujenost
- oslabelost

Neznana

- izpuščaj, srbenje, skupaj z nekaterimi od naslednjih znakov ali simptomov: zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih, bolečine v mišicah, otekle bezgavke in/ali simptomi, podobni gripi (znaki serumske bolezni)
- škrlatno-rdeči madeži, zvišana telesna temperatura, srbenje (znaki vnetja krvnih žil, imenovanega vaskulitis)
- nenavadne krvavitve ali modrice (znaki trombocitopenije)
- bolečine v mišicah (mialgija)
- zvišana telesna temperatura, vneto grlo ali razjede v ustih zaradi okužbe (simptomi nizke koncentracije belih krvnih celic, imenovane tudi nevtropenija)
- zmanjšana koncentracija hemoglobina in zmanjšan odstotek rdečih krvnih celic v krvi (ki lahko v redkih primerih povzroči anemijo)

- zvišana koncentracija kalija v krvi (ki lahko v redkih primerih sproži mišične krče, nenormalen srčni ritem)
- zvišane vrednosti jetrnih testov (kar lahko kaže na poškodbo jeter), vključno z zvišano koncentracijo bilirubina v krvi (ki lahko v hudih primerih povzroči porumenelost kože in oči)
- zvišana koncentracija dušika sečnine v krvi in zvišana koncentracija kreatinina v serumu (kar lahko kaže na nenormalno delovanje ledvic)

Pogostnost nekaterih neželenih učinkov lahko niha glede na vaše stanje. Tako so na primer neželeni učinki kot sta omotičnost ali zmanjšano delovanje ledvic manj pogosta pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi visokega krvnega pritiska, kot pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi srčnega popuščanja ali po nedavnem srčnem infarktu.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA DIOVAN

- [Pogoji shranjevanja – izpolni država članica]
- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravila Diovan ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Ne uporabljajte zdravila Diovan, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali opazite, da je bila že odprta.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Diovan

[Izpolni država članica]

Izgled zdravila Diovan in vsebina pakiranja

[Izpolni država članica]

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Navodilo je bilo odobreno

Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:

[Izpolni država članica]