

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGENS, VIA DE ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO, TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 40 mg Filmtabletten	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Áustria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 40 mg Filmtabletten	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Áustria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 80 mg Filmtabletten	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Áustria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 80 mg Filmtabletten	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Áustria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 160 mg Filmtabletten	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Áustria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 160 mg Filmtabletten	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Áustria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 320 mg Filmtabletten	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Áustria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 320 mg Filmtabletten	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Bulgária	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Bulgária	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Bulgária	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Chipre	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Chipre	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Chipre	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Chipre	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Chipre	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Chipre	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Chipre	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Chipre	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
República Checa	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
República Checa	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Estónia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Estónia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Estónia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Estónia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Finlândia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Finlândia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Finlândia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Finlândia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
França	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON França	Tareg 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
França	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON França	Tareg 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
França	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON França	Tareg 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalзад 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalзад 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis	Dalзад 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	GR-144 51 Athens				
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzac 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 80 mg	80 mg	Cápsulas de gelatina	oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzac 80 mg	80 mg	Cápsulas de gelatina	oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 160 mg	160 mg	Cápsulas de gelatina	oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzac 160 mg	160 mg	Cápsulas de gelatina	oral
Hungria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Hungria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Hungria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Hungria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Hungria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Hungria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Hungria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Islândia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Islândia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Islândia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Islândia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Itália	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Itália	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Itália	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Itália	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Itália	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Itália	LPB Instituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Itália	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	80 mg	Cápsulas	oral
Itália	LPB Instituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	80 mg	Cápsulas	oral
Itália	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	160 mg	Cápsulas	oral
Itália	LPB Instituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	160 mg	Cápsulas	oral
Letónia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Letónia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Letónia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Letónia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Lituânia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Lituânia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Lituânia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Holanda	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 40	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Holanda	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6800 LZ Arnhem	Diovan 80	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Holanda	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 160	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Holanda	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 320	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Noruega	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Noruega	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Noruega	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Noruega	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Polónia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Polónia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Polónia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Polónia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Roménia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Roménia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Roménia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
República Eslovaca	Novartis s.r.o. Prague República Checa	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
República Eslovaca	Novartis s.r.o. Prague República Checa	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
República Eslovaca	Novartis s.r.o. Prague República Checa	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
República Eslovaca	Novartis s.r.o. Prague República Checa	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
República Eslovaca	Novartis s.r.o. Prague República Checa	Diovan 80 mg	80 mg	cápsulas de gelatina	oral
República Eslovaca	Novartis s.r.o. Prague República Checa	Diovan 160 mg	160 mg	cápsulas de gelatina	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Eslovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg filmsko obložene tablete	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Eslovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg filmsko obložene tablete	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Eslovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg filmsko obložene tablete	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Eslovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg filmsko obložene tablete	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan Cardio 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress Cardio 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten Cardio 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 80 mg	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 160 mg	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	80 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	160 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	80 mg	cápsulas de gelatina	oral
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	160 mg	cápsulas de gelatina	oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Diovan 40 mg	40 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Diovan 320 mg	320 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Diovan 40 mg	40 mg	cápsulas de gelatina	oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Diovan 80 mg	80 mg	cápsulas de gelatina	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Diovan 160 mg	160 mg	cápsulas de gelatina	oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE DIOVAN E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (VER ANEXO I)

O Diovan contém valsartan, um antagonista dos receptores da angiotensina II (ARAI). O Diovan foi incluído na lista de medicamentos para harmonização do Resumo de Características do Medicamento (RCM), estabelecida pelo CMD(h), de acordo com o previsto no n.º 2 do artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada. Com efeito, o RCM do medicamento supramencionado não é igual em todos os Estados-Membros da UE, Islândia e Noruega.

Avaliação crítica

Diversos pontos de divergência na informação sobre o medicamento Diovan foram objecto de avaliação pelo CHMP, tendo sido adoptada uma versão revista da informação sobre o medicamento. Os principais pontos objecto da harmonização foram as seguintes.

4.1 – Indicações terapêuticas

No que respeita à indicação no tratamento da hipertensão, o CHMP considerou que o valsartan é um tratamento reconhecido para a hipertensão e que não existe discrepância substancial entre os RCM nacionais. O CHMP foi também de parecer que a dose de 320 miligramas permite uma redução suplementar modesta mas estatisticamente significativa da tensão arterial sistólica e diastólica média em posição sentada, em comparação com a dose de 160 mg, e um aumento igualmente modesto da taxa de controlo da tensão arterial. A maioria dos membros do CHMP considera aceitável o texto harmonizado proposto para esta secção nesta indicação. Consequentemente, foi adoptado o seguinte texto:

“Tratamento da hipertensão essencial”

No que respeita à indicação no tratamento do enfarte do miocárdio recente, o CHMP referiu o facto de, em alguns Estados-Membros, esta indicação estar limitada aos doentes com intolerância aos inibidores ECA. O CHMP tomou em consideração o estudo VALIANT, que demonstrou que o valsartan em monoterapia é, no mínimo, tão eficaz como o captopril em monoterapia na redução da mortalidade total após um enfarte agudo do miocárdio. Os resultados dos critérios de avaliação secundários pré-determinados confirmam que o valsartan é tão eficaz como o captopril. Considerando a não inferioridade dos resultados clínicos do valsartan em comparação com o actual tratamento padrão, um inibidor ECA, o CHMP adoptou o seguinte texto harmonizado relativamente a esta indicação:

“Tratamento de doentes clinicamente estáveis com insuficiência cardíaca sintomática ou insuficiência sistólica ventricular esquerda assintomática após enfarte do miocárdio recente (entre 12 horas e 10 dias)”

A indicação terapêutica relativa à insuficiência cardíaca é corroborada principalmente por um vasto estudo da morbilidade a longo prazo (*Valsartan Heart Failure Trial, Val-HeFT*). O Valsartan reduziu o risco do primeiro evento mórbido, bem como a mortalidade e o número total de hospitalizações por insuficiência cardíaca. O Valsartan também demonstrou efeitos benéficos nos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca. Esta indicação foi aprovada em todos os Estados-Membros e o CHMP adoptou o seguinte texto:

“Tratamento da insuficiência cardíaca sintomática quando não podem ser usados os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), ou como terapia adjuvante aos inibidores ECA quando não possam ser usados betabloqueadores”.

4.2 - Posologia

O primeiro ponto de divergência é a utilização da associação tripla (Valsartan + inibidor ECA+ betabloqueador) no tratamento da insuficiência cardíaca crónica.

A posologia do valsartan no tratamento da insuficiência cardíaca baseia-se no estudo Val-HeFT. Além disso, o estudo VALIANT demonstrou que a mortalidade não aumentava nos doentes tratados com a associação tripla. Por conseguinte, numa situação de potencial utilização da associação tripla, o texto do RCM foi alterado de forma a indicar que é necessário proceder com precaução (em substituição da menção “não recomendado”).

O CHMP considerou que, até à data, não há justificação suficiente para a administração da associação tripla. Segundo o CHMP, a formulação “não recomendado” deve ser usada até que existam dados mais sólidos sobre o perfil benefício/risco da associação tripla. Portanto, o TAIM deve abordar a falta de benefício clínico (adicional) e o aumento do número de reacções adversas. Em conclusão, o CHMP adopta o texto revisto:

“A dose inicial recomendada de Diovan é de 40 mg duas vezes ao dia. O aumento da dose para 80 mg e 160 mg duas vezes ao dia deve ser feita a intervalos de, pelo menos, duas semanas até ser alcançada a dose máxima, conforme a tolerância pelo doente. Deve considerar-se a redução da dose de diuréticos administrados concomitantemente. A dose diária máxima administrada em estudos clínicos foi de 320 mg repartidos por diversas tomas.

O valsartan pode ser administrado em associação com outras terapias de insuficiência cardíaca. No entanto, a associação tripla de um inibidor ECA, um betabloqueador e valsartan não é recomendada (ver as secções 4.4 e 5.1).

A avaliação de doentes com insuficiência cardíaca deve incluir sempre a avaliação da função renal.”

Tendo em conta as observações do CHMP e dos relatores, e na ausência de novos dados relativos à terapêutica tripla com o valsartan, O TAIM propôs, como solicitado, o texto “a tripla associação de um inibidor ECA, um betabloqueador e valsartan não é recomendada” na indicação terapêutica relativa à insuficiência cardíaca crónica, nas secções correspondentes do RCM (secções 4.2 e 4.4). O texto proposto pelo CHMP foi aceite pelo TAIM e a questão ficou resolvida.

Na secção 4.2 do RCM existem também diferenças entre os Estados-Membros em relação à dose recomendada em doentes com insuficiência renal e hepática.

No que respeita à insuficiência renal, a administração de valsartan 80 mg como dose inicial, sem ajuste da dose, a doentes com função renal reduzida (taxa de depuração da creatinina >10 ml/min) é justificada pelos dados de eficácia e segurança resultantes do estudo 27, bem como pelos dados farmacocinéticos do estudo 12. No estudo 27 a cinética do valsartan também foi investigada em doentes hipertensos com insuficiência renal (taxa de depuração da creatinina: 16-116 ml/min.). O CHMP considerou que a eliminação do valsartan em estado de equilíbrio é semelhante nos doentes com insuficiência renal e nos voluntários saudáveis, tendo adoptado o seguinte texto: “*Não é necessário o ajuste da dose em doentes com uma depuração da creatinina >10 ml/min.*”

Em relação à insuficiência hepática, o CHMP notou que a maior parte do valsartan é eliminada, essencialmente como medicamento inalterado, na biliar, através da depuração hepática. O valsartan não sofre uma biotransformação extensiva, sendo 70% da dose disponível excretada. A possibilidade de a função hepática *per se* afectar a cinética do valsartan é, portanto, limitada, excepto no caso de obstrução biliar ou doença hepática colestática (definida como uma concentração de fosfatase alcalina mais de duas vezes superior ao limite superior normal). No estudo 46, a exposição ao valsartan foi determinada em doentes com insuficiência hepática leve a moderada. A exposição ao valsartan não está correlacionada com o nível da insuficiência hepática, mesmo quando a presença de doença hepática tenda a aumentar a AUC e o índice plasmático do valsartan. Com base no modesto aumento observado no AUC, e o elevado índice terapêutico do valsartan, não é considerado necessário o ajuste da dose em doentes com insuficiência hepática leve a moderada (sem colestase). Com base num estudo farmacocinético, a dose de valsartan não deve exceder 80 mg nestes doentes e deve ser administrada com precaução. O valsartan não deve ser administrado em doentes com insuficiência hepática grave, cirrose ou obstrução biliar. O CHMP considerou aceitável o texto proposto pelo TAIM no RCM, tendo sido adoptado o seguinte texto: “*Em doentes com insuficiência hepática leve a moderada sem colestase, a dose de valsartan não deve exceder 80 mg (ver a secção 4.4).*”

4.3 – Contra-indicações

Não se chegou a acordo sobre se a utilização de Diovan deveria ser contra-indicada em doentes com insuficiência renal. Após avaliação dos dados disponíveis, o CHMP considerou que a utilização de 80 mg como dose inicial, sem ajuste da dose, em doentes com função renal reduzida (taxa de depuração da creatinina >10 ml/min) é justificada pelos dados de eficácia e segurança dos diversos estudos. A segurança e a tolerabilidade do valsartan em doentes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina <10 ml/min) não foi avaliada em nenhum estudo clínico. No entanto, é impossível prever eventuais problemas de segurança porque o valsartan não apresenta problemas de segurança específicos associados à insuficiência renal em geral.

O CHMP considerou aceitável retirar esta contra-indicação, uma vez que a via biliar é a principal via de eliminação do valsartan, sendo a depuração renal responsável por menos de 30% da depuração do plasma. Com base nestes dados, julga-se que a tolerabilidade seja semelhante entre esses dois grupos.

O CHMP também considerou que, dado o Diovan ser eliminado através da via biliar, deve ser contra-indicado em doentes em doenças hepáticas graves e “não deve ser administrado em doentes com insuficiência hepática grave, cirrose ou obstrução biliar. Em relação à contra-indicação do Diovan durante a gravidez ou o aleitamento, o CHMP, em consonância com as recomendações dos peritos em farmacovigilância, considerou que a contra-indicação deve ser retirada e incluída a seguinte recomendação na secção relativa à gravidez e ao aleitamento: *“Como não estão disponíveis informações sobre a utilização do valsartan durante o aleitamento, não se recomenda a utilização do Diovan (valsartan), sendo preferíveis tratamentos alternativos com perfis de segurança mais consolidados, designadamente em caso de aleitamento de recém-nascidos ou de bebés prematuros”*.

4.5 – Interação com outros medicamentos e outras formas de interacção

O CHMP considerou as precauções da utilização concomitante de outros medicamentos que contenham ou aumentem o nível de potássio e adoptou o seguinte texto: *“Caso seja considerada necessária a administração de um medicamento susceptível de afectar os níveis de potássio em associação com o valsartan, recomenda-se a monitorização dos níveis de potássio no plasma”*.

O CHMP considerou também que seriam necessárias precauções especiais em doentes com insuficiência hepática e/ou colestase, uma vez que a maior parte do valsartan é eliminado essencialmente na bÍlis, como medicamento inalterado, através da depuração hepática. Com base no elevado índice terapêutico do valsartan, não se considera necessário o ajuste da dose em doentes com insuficiência hepática leve a moderada (sem colestase). Com base no estudo farmacocinético, a dose de valsartan não deve exceder 80 mg nestes doentes e deve ser administrada com precaução.

O CHMP concordou com o texto proposto relativamente às precauções a tomar com a dosagem do Diovan, tendo considerado desnecessário o ajuste da dose em doentes com uma depuração da creatinina >10 ml/min; em doentes com insuficiência hepática leve a moderada sem colestase, a dose do valsartan não deve exceder 80 mg (ver a secção 4.4).

As secções 4.5, 5.1 e 5.2 foram actualizadas de forma a garantir a segurança do medicamento.

Foi adicionada a seguinte frase à secção 5.2: *“O Diovan não foi estudado em doentes com insuficiência hepática grave”*. Não há dados disponíveis em relação a doentes com uma depuração de creatinina <10 ml/min e a doentes que efectuem diálise, pelo que o valsartan deve ser administrado com precaução a estes doentes.

4.8 – Efeitos indesejáveis

O debate principal em relação a esta secção centrou-se na apresentação das reacções adversas no RCM. O TAIM criou uma tabela com todas as reacções adversas nas três indicações: hipertensão, tratamento pós-enfarte do miocárdio e insuficiência cardíaca crónica. No entanto, o CHMP solicitou que fossem resumidas numa tabela todas as indicações, em conformidade com as directrizes sobre RCM. O TAIM propôs adicionar notas de rodapé específicas de cada indicação, mas o CHMP considerou que o uso excessivo de

notas de rodapé se reveste de pouco interesse para o médico que prescreve, pelo que as reacções adversas foram deslocadas para a categoria de frequência relativa à frequência mais elevada (ver o RCM e a nota em anexo).

FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO

Considerando que

- o âmbito da consulta foi a harmonização dos Resumos das Características do Medicamento, da rotulagem e do folheto informativo,

- os Resumos das Características do Medicamento, da rotulagem e do folheto informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e no debate científico no seio do Comité,

o CHMP recomendou a alteração da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado para o medicamento Diovan e denominações associadas, cujo Resumo das Características do Medicamento, da rotulagem e do folheto informativo se encontram no Anexo III (ver Anexo I).

ANEXO III

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO,
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Diovan e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg comprimidos revestidos por película
Diovan e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg cápsulas
Diovan e nomes associados (ver Anexo I) 80 mg comprimidos revestidos por película
Diovan e nomes associados (ver Anexo I) 80 mg cápsulas
Diovan e nomes associados (ver Anexo I) 160 mg comprimidos revestidos por película
Diovan e nomes associados (ver Anexo I) 160 mg cápsulas
Diovan e nomes associados (ver Anexo I) 320 mg comprimidos revestidos por película
[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um comprimido revestido por película contém 40 mg de valsartan
Uma cápsula contém 40 mg de valsartan
Um comprimido revestido por película contém 80 mg de valsartan
Uma cápsula contém 80 mg de valsartan
Um comprimido revestido por película contém 160 mg de valsartan
Uma cápsula contém 160 mg de valsartan
Um comprimido revestido por película contém 320 mg de valsartan

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.
[A ser completado nacionalmente]

3. FORMA FARMACÊUTICA

[A ser completado nacionalmente]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Enfarte do miocárdio recente

Tratamento de doentes clinicamente estáveis com insuficiência cardíaca sintomática ou disfunção ventricular sistólica esquerda assintomática após um enfarte do miocárdio recente (12 horas – 10 dias) (ver secção 4.4. e 5.1).

Insuficiência cardíaca

Tratamento da insuficiência cardíaca sintomática quando não for possível utilizar inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou como terapêutica adicional aos inibidores da ECA quando não for possível utilizar bloqueadores-beta (ver secção 4.4 e 5.1).

Hipertensão

Tratamento da hipertensão essencial.

Enfarte do miocárdio recente

Tratamento de doentes clinicamente estáveis com insuficiência cardíaca sintomática ou disfunção ventricular sistólica esquerda assintomática após um enfarte do miocárdio recente (12 horas – 10 dias) (ver secção 4.4. e 5.1).

Insuficiência cardíaca

Tratamento da insuficiência cardíaca sintomática quando não for possível utilizar inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou como terapêutica adicional aos inibidores da ECA quando não for possível utilizar bloqueadores-beta (ver secção 4.4 e 5.1).

Hipertensão

Tratamento da hipertensão essencial.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Enfarte do miocárdio recente

Em doentes clinicamente estáveis a terapêutica pode ser iniciada logo ao fim de 12 horas após um enfarte do miocárdio. Após uma dose inicial de 20 mg duas vezes por dia, a dose de valsartan deve ser ajustada até 40 mg, 80 mg e 160 mg duas vezes por dia durante as semanas seguintes. A dose inicial é obtida a partir do comprimido divisível de 40 mg.

A dose máxima que se pretende atingir é de 160 mg duas vezes por dia. Em geral, recomenda-se que os doentes alcancem um nível de dose de 80 mg duas vezes por dia até duas semanas após o início do tratamento e que a dose máxima a atingir, 160 mg duas vezes por dia, seja alcançada ao fim de três meses, com base na tolerabilidade do doente. Se ocorrer hipotensão sintomática ou disfunção renal deve considerar-se uma redução da dose.

Valsartan pode ser usado em doentes tratados com outras terapêuticas pós-enfarte do miocárdio, por ex., trombolíticos, ácido acetilsalicílico, bloqueadores-beta, estatinas e diuréticos. A associação com inibidores da ECA não é recomendada (ver secção 4.4. e 5.1).

A avaliação dos doentes no pós-enfarte do miocárdio deve incluir sempre a avaliação da função renal.

Insuficiência cardíaca

A dose inicial recomendada de Diovan é de 40 mg duas vezes por dia. O ajuste crescente para 80 mg e 160 mg duas vezes por dia deve ser efectuado a intervalos de pelo menos duas semanas, até à dose mais elevada que for tolerada pelo doente. Deve ser considerada a redução da dose dos diuréticos concomitantes. A dose diária máxima administrada em ensaios clínicos é de 320 mg em dose divididas.

Valsartan pode ser administrado com outras terapêuticas para a insuficiência cardíaca. No entanto, a associação tripla com um inibidor da ECA, um bloqueador-beta e valsartan não é recomendada (ver secção 4.4 e 5.1).

A avaliação dos doentes com insuficiência cardíaca deve incluir sempre a avaliação da função renal.

Hipertensão

A dose inicial recomendada de Diovan é de 80 mg uma vez por dia. O efeito antihipertensivo está substancialmente presente no espaço de 2 semanas e os efeitos máximos atingem-se no período de 4 semanas. Em alguns doentes cuja pressão arterial não é devidamente controlada, a dose pode ser aumentada para 160 mg e para um máximo de 320 mg.

Diovan pode também ser administrado com outros agentes antihipertensores. A associação de um diurético como a hidroclorotiazida baixará ainda mais a pressão arterial nestes doentes.

Enfarte do miocárdio recente

Em doentes clinicamente estáveis a terapêutica pode ser iniciada logo ao fim de 12 horas após um enfarte do miocárdio. Após uma dose inicial de 20 mg duas vezes por dia, a dose de valsartan deve ser ajustada até 40 mg, 80 mg e 160 mg duas vezes por dia durante as semanas seguintes. A dose inicial é obtida a partir do comprimido divisível de 40 mg.

A dose máxima que se pretende atingir é de 160 mg duas vezes por dia. Em geral, recomenda-se que os doentes alcancem um nível de dose de 80 mg duas vezes por dia até duas semanas após o início do tratamento e que a dose máxima a atingir, 160 mg duas vezes por dia, seja alcançada ao fim de três meses, com base na tolerabilidade do doente. Se ocorrer hipotensão sintomática ou disfunção renal deve considerar-se uma redução da dose.

Valsartan pode ser usado em doentes tratados com outras terapêuticas pós-enfarte do miocárdio, por ex., trombolíticos, ácido acetilsalicílico, bloqueadores-beta, estatinas e diuréticos. A associação com inibidores da ECA não é recomendada (ver secção 4.4. e 5.1).

A avaliação dos doentes no pós-enfarte do miocárdio deve incluir sempre a avaliação da função renal.

Insuficiência cardíaca

A dose inicial recomendada de Diovan é de 40 mg duas vezes por dia. O ajuste crescente para 80 mg e 160 mg duas vezes por dia deve ser efectuado a intervalos de pelo menos duas semanas, até à dose mais elevada que for tolerada pelo doente. Deve ser considerada a redução da dose dos diuréticos concomitantes. A dose diária máxima administrada em ensaios clínicos é de 320 mg em doses divididas.

Valsartan pode ser administrado com outras terapêuticas para a insuficiência cardíaca. No entanto, a associação tripla com um inibidor da ECA, um bloqueador-beta e valsartan não é recomendada (ver secção 4.4 e 5.1).

A avaliação dos doentes com insuficiência cardíaca deve incluir sempre a avaliação da função renal.

Hipertensão

A dose inicial recomendada de Diovan é de 80 mg uma vez por dia. O efeito antihipertensivo está substancialmente presente no espaço de 2 semanas e os efeitos máximos atingem-se no período de 4 semanas. Em alguns doentes cuja pressão arterial não é devidamente controlada, a dose pode ser aumentada para 160 mg e para um máximo de 320 mg.

Diovan pode também ser administrado com outros agentes antihipertensores. A associação de um diurético como a hidroclorotiazida baixará ainda mais a pressão arterial nestes doentes.

Modo de administração

Diovan pode ser tomado fora das refeições e deve ser administrado com água.

Informações adicionais sobre populações especiais

Idosos

Não é necessário ajustamento da dose em doentes idosos.

Disfunção renal

Não é necessário ajustamento da dose em doentes com uma depuração de creatinina >10 ml/min (ver secção 4.4 e 5.2).

Disfunção hepática

Em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada sem colestase a dose de valsartan não deverá exceder os 80 mg. Diovan é contra-indicado em doentes com disfunção hepática grave e em doentes com colestase (ver secção 4.3, 4.4 e 5.2).

Doentes pediátricos

A utilização de Diovan não é recomendada em crianças com idades inferiores a 18 anos, devido à falta de informação de segurança e eficácia.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.
- Disfunção hepática grave, cirrose biliar e colestase.
- Segundo e terceiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4 e 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipercaliemia

Não é recomendada a medicação concomitante com suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros fármacos que possam aumentar os níveis de potássio (heparina, etc.). A monitorização de potássio deve ser realizada apropriadamente.

Doentes com depleção de sódio e/ou do volume

Nos doentes com depleção grave de sódio e/ou do volume, nomeadamente nos doentes tratados com doses elevadas de diuréticos, pode ocorrer hipotensão sintomática em casos raros após o início da terapêutica com Diovan. A depleção de sódio e/ou do volume deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com Diovan, por exemplo, por redução da dose de diurético.

Estenose arterial renal

O uso seguro de Diovan ainda não foi estabelecido em doentes com stenose arterial renal bilateral ou stenose de rim único.

A administração a curto prazo de Diovan em doze doentes com hipertensão renovascular secundária a stenose arterial renal unilateral não induziu quaisquer alterações significativas da hemodinâmica renal, creatinina sérica ou azoto da ureia sanguínea (BUN). Contudo, uma vez que outros agentes com efeito sobre o sistema renina-angiotensina podem aumentar a ureia sanguínea e a creatinina sérica de doentes com stenose arterial renal unilateral, recomenda-se a monitorização da função renal com doentes tratados com valsartan.

Transplante renal

Não há experiência sobre o uso seguro de Diovan em doentes com transplante renal recente.

Hiperaldosteronismo primário

Doentes com hiperaldosteronismo primário não devem ser tratados com Diovan dado que o seu sistema renina-angiotensina não está activado.

Estenose aórtica e da válvula mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com todos os outros vasodilatadores, está indicado um cuidado especial nos doentes que sofram de stenose aórtica ou mitral ou de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (HOCM).

Disfunção renal

Não é necessário ajustamento da dose em doentes com uma depuração de creatinina >10 ml/min. Não existe actualmente qualquer experiência sobre a utilização segura em doentes com depuração de creatinina <10 ml/min nem em doentes a fazer diálise, por conseguinte valsartan deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secção 4.2 e 5.2).

Disfunção hepática

Em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada sem colestase, Diovan deve ser usado com precaução (ver secção 4.2 e 5.2).

Gravidez

A terapêutica com Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARAII) não deve ser iniciada durante a gravidez. A menos que a continuação da terapêutica com ARAII seja considerada essencial, doentes que planeiam engravidar devem mudar para terapêuticas anti-hipertensoras alternativas que tenham um perfil de segurança estabelecido para utilização durante a gravidez. Quando a gravidez é diagnosticada a terapêutica com ARAII deve ser imediatamente interrompida, e, se apropriado, deve ser iniciada terapêutica alternativa (ver secção 4.3 e 4.6).

Enfarte do miocárdio recente

A associação dupla de captopril e valsartan não demonstrou qualquer benefício clínico adicional, tendo aumentado o risco de efeitos adversos em comparação com o tratamento com as respectivas terapêuticas (ver secção 4.2 e 5.1). Por conseguinte, a associação de valsartan com um inibidor de ECA não é recomendada. Deve ser tida precaução ao iniciar a terapêutica em doentes no pós-enfarte do miocárdio. A avaliação dos doentes no pós-enfarte do miocárdio deve incluir sempre a avaliação da função renal (ver secção 4.2). O uso de Diovan em doentes no pós-enfarte do miocárdio resulta frequentemente em alguma redução na pressão arterial, mas a interrupção da terapêutica devido a hipotensão sintomática continuada não é geralmente necessária desde que sejam seguidas as instruções de dose (ver secção 4.2).

Insuficiência cardíaca

Em doentes com insuficiência cardíaca, a associação tripla de um inibidor da ECA, um bloqueador-beta e Diovan não demonstrou qualquer benefício clínico (ver secção 5.1) Esta associação aparentemente aumenta o risco de acontecimentos adversos pelo que não é recomendada.

Deve ser observado com precaução o início da terapêutica em doentes com insuficiência cardíaca. A avaliação dos doentes com insuficiência cardíaca deve incluir sempre a avaliação da função renal (ver secção 4.2).

O uso de Diovan em doentes com insuficiência cardíaca resulta frequentemente em alguma redução na pressão arterial, mas a interrupção da terapêutica devido a hipotensão sintomática continuada não é geralmente necessária desde que sejam seguidas as instruções de dose (ver secção 4.2).

Em doentes cuja função renal possa depender da actividade do sistema renina-angiotensina (por ex. doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave), o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina tem sido associado a oligúria e/ou azotemia progressiva e, em casos raros, a insuficiência renal aguda e/ou morte. Como o valsartan é um antagonista da angiotensina II, não se pode excluir que o uso de Diovan possa estar associado a insuficiência da função renal.

Enfarte do miocárdio recente

A associação dupla de captopril e valsartan não demonstrou qualquer benefício clínico adicional, tendo aumentado o risco de efeitos adversos em comparação com o tratamento com as respectivas terapêuticas (ver secção 4.2 e 5.1). Por conseguinte, a associação de valsartan com um inibidor de ECA não é recomendada.

Deve ser tida cautela ao iniciar a terapêutica em doentes no pós-enfarte do miocárdio. A avaliação dos doentes no pós-enfarte do miocárdio deve incluir sempre a avaliação da função renal (ver secção 4.2).

O uso de Diovan em doentes no pós-enfarte do miocárdio resulta frequentemente em alguma redução na pressão arterial, mas a interrupção da terapêutica devido a hipotensão sintomática continuada não é geralmente necessária desde que sejam seguidas as instruções de dose (ver secção 4.2).

Insuficiência cardíaca

Em doentes com insuficiência cardíaca, a associação tripla de um inibidor da ECA, um bloqueador-beta e Diovan não demonstrou qualquer benefício clínico (ver secção 5.1) Esta associação aparentemente aumenta o risco de acontecimentos adversos pelo que não é recomendada.

Deve ser exercida cautela ao iniciar a terapêutica em doentes com insuficiência cardíaca. A avaliação dos doentes com insuficiência cardíaca deve incluir sempre a avaliação da função renal (ver secção 4.2).

O uso de Diovan em doentes com insuficiência cardíaca resulta frequentemente em alguma redução na pressão arterial, mas a interrupção da terapêutica devido a hipotensão sintomática continuada não é geralmente necessária desde que sejam seguidas as instruções de dose (ver secção 4.2).

Em doentes cuja função renal possa depender da actividade do sistema renina-angiotensina (por ex. doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave), o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina tem sido associado a oligúria e/ou azotemia progressiva e, em casos raros, a insuficiência renal aguda e/ou morte. Como o valsartan é um antagonista da angiotensina II, não se pode excluir que o uso de Diovan possa estar associado a insuficiência da função renal.

Outras condições com estimulação do sistema renina-angiotensina

Em doentes cuja função renal possa depender da actividade do sistema renina-angiotensina (por ex. doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave), o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina tem sido associado a oligúria e/ou azotemia progressiva e, em casos raros, a insuficiência renal aguda e/ou morte. Como o valsartan é um antagonista da angiotensina II, não se pode excluir que o uso de Diovan possa estar associado a insuficiência da função renal.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não é recomendada utilização concomitante

Lítio

Foram relatados aumentos reversíveis das concentrações séricas do lítio e da toxicidade durante o uso concomitante de inibidores da ECA. Devido à falta de experiência com a utilização concomitante de

valsartan e lítio, esta associação não é recomendada. Caso esta associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio.

Diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos de sal contendo potássio e outras substâncias podem aumentar os níveis de potássio

Se se considerar necessário utilizar um medicamento que afecta os níveis de potássio em associação com valsartan, aconselha-se a monitorização dos níveis de potássio.

Cuidado necessário com utilização concomitante

Medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), incluindo inibidores selectivos da COX-2, ácido acetilsalicílico >3 g/dia, e AINEs não selectivos

Quando os antagonistas da angiotensina II são administrados simultaneamente com AINEs, pode ocorrer a atenuação do efeito antihipertensivo. Adicionalmente, a utilização concomitante de antagonistas da angiotensina II e AINEs pode levar a um aumento do risco de degradação da função renal e a um aumento no potássio sérico. Assim, recomenda-se a monitorização da função renal no início do tratamento, bem como a hidratação adequada do doente.

Outros

Nos estudos de interações medicamentosas com valsartan, não foram observadas quaisquer interações clinicamente significativas com valsartan ou com qualquer um dos fármacos seguintes: cimetidina, varfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina, glibenclamida.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

A utilização de Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARAII) não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A utilização de ARAII é contra-indicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.3 e 4.4.)

Os dados epidemiológicos relativos ao risco de teratogenicidade após exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não têm sido conclusivos; no entanto, não pode ser excluído um ligeiro aumento do risco. Embora não existam dados epidemiológicos controlados sobre o risco com ARAII, podem existir riscos semelhantes nesta classe de medicamentos. A menos que a continuação da terapêutica com ARAII seja considerada essencial, doentes que planeiam engravidar devem mudar para terapêuticas anti-hipertensoras alternativas que tenham um perfil de segurança estabelecido para utilização durante a gravidez. Quando a gravidez é diagnosticada a terapêutica com ARAII deve ser imediatamente interrompida, e, se apropriado, deve ser iniciada terapêutica alternativa.

Sabe-se que a exposição à terapêutica com ARAII durante o segundo e terceiro trimestres induz fetotoxicidade (função renal reduzida, oligoâmnios, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) no ser humano; ver também secção 5.3 "Dados de segurança pré-clínica".

Se tiver existido exposição a ARAII após o segundo trimestre de gravidez, é recomendável uma avaliação da função renal e do crânio através de ultra-sons.

Os bebés cujas mães tomaram ARAII devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à hipotensão (ver também secção 4.3. e 4.4).

Aleitamento

Devido à inexistência de informação relativa à utilização de valsartan durante a amamentação, não se recomenda a utilização de Diovan dando-se preferência a tratamentos alternativos com perfis de segurança melhor estabelecidos durante o aleitamento, especialmente durante a amamentação de um recém-nascido ou de um bebé prematuro.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir. Durante a condução de veículos ou utilização de máquinas, deverá ter-se em consideração a possibilidade de ocorrência de tonturas ou cansaço.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em estudos clínicos controlados realizados em doentes com hipertensão, a incidência geral de reacções adversas (RAs) foi comparável ao placebo e é coerente com a farmacologia de valsartan. A incidência de RAs não pareceu estar relacionada com a dose ou duração do tratamento e também não mostrou qualquer associação com sexo, idade ou raça.

As RAs comunicadas de estudos clínicos, experiência pós-comercialização e descobertas laboratoriais estão listadas a seguir de acordo com a classe de órgãos do sistema.

As reacções adversas estão ordenadas por frequência, primeiro as mais frequentes, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, <1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000, <1/100$); raras ($\geq 1/10.000, <1/1000$); muito raras ($<1/10.000$), incluindo relatos isolados. As reacções adversas são ordenadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Relativamente a todas as RAs relatadas da experiência pós-comercialização e descobertas laboratoriais, não é possível aplicar qualquer frequência de RA, pelo que a sua frequência vem indicada como "desconhecida".

▪ Hipertensão

Doenças do sangue e do sistema linfático	
Desconhecida	Diminuição na hemoglobina, Diminuição do hematócrito, Neutropenia, Trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	
Desconhecida	Hipersensibilidade incluindo doença do soro
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Desconhecida	Aumento do potássio sérico
Afecções do ouvido e do labirinto	
Pouco frequentes	Vertigens
Vasculopatias	
Desconhecida	Vasculite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes	Tosse
Doenças gastrointestinais	
Pouco frequentes	Dor abdominal
Afecções hepatobiliares	
Desconhecida	Elevação dos valores da função hepática incluindo aumento da bilirrubina sérica
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Desconhecida	Angioedema, Erupção cutânea, Prurido
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Desconhecida	Mialgia
Doenças renais e urinárias	
Desconhecida	Falência e insuficiência renal, Elevação da creatinina sérica
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes	Fadiga

O perfil de segurança visto em estudos clínicos controlados em doentes no pós-enfarte do miocárdio e/ou com insuficiência cardíaca varia em relação ao perfil de segurança geral visto em doentes hipertensos. Tal

pode estar relacionado com a doença subjacente dos doentes. As RAs que ocorreram em doentes no pós-
enfarte do miocárdio e/ou com insuficiência cardíaca estão listadas abaixo:

▪ **Pós-enfarte do miocárdio e/ou insuficiência cardíaca**

Doenças do sangue e do sistema linfático	
Desconhecida	Trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	
Desconhecida	Hipersensibilidade incluindo doença do soro
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Pouco frequentes	Hipercaliemia
Desconhecida	Aumento do potássio sérico
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Tonturas, Tontura postural
Pouco frequentes	Síncope, Cefaleia
Afecções do ouvido e do labirinto	
Pouco frequentes	Vertigens
Cardiopatias	
Pouco frequentes	Insuficiência cardíaca.
Vasculopatias	
Frequentes	Hipotensão, Hipotensão ortostática
Desconhecida	Vasculite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes	Tosse
Doenças gastrointestinais	
Pouco frequentes	Náuseas, Diarreia
Afecções hepatobiliares	
Desconhecida	Elevação dos valores da função hepática
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes	Angioedema
Desconhecida	Erupção cutânea, Prurido
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Desconhecida	Mialgia
Doenças renais e urinárias	
Frequentes	Disfunção e insuficiência renal
Pouco frequentes	Insuficiência renal aguda, Elevação da creatinina sérica
Desconhecida	Aumento do azoto da ureia sanguínea
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes	Astenia, Fadiga

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Uma sobredosagem com Diovan pode resultar em hipotensão acentuada, que poderá levar a um nível deprimido de consciência, colapso circulatório e/ou choque.

Tratamento

As medidas terapêuticas dependem do tempo de ingestão, assim como do tipo e gravidade dos sintomas, sendo de primordial importância a estabilização das condições circulatórias.

Se ocorrer hipotensão o doente deve ser colocado em decúbito e deverá ser iniciada a correcção de volume sanguíneo.

É pouco provável que valsartan seja eliminado por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antagonistas dos receptores da angiotensina II, simples, código ATC: C09CA03

Valsartan é um antagonista dos receptores da angiotensina II (Ang II) oralmente activo, potente e específico. Actua de forma selectiva no subtipo de receptores AT₁, responsável pelas acções conhecidas da angiotensina II. O aumento dos níveis plasmáticos de Ang II após o bloqueio do receptor AT₁ com valsartan pode estimular o receptor AT₂ não bloqueado, que parece contrabalançar o efeito do receptor AT₁. O valsartan não apresenta qualquer actividade agonista parcial no receptor AT₁ e apresenta uma afinidade muito maior para o receptor AT₁ (cerca de 20 000 vezes superior) que para o receptor AT₂. O valsartan não se liga a, nem bloqueia, outros receptores hormonais ou canais iónicos reconhecidamente importantes na regulação cardiovascular.

Valsartan não inibe a ECA (também conhecida como cininase II) que converte a Ang I em Ang II e degrada a bradiquinina. Dado não haver qualquer efeito sobre a ECA e não haver potenciação de bradiquinina ou da substância P, é pouco provável que os antagonistas da angiotensina II sejam associados a tosse. Em ensaios clínicos onde o valsartan foi comparado com um inibidor da ECA, a incidência da tosse seca foi significativamente menos ($P < 0,05$) nos doentes tratados com valsartan do que nos doentes tratados com um inibidor de ECA (2,6% *versus* 7,9% respectivamente). Num estudo clínico realizado em doentes com história de tosse seca durante o tratamento com inibidor da ECA, ocorreu tosse em 19,5% dos indivíduos tratados com valsartan e em 19,0% dos tratados com um diurético tiazídico, comparativamente a 68,5% nos indivíduos tratados com um inibidor da ECA ($P < 0,05$).

Enfarte do miocárdio recente

O ensaio VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) foi um estudo aleatorizado, controlado, multinacional, em dupla ocultação, em 14 703 doentes com enfarte agudo do miocárdio e sinais, sintomas ou evidência radiológica de insuficiência cardíaca congestiva e/ou evidência de disfunção sistólica ventricular esquerda (manifestada como uma fracção de ejeção $\leq 40\%$ por ventriculografia de radionuclídeos ou $\leq 35\%$ por ecocardiografia ou angiografia ventricular de contraste). Os doentes foram aleatorizados no intervalo de 12 horas a 10 dias após o início dos sintomas de enfarte do miocárdio para valsartan, captopril ou a associação de ambos. A duração média do tratamento foi de dois anos. O *endpoint* primário foi a altura para mortalidade por todas as causas.

O valsartan foi tão eficaz como o captopril na redução da mortalidade por todas as causas após enfarte do miocárdio. A mortalidade por todas as causas foi semelhante nos grupos valsartan (19,9%), captopril (19,5%) e valsartan + captopril (19,3%). Associar valsartan com captopril não resultou em benefício relativamente ao captopril isoladamente. Não se verificaram diferenças entre valsartan e captopril na mortalidade por todas as causas com base na idade, sexo, raça, terapêuticas basais ou doença subjacente. O valsartan foi também eficaz a prolongar o tempo e reduzir a mortalidade cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio recorrente, paragem cardíaca com ressuscitação e AVC não fatal (segundo *endpoint* composto).

O perfil de segurança de valsartan foi coerente com o percurso clínico de doentes tratados no cenário pós-enfarte do miocárdio. Relativamente à função renal, foi observado o aumento para o dobro da creatinina sérica em 4,2% dos doentes tratados com valsartan, 4,8% dos doentes tratados com valsartan+captopril e 3,4% dos doentes tratados com captopril. As interrupções provocadas por vários tipos de disfunção renal ocorreram em 1,1% de doentes tratados com valsartan, 1,3% de doentes tratados com valsartan+captopril e 0,8% de doentes tratados com captopril. Deverá incluir-se uma avaliação da função renal na avaliação de doentes no pós-enfarte do miocárdio.

Não se verificaram diferenças na mortalidade por todas as causas, mortalidade ou morbidade cardiovascular quando se administraram bloqueadores-beta juntamente com a associação de valsartan+captopril, valsartan isoladamente ou captopril isoladamente. Independente do tratamento, a mortalidade foi inferior no grupo de doentes tratados com um bloqueador-beta, sugerindo que o conhecido benefício dos bloqueadores-beta nesta população foi mantido neste ensaio.

Insuficiência cardíaca

Val-HeFT foi um ensaio clínico aleatorizado, controlado, multinacional de valsartan em comparação com placebo na morbidade e mortalidade em 5010 doentes com insuficiência cardíaca das classes II (62%), III (36%) e IV (2%) da NYHA a receber a terapêutica convencional com fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (LVEF) <40% e diâmetro diastólico interno ventricular esquerdo (LVIDD) >2,9 cm/m². A terapêutica de base incluiu inibidores da ECA (93%), diuréticos (86%), digoxina (67%) e bloqueadores-beta (36%). A duração média do seguimento foi de aproximadamente dois anos. A dose diária média de Diovan no Val-HeFT foi de 254 mg. O estudo teve dois *endpoints* principais: a mortalidade por todas as causas (tempo de sobrevivência) e a mortalidade composta e a morbidade por insuficiência cardíaca (tempo até ao primeiro evento mórbido) definida como morte, morte súbita com reanimação, hospitalização por insuficiência cardíaca ou administração de agentes vasodilatadores ou inotrópicos intravenosos durante quatro horas ou mais sem hospitalização.

A mortalidade por todas as causas foi semelhante (p=NS) nos grupos de valsartan (19,7%) e de placebo (19,4%). O principal benefício foi uma redução de 27,5% (95% CI: 17 a 37%) no risco para o tempo até à primeira hospitalização por insuficiência cardíaca (13,9% vs. 18,5%). Resultados que pareciam favorecer o placebo (mortalidade e morbidade composta foi 21,9% no placebo vs. 25,4% no grupo de valsartan) foram observados nos doentes a receber a associação tripla de um inibidor de ECA, um bloqueador-beta e valsartan.

Num subgrupo de doentes que não estavam a tomar um inibidor de ECA (n=366), os benefícios de morbidade foram superiores. Neste subgrupo, a mortalidade por todas as causas baixou significativamente com valsartan comparativamente com placebo em 33% (95% CI: -6% a 58%) (17,3% valsartan vs. 27,1% placebo) e o risco de mortalidade e morbidade composta baixou significativamente em 44% (24,9% valsartan vs. 42,5% placebo).

Em doentes a receber um inibidor de ECA sem um bloqueador-beta, a mortalidade por todas as causas foi semelhante (p=NS) nos grupos de valsartan (21,8%) e placebo (22,5%). O risco de mortalidade e morbidade composta baixou significativamente em 18,3% (95% CI: 8% a 28%) com valsartan comparativamente com placebo (31,0% vs. 36,3%).

Na população geral do estudo Val-HeFT, os doentes tratados com valsartan apresentaram uma melhoria significativa na classe da NYHA e nos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, incluindo dispneia, fadiga, edema e fúrvos quando comparados com o placebo. Os doentes tratados com valsartan tiveram uma melhor qualidade de vida, tal como demonstrado pela mudança na pontuação na escala Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life a partir do valor basal até ao *endpoint*, do que o placebo. A fracção de ejeção nos doentes tratados com valsartan foi significativamente aumentada e o diâmetro diastólico interno ventricular esquerdo significativamente reduzido desde o valor basal até ao *endpoint*, em comparação com o placebo.

Hipertensão

A administração de Diovan a doentes com resultados de hipertensão provoca uma redução da pressão arterial sem afectar a frequência cardíaca.

Na maioria dos doentes, após a administração de uma dose oral única, o início da actividade anti-hipertensora ocorre no intervalo de 2 horas, atingindo-se a redução máxima da pressão arterial no intervalo de 4-6 horas. O efeito antihipertensivo persiste ao longo de 24 horas após a dosagem. Durante a administração de doses repetidas, o efeito hipertensivo está substancialmente presente no espaço de 2 semanas e os efeitos máximos são obtidos no espaço de 4 semanas, mantendo-se durante o tratamento prolongado. Quando em associação com hidroclorotiazida obtém-se uma redução adicional significativa na pressão arterial.

A interrupção súbita de Diovan não foi associada a hipertensão de *rebound* ou a outros efeitos adversos clínicos.

Em doentes hipertensos com diabetes tipo 2 e microalbuminúria, o valsartan mostrou diminuir a excreção urinária de albumina. O estudo MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) avaliou a redução na excreção urinária de albumina (UAE) com valsartan (80-160 mg/uma vez por dia) *versus* amlodipina (5-10 mg/uma vez por dia), em 332 doentes com diabetes tipo 2 (idade média: 58 anos; 265 homens) com microalbuminúria (valsartan: 58 µg/min; amlodipina: 55,4 µg/min), pressão arterial normal ou alta e com função renal conservada (creatinina plasmática <120 µmol/l). Às 24 semanas, a UAE baixou (p<0,001) em 42% (-24,2 µg/mín; 95% CI: -40,4 a -19,1) com valsartan e cerca de 3% (-1,7 µg/mín; 95% CI: -5,6 a 14,9) com amlodipina apesar de taxas semelhantes de redução da pressão arterial em ambos os grupos.

O estudo Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) analisou mais aprofundadamente a eficácia de valsartan na redução de UAE em 391 doentes hipertensos (PA=150/88 mmHg) com diabetes tipo 2, albuminúria (média=102 µg/mín; 20-700 µg/mín) e função renal conservada (creatinina sérica média = 80 µmol/l). Os doentes foram aleatorizados para uma de 3 doses de valsartan (160, 320 e 640 mg/por dia) e tratados durante 30 semanas. A finalidade do estudo foi determinar a dose óptima de valsartan para reduzir a UAE em doentes hipertensos com diabetes tipo 2. Às 30 semanas, a alteração percentual na UAE foi significativamente reduzida em 36% a partir da linha basal com valsartan 160 mg (95%CI: 22 a 47%), e 44% com valsartan 320 mg (95%CI: 31 a 54%). Concluiu-se que 160-320 mg de valsartan produziu reduções clinicamente significativas na UAE em doentes hipertensos com diabetes tipo 2.

Enfarte do miocárdio recente

O ensaio VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) foi um estudo aleatorizado, controlado, multinacional, em dupla ocultação, em 14 703 doentes com enfarte agudo do miocárdio e sinais, sintomas ou evidência radiológica de insuficiência cardíaca congestiva e/ou evidência de disfunção sistólica ventricular esquerda (manifestada como uma fracção de ejeção $\leq 40\%$ por ventriculografia de radionuclídeos ou $\leq 35\%$ por ecocardiografia ou angiografia ventricular de contraste). Os doentes foram aleatorizados no intervalo de 12 horas a 10 dias após o início dos sintomas de enfarte do miocárdio para valsartan, captopril ou a associação de ambos. A duração média do tratamento foi de dois anos. O *endpoint* primário foi a altura para mortalidade por todas as causas.

O valsartan foi tão eficaz como o captopril na redução da mortalidade por todas as causas após enfarte do miocárdio. A mortalidade por todas as causas foi semelhante nos grupos valsartan (19,9%), captopril (19,5%) e valsartan + captopril (19,3%). Associar valsartan com captopril não resultou em benefício relativamente ao captopril isoladamente. Não se verificaram diferenças entre valsartan e captopril na mortalidade por todas as causas com base na idade, sexo, raça, terapêuticas basais ou doença subjacente. O valsartan foi também eficaz a prolongar o tempo e reduzir a mortalidade cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio recorrente, paragem cardíaca com ressuscitação e AVC não fatal (segundo *endpoint* composto).

O perfil de segurança de valsartan foi coerente com o percurso clínico de doentes tratados no cenário pós-enfarte do miocárdio. Relativamente à função renal, foi observado o aumento para o dobro da creatinina sérica em 4,2% dos doentes tratados com valsartan, 4,8% dos doentes tratados com valsartan+captopril e 3,4% dos doentes tratados com captopril. As interrupções provocadas por vários tipos de disfunção renal ocorreram em 1,1% de doentes tratados com valsartan, 1,3% de doentes tratados com valsartan+captopril e 0,8% de doentes tratados com captopril. Deverá incluir-se uma avaliação da função renal na avaliação de doentes no pós-enfarte do miocárdio.

Não se verificaram diferenças na mortalidade por todas as causas, mortalidade ou morbidade cardiovascular quando se administraram bloqueadores-beta juntamente com a associação de valsartan+captopril, valsartan isoladamente ou captopril isoladamente. Independente do tratamento, a mortalidade foi inferior no grupo de doentes tratados com um bloqueador-beta, sugerindo que o conhecido benefício dos bloqueadores-beta nesta população foi mantido neste ensaio.

Insuficiência cardíaca

Val-HeFT foi um ensaio clínico aleatorizado, controlado, multinacional de valsartan em comparação com placebo na morbidade e mortalidade em 5010 doentes com insuficiência cardíaca das classes II (62%), III (36%) e IV (2%) da NYHA a receber a terapêutica convencional com fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (LVEF) $<40\%$ e diâmetro diastólico interno ventricular esquerdo (LVIDD) $>2,9$ cm/m². A terapêutica de base incluiu inibidores da ECA (93%), diuréticos (86%), digoxina (67%) e bloqueadores-beta (36%). A duração média do seguimento foi de aproximadamente dois anos. A dose diária média de Diovan no Val-HeFT foi de 254 mg. O estudo teve dois *endpoints* principais: a mortalidade por todas as causas (tempo de sobrevivência) e a mortalidade composta e a morbidade por insuficiência cardíaca (tempo até ao primeiro evento mórbido) definida como morte, morte súbita com reanimação, hospitalização por insuficiência cardíaca ou administração de agentes vasodilatadores ou inotrópicos intravenosos durante quatro horas ou mais sem hospitalização.

A mortalidade por todas as causas foi semelhante (p=NS) nos grupos de valsartan (19,7%) e de placebo (19,4%). O principal benefício foi uma redução de 27,5% (95% CI: 17 a 37%) no risco para o tempo até à primeira hospitalização por insuficiência cardíaca (13,9% vs. 18,5%). Resultados que pareciam favorecer o placebo (mortalidade e morbidade composta foi 21,9% no placebo vs. 25,4% no grupo de valsartan) foram

observados nos doentes a receber a associação tripla de um inibidor de ECA, um bloqueador-beta e valsartan.

Num subgrupo de doentes que não estavam a tomar um inibidor de ECA (n=366), os benefícios de morbidade foram superiores. Neste subgrupo, a mortalidade por todas as causas baixou significativamente com valsartan comparativamente com placebo em 33% (95% CI: -6% a 58%) (17,3% valsartan vs. 27,1% placebo) e o risco de mortalidade e morbidade composta baixou significativamente em 44% (24,9% valsartan vs. 42,5% placebo).

Em doentes a receber um inibidor de ECA sem um bloqueador-beta, a mortalidade por todas as causas foi semelhante (p=NS) nos grupos de valsartan (21,8%) e placebo (22,5%). O risco de mortalidade e morbidade composta baixou significativamente em 18,3% (95% CI: 8% a 28%) com valsartan comparativamente com placebo (31,0% vs. 36,3%).

Na população geral do estudo Val-HeFT, os doentes tratados com valsartan apresentaram uma melhoria significativa na classe da NYHA e nos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, incluindo dispneia, fadiga, edema e fevres quando comparados com o placebo. Os doentes tratados com valsartan tiveram uma melhor qualidade de vida, tal como demonstrado pela mudança na pontuação na escala Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life a partir do valor basal até ao *endpoint*, do que o placebo. A fracção de ejeção nos doentes tratados com valsartan foi significativamente aumentada e o diâmetro diastólico interno ventricular esquerdo significativamente reduzido desde o valor basal até ao *endpoint*, em comparação com o placebo.

Hipertensão

A administração de Diovan a doentes com resultados de hipertensão provoca uma redução da pressão arterial sem afectar a frequência cardíaca.

Na maioria dos doentes, após a administração de uma dose oral única, o início da actividade antihipertensiva ocorre no intervalo de 2 horas, atingindo-se a redução máxima da pressão arterial no intervalo de 4-6 horas. O efeito antihipertensivo persiste ao longo de 24 horas após a dosagem. Durante a administração de doses repetidas, o efeito hipertensivo está substancialmente presente no espaço de 2 semanas e os efeitos máximos são obtidos no espaço de 4 semanas, mantendo-se durante o tratamento prolongado. Quando em associação com hidroclorotiazida obtém-se uma redução adicional significativa na pressão arterial.

A retirada abrupta de Diovan não foi associada a hipertensão rebound ou a outros efeitos adversos clínicos. Em doentes hipertensos com diabetes tipo 2 e microalbuminúria, o valsartan mostrou diminuir a excreção urinária de albumina. O estudo MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) avaliou a redução na excreção urinária de albumina (UAE) com valsartan (80-160 mg/uma vez por dia) *versus* amlodipina (5-10 mg/uma vez por dia), em 332 doentes com diabetes tipo 2 (idade média: 58 anos; 265 homens) com microalbuminúria (valsartan: 58 µg/min; amlodipina: 55,4 µg/min), pressão arterial normal ou alta e com função renal conservada (creatinina plasmática <120 µmol/l). Às 24 semanas, a UAE baixou (p<0,001) em 42% (-24,2 µg/mín; 95% CI: -40,4 a -19,1) com valsartan e cerca de 3% (-1,7 µg/mín; 95% CI: -5,6 a 14,9) com amlodipina apesar de taxas semelhantes de redução da pressão arterial em ambos os grupos.

O estudo Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) analisou mais aprofundadamente a eficácia de valsartan na redução de UAE em 391 doentes hipertensos (PA=150/88 mmHg) com diabetes tipo 2, albuminúria (média=102 µg/mín; 20-700 µg/mín) e função renal conservada (creatinina sérica média = 80 µmol/l). Os doentes foram aleatorizados para uma de 3 doses de valsartan (160, 320 e 640 mg/por dia) e tratados durante 30 semanas. A finalidade do estudo foi determinar a dose óptima de valsartan para reduzir a UAE em doentes hipertensos com diabetes tipo 2. Às 30 semanas, a alteração percentual na UAE foi significativamente reduzida em 36% a partir da linha basal com valsartan 160 mg (95%CI: 22 a 47%), e 44% com valsartan 320 mg (95%CI: 31 a 54%). Concluiu-se que 160-320 mg de valsartan produziu reduções clinicamente significativas na UAE em doentes hipertensos com diabetes tipo 2.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção:

Após a administração oral de valsartan isoladamente, o pico das concentrações plasmáticas de valsartan é atingido em 2-4 horas. A biodisponibilidade média absoluta é de 23%. A alimentação diminui a exposição (conforme medida pela AUC) ao valsartan em cerca de 40% e a concentração plasmática máxima (C_{máx}) em cerca de 50%, embora a partir das 8 h, as concentrações plasmáticas de valsartan pós administração sejam

semelhantes para os grupos alimentados e em jejum. Esta redução na AUC não é, contudo, acompanhada por uma redução clinicamente significativa no efeito terapêutico e o valsartan pode, por conseguinte, ser administrado com ou sem ingestão de alimentos.

Distribuição:

O volume de distribuição de valsartan no estado estacionário após administração intravenosa é de cerca de 17 litros indicando que o valsartan não se distribui nos tecidos de forma extensa. O valsartan apresenta uma elevada taxa de ligação às proteínas séricas (94-97%), principalmente à albumina sérica.

Biotransformação:

O valsartan não é extensamente biotransformado na medida em que apenas cerca de 20% da dose é recuperada como metabolitos. Foi identificado um hidroximetabolito no plasma em baixas concentrações (menos do que 10% da AUC de valsartan). Este metabolito é farmacologicamente inactivo.

Excreção:

O valsartan apresenta uma cinética de degradação multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1$ h e $t_{1/2\beta}$ cerca de 9 h). O valsartan é eliminado principalmente por excreção biliar nas fezes (cerca de 83% da dose) e renalmente na urina (cerca de 13% da dose), principalmente sob a forma de composto inalterado. Após administração intravenosa, a depuração de valsartan no plasma é de cerca de 2 l/h e a sua depuração renal é de 0,62 l/h (cerca de 30% da depuração total). A semi-vida de valsartan é de 6 horas.

Em doentes com insuficiência cardíaca:

O tempo médio até à concentração máxima e o tempo de semi-vida de eliminação do valsartan nos doentes com insuficiência cardíaca são semelhantes aos observados nos voluntários saudáveis. Os valores de AUC e $C_{\text{máx}}$ de valsartan são quase proporcionais ao aumento da dose ao longo do intervalo de doses clínicas (40 mg a 160 mg duas vezes por dia). O factor de acumulação médio é de cerca de 1,7. A depuração aparente do valsartan após a administração oral é de cerca de 4,5 l/h. A idade não afecta a depuração aparente nos doentes com insuficiência cardíaca.

Em doentes com insuficiência cardíaca:

O tempo médio até à concentração máxima e o tempo de semi-vida de eliminação do valsartan nos doentes com insuficiência cardíaca são semelhantes aos observados nos voluntários saudáveis. Os valores de AUC e $C_{\text{máx}}$ de valsartan são quase proporcionais ao aumento da dose ao longo do intervalo de doses clínicas (40 mg a 160 mg duas vezes por dia). O factor de acumulação médio é de cerca de 1,7. A depuração aparente do valsartan após a administração oral é de cerca de 4,5 l/h. A idade não afecta a depuração aparente nos doentes com insuficiência cardíaca.

Populações especiais

Idosos

Nalguns indivíduos idosos foi observada uma exposição sistémica a valsartan ligeiramente mais elevada do que nos indivíduos jovens; esta diferença não foi, contudo, considerada clinicamente significativa.

Disfunção renal

Conforme seria de esperar num composto em que a depuração renal perfaz apenas 30% da depuração plasmática total, não foi observada qualquer correlação entre a função renal e a exposição sistémica a valsartan. O ajustamento da dose não se torna, deste modo, necessário em doentes com insuficiência renal (depuração de creatinina > 10 ml/min). Não existe actualmente qualquer experiência sobre a utilização segura em doentes com depuração de creatinina < 10 ml/min nem em doentes a fazer diálise, por conseguinte valsartan deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secção 4.2 e 4.4). O valsartan apresenta uma elevada taxa de ligação às proteínas plasmáticas e é pouco provável que seja eliminado através de diálise.

Disfunção hepática

Cerca de 70% da dose absorvida é eliminada na biliar, essencialmente na forma inalterada. Valsartan não passa por qualquer biotransformação digna de registo. Observou-se um duplicar da exposição (AUC) em doentes com disfunção hepática ligeira a moderada em comparação com indivíduos saudáveis. Contudo não

foi observada correlação entre a concentração plasmática de valsartan e o grau de disfunção hepática. Diovan não foi estudado em doentes com disfunção hepática grave (ver secção 4.2, 4.3 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam qualquer risco especial para o ser humano baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dosagem repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Nos ratos, doses tóxicas a nível materno (600 mg/kg/dia) durante os últimos dias de gestação e aleitamento levaram a menor sobrevivência, menos aumento de peso e atraso no desenvolvimento (descolamento do pavilhão da orelha e abertura do canal auricular) das crias (ver secção 4.6). Estas doses em ratos (600 mg/kg/dia) foram aproximadamente 18 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m^2 (os cálculos assumem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente de 60 kg). Em estudos não clínicos de segurança, doses elevadas de valsartan (200 a 600 mg/kg de peso corporal) provocaram em ratos a redução dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócritos) e evidência de alterações hemodinâmicas renais (ureia plasmática levemente aumentada e hiperplasia tubular renal e basofilia nos machos). Estas doses em ratos (200 a 600 mg/kg/dia) foram aproximadamente 6 e 18 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m^2 (os cálculos pressupõem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente de 60 kg).

Em macacos saguís com doses similares as alterações foram similares apesar de com maior gravidade, particularmente nos rins onde as alterações evoluíram para nefropatia que incluiu aumento de ureia e creatinina.

Foram também verificadas em ambas as espécies hipertrofia das células renais justaglomerulares.

Considerou-se que todas as alterações foram causadas pela acção farmacológica de valsartan, o qual produz uma hipotensão prolongada, particularmente nos macacos saguís. Para doses terapêuticas de valsartan no ser humano, a hipertrofia das células renais justaglomerulares parece não ter qualquer relevância.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

[A ser completado nacionalmente]

6.2 Incompatibilidades

[A ser completado nacionalmente]

6.3 Prazo de validade

[A ser completado nacionalmente]

6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser completado nacionalmente]

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

[A ser completado nacionalmente]

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Diovan e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg comprimidos revestidos por película

Valsartan

Diovan e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg cápsulas

Valsartan

Diovan e nomes associados (ver Anexo I) 80 mg comprimidos revestidos por película

Valsartan

Diovan e nomes associados (ver Anexo I) 80 mg cápsulas

Diovan e nomes associados (ver Anexo I) 160 mg comprimidos revestidos por película

Valsartan

Diovan e nomes associados (ver Anexo I) 160 mg cápsulas

Diovan e nomes associados (ver Anexo I) 320 mg comprimidos revestidos por película

Valsartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de valsartan.

Cada cápsula contém 40 mg de valsartan.

Cada comprimido revestido por película contém 80 mg de valsartan.

Cada cápsula contém 80 mg de valsartan.

Cada comprimido revestido por película contém 160 mg de valsartan.

Cada cápsula contém 160 mg de valsartan.

Cada comprimido revestido por película contém 320 mg de valsartan.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Diovan e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg comprimidos revestidos por película

Valsartan

Diovan e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg cápsulas

Valsartan

Diovan e nomes associados (ver Anexo I) 80 mg comprimidos revestidos por película

Valsartan

Diovan e nomes associados (ver Anexo I) 80 mg cápsulas

Valsartan

Diovan e nomes associados (ver Anexo I) 160 mg comprimidos revestidos por película

Valsartan

Diovan e nomes associados (ver Anexo I) 160 mg cápsulas

Valsartan

Diovan e nomes associados (ver Anexo I) 320 mg comprimidos revestidos por película

Valsartan

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

[A ser completado nacionalmente]

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Diovan e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg comprimidos revestidos por película

Diovan e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg cápsulas

Diovan e nomes associados (ver Anexo I) 80 mg comprimidos revestidos por película

Diovan e nomes associados (ver Anexo I) 80 mg cápsulas

Diovan e nomes associados (ver Anexo I) 160 mg comprimidos revestidos por película

Diovan e nomes associados (ver Anexo I) 160 mg cápsulas

Diovan e nomes associados (ver Anexo I) 320 mg comprimidos revestidos por película

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

Valsartan

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum destes efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Diovan e para que é utilizado
2. Antes de tomar Diovan
3. Como tomar Diovan
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Diovan
6. Outras informações

1. O QUE É DIOVAN E PARA QUE É UTILIZADO

Diovan pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como antagonistas dos receptores da angiotensina II que ajudam a controlar a pressão arterial elevada. A angiotensina II é uma substância produzida pelo organismo que provoca constrição dos vasos sanguíneos, induzindo assim um aumento da pressão arterial. Diovan actua bloqueando o efeito da angiotensina II. Consequentemente, os vasos sanguíneos dilatam e a pressão arterial diminui.

Diovan 40 mg comprimidos revestidos por película **pode ser utilizado em duas situações diferentes:**

- **para tratamento após um ataque de coração recente** (enfarte do miocárdio). "Recente" aqui significa entre 12 horas e 10 dias.
- **para tratar a insuficiência cardíaca sintomática.** Diovan é utilizado quando um grupo de medicamentos denominados inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (ECA) (um medicamento para tratar insuficiência cardíaca) não pode ser utilizado ou pode ser utilizado em associação aos inibidores de ECA quando não se podem utilizar bloqueadores-beta (outro medicamento para o tratamento da insuficiência cardíaca).
Os sintomas de insuficiência cardíaca incluem falta de ar e inchaço dos pés e das pernas devido à acumulação de fluidos. É provocado quando o músculo cardíaco não consegue bombear o sangue com força suficiente para fornecer todo o sangue necessário a todo o organismo.

Diovan 40 mg cápsulas **pode ser utilizado em duas situações diferentes:**

- **para tratamento após um ataque de coração recente** (enfarte do miocárdio). "Recente" aqui significa entre 12 horas e 10 dias.
- **para tratar a insuficiência cardíaca sintomática.** Diovan é utilizado quando um grupo de medicamentos denominados inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (ECA) (um

medicamento para tratar insuficiência cardíaca) não pode ser utilizado ou pode ser utilizado em associação aos inibidores de ECA quando não se pode utilizar bloqueadores-beta (outro medicamento para o tratamento da insuficiência cardíaca).

Os sintomas de insuficiência cardíaca incluem falta de ar e inchaço dos pés e das pernas devido à acumulação de fluídos. É provocado quando o músculo cardíaco não consegue bombear o sangue com força suficiente para fornecer todo o sangue necessário a todo o organismo.

Diovan 80 mg comprimidos revestidos por película **pode ser utilizado em três situações diferentes:**

- **para o tratamento de pressão arterial alta.** A pressão arterial elevada aumenta a sobrecarga do coração e artérias. Se não for tratada, pode provocar lesões nos vasos sanguíneos do cérebro, coração e rins podendo dar origem a um acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca ou insuficiência renal. A pressão arterial elevada aumenta o risco de ataques de coração. A redução da pressão arterial para valores normais reduz o risco de desenvolvimento destas patologias.
- **para tratamento após um ataque de coração recente** (enfarte do miocárdio). "Recente" aqui significa entre 12 horas e 10 dias.
- **para tratar a insuficiência cardíaca sintomática.** Diovan é utilizado quando um grupo de medicamentos denominados inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (ECA) (um medicamento para tratar insuficiência cardíaca) não pode ser utilizado ou pode ser utilizado em associação aos inibidores de ECA quando não se podem utilizar bloqueadores-beta (outro medicamento para o tratamento da insuficiência cardíaca).
Os sintomas de insuficiência cardíaca incluem falta de ar e inchaço dos pés e das pernas devido à acumulação de fluídos. É provocado quando o músculo cardíaco não consegue bombear o sangue com força suficiente para fornecer todo o sangue necessário a todo o organismo.

Diovan 80 mg cápsulas **pode ser utilizado em três situações diferentes:**

- **para o tratamento de pressão arterial alta.** A pressão arterial elevada aumenta a sobrecarga do coração e artérias. Se não for tratada, pode provocar lesões nos vasos sanguíneos do cérebro, coração e rins podendo dar origem a um acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca ou insuficiência renal. A pressão arterial elevada aumenta o risco de ataques de coração. A redução da pressão arterial para valores normais reduz o risco de desenvolvimento destas patologias.
- **para tratamento após um ataque de coração recente** (enfarte do miocárdio). "Recente" aqui significa entre 12 horas e 10 dias.
- **para tratar a insuficiência cardíaca sintomática.** Diovan é utilizado quando um grupo de medicamentos denominados inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (ECA) (um medicamento para tratar insuficiência cardíaca) não pode ser utilizado ou pode ser utilizado em associação aos inibidores de ECA quando não se podem utilizar bloqueadores-beta (outro medicamento para o tratamento da insuficiência cardíaca).
Os sintomas de insuficiência cardíaca incluem falta de ar e inchaço dos pés e das pernas devido à acumulação de fluídos. É provocado quando o músculo cardíaco não consegue bombear o sangue com força suficiente para fornecer todo o sangue necessário a todo o organismo.

Diovan 160 mg comprimidos revestidos por película **pode ser utilizado em três situações diferentes:**

- **para o tratamento de pressão arterial alta.** A pressão arterial elevada aumenta a sobrecarga do coração e artérias. Se não for tratada, pode provocar lesões nos vasos sanguíneos do cérebro, coração e rins podendo dar origem a um acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca ou insuficiência renal. A pressão arterial elevada aumenta o risco de ataques de coração. A redução da pressão arterial para valores normais reduz o risco de desenvolvimento destas patologias.
- **para tratamento após um ataque de coração recente** (enfarte do miocárdio). "Recente" aqui significa entre 12 horas e 10 dias.
- **para tratar insuficiência cardíaca sintomática.** Diovan é utilizado quando um grupo de medicamentos denominados inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (ECA) (um medicamento para tratar insuficiência cardíaca) não pode ser utilizado ou pode ser utilizado em associação aos inibidores de ECA quando não se podem utilizar bloqueadores-beta (outro medicamento para o tratamento da insuficiência cardíaca).
Os sintomas de insuficiência cardíaca incluem falta de ar e inchaço dos pés e das pernas devido à

acumulação de fluidos. É provocado quando o músculo cardíaco não consegue bombear o sangue com força suficiente para fornecer todo o sangue necessário a todo o organismo.

Diovan 160 mg cápsulas **pode ser utilizado em três situações diferentes:**

- **para o tratamento de pressão arterial alta.** A pressão arterial elevada aumenta a sobrecarga do coração e artérias. Se não for tratada, pode provocar lesões nos vasos sanguíneos do cérebro, coração e rins podendo dar origem a um acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca ou insuficiência renal. A pressão arterial elevada aumenta o risco de ataques de coração. A redução da pressão arterial para valores normais reduz o risco de desenvolvimento destas patologias.
- **para tratamento após um ataque de coração recente** (enfarte do miocárdio). "Recente" aqui significa entre 12 horas e 10 dias.
- **para tratar insuficiência cardíaca sintomática.** Diovan é utilizado quando um grupo de medicamentos denominados inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (ECA) (um medicamento para tratar insuficiência cardíaca) não pode ser utilizado ou pode ser utilizado em associação aos inibidores de ECA quando não se podem utilizar bloqueadores-beta (outro medicamento para o tratamento da insuficiência cardíaca).
Os sintomas de insuficiência cardíaca incluem falta de ar e inchaço dos pés e das pernas devido à acumulação de fluidos. É provocado quando o músculo cardíaco não consegue bombear o sangue com força suficiente para fornecer todo o sangue necessário a todo o organismo.

Diovan 320 mg comprimidos revestidos **pode ser utilizado**

- **para o tratamento de pressão arterial alta.** A pressão arterial elevada aumenta a sobrecarga do coração e artérias. Se não for tratada, pode provocar lesões nos vasos sanguíneos do cérebro, coração e rins podendo dar origem a um acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca ou insuficiência renal. A pressão arterial elevada aumenta o risco de ataques de coração. A redução da pressão arterial para valores normais reduz o risco de desenvolvimento destas doenças.

2. ANTES DE TOMAR DIOVAN

Não tome Diovan:

- se tem **alergia** (hipersensibilidade) ao valsartan ou a qualquer outro componente do Diovan.
- se tiver **doença hepática grave.**
- se estiver **grávida de mais de 3 meses** (também é melhor evitar tomar Diovan no início da gravidez - ver secção sobre gravidez).

Se algum destes casos se aplicar a si, não tome Diovan

Tome especial cuidado com Diovan:

- se sofrer de doença hepática.
- se sofrer de doença renal grave ou se está a fazer diálise.
- se sofrer de estreitamento da artéria renal.
- se tiver sido submetido recentemente a transplante renal (recebeu um novo rim).
- se estiver a receber tratamento após um ataque de coração ou para insuficiência cardíaca, o seu médico pode verificar a sua função renal.
- se sofrer de doença cardíaca grave que não seja insuficiência cardíaca ou ataque de coração.
- se estiver a tomar medicamentos que aumentem a quantidade de potássio no sangue. Estes incluem suplementos de potássio ou substitutos salinos que contenham potássio, medicamentos poupadores de potássio e heparina. Pode ser necessário controlar o nível de potássio no seu sangue com regularidade.
- se sofrer de aldosteronismo. Trata-se de uma doença em que as glândulas supra-renais produzem a hormona aldosterona em excesso. Se isto se aplicar a si, o uso de Diovan não é recomendado.
- se tiver perdido uma grande quantidade de líquidos (desidratação) provocada por diarreia, vômitos ou doses elevadas de diuréticos.
- o uso de Diovan em crianças e adolescentes não é recomendado (com menos de 18 anos de idade).

- tem que informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. Diovan não é recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado se tiver mais de 3 meses de gravidez porque pode causar lesões graves no seu bebé se for utilizado naquela fase (ver secção de gravidez).

Se algum destes casos se aplicar a si, informe o seu médico antes de tomar Diovan.

Ao tomar Diovan com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

O efeito do tratamento pode ser influenciado se o Diovan for tomado com determinados medicamentos. Pode ser necessário alterar a dose, tomar outras precauções, ou, nalguns casos, interromper o tratamento com um dos medicamentos. Esta situação aplica-se tanto aos medicamentos de venda por prescrição como aos medicamentos não sujeitos a receita médica, em especial:

- **outros medicamentos utilizados para baixar a pressão arterial**, nomeadamente **diuréticos**.
- **medicamentos que aumentam a quantidade de potássio** no sangue. Estes incluem suplementos de potássio ou substitutos salinos que contenham potássio, medicamentos poupadores de potássio e heparina.
- **determinados tipos de analgésicos** denominados medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs).
- **lítio**, um medicamento utilizado no tratamento de certos tipos de doença psiquiátrica.

Além disso:

- se estiver a ser **tratado após um ataque de coração**, não se recomenda a associação com **inibidores da ECA** (um medicamento para o tratamento de ataque de coração).
- se estiver a ser **tratado para insuficiência cardíaca**, não se recomenda a associação tripla com **inibidores da ECA e bloqueadores-beta** (medicamentos para o tratamento de insuficiência cardíaca).

Além disso:

- se estiver a ser **tratado após um ataque de coração**, não se recomenda a associação com **inibidores da ECA** (um medicamento para o tratamento de ataque de coração).
- se estiver a ser **tratado para insuficiência cardíaca**, não se recomenda a associação tripla com **inibidores da ECA e bloqueadores-beta** (medicamentos para o tratamento de insuficiência cardíaca).

Ao tomar Diovan com alimentos e bebidas

Pode tomar Diovan com ou sem alimentos.

Gravidez e aleitamento

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

- **Tem que informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida.** Normalmente o seu médico irá aconselhá-la a interromper o tratamento com Diovan antes de engravidar ou assim que você saiba que está grávida e irá aconselhá-la a tomar outro medicamento para substituição de Diovan. Diovan não é recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado se tiver mais de 3 meses de gravidez porque pode causar lesões graves no seu bebé se for utilizado depois do terceiro mês de gravidez.
- **Informe o seu médico caso se encontre a amamentar ou se vai começar a amamentar.** Diovan não é recomendado para mães que estão a amamentar e o seu médico poderá escolher outro tratamento para si se desejar amamentar, especialmente se o seu bebé for recém-nascido ou for prematuro.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Antes de conduzir um veículo, utilizar ferramentas ou máquinas, ou desempenhar outras tarefas que requeiram concentração, certifique-se de que sabe como reage aos efeitos de Diovan Tal como com outros medicamentos utilizados no tratamento da pressão arterial elevada, Diovan pode, em casos raros, provocar tonturas e afectar a capacidade de concentração.

Informações importantes sobre alguns componentes de Diovan

[A ser completado nacionalmente]

3. COMO TOMAR DIOVAN

Tomar DIOVAN sempre de acordo com as indicações do médico, de modo a obter os melhores resultados e reduzir o risco de efeitos secundários. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Frequentemente, os doentes com hipertensão arterial não notam quaisquer sinais deste problema. Muitos sentem-se perfeitamente normais. Torna-se assim fundamental que cumpra o calendário de consultas com o seu médico, mesmo quando se sente bem.

Após um ataque de coração recente: após um ataque de coração o tratamento é geralmente iniciado logo ao fim de 12 horas, habitualmente com uma dose baixa de 20 mg duas vezes por dia. A dose de 20 mg é obtida através da divisão do comprimido de 40 mg. O seu médico irá aumentar esta dose de forma gradual ao longo de várias semanas até uma dose máxima de 160 mg duas vezes por dia. A dose final depende do que cada doente individualmente conseguir tolerar.

Diovan pode ser administrado com outro medicamento para o ataque cardíaco, cabendo ao seu médico decidir qual o tratamento adequado para si.

Insuficiência cardíaca: o tratamento começa geralmente com 40 mg duas vezes por dia. O seu médico irá aumentar a dose de forma gradual ao longo de várias semanas até uma dose máxima de 160 mg duas vezes por dia. A dose final depende do que cada doente individualmente conseguir tolerar.

Diovan pode ser administrado com outro medicamento para insuficiência cardíaca, cabendo ao seu médico decidir qual o tratamento adequado para si.

Pressão arterial alta: a dose habitual é de 80 mg por dia. Em alguns casos, o seu médico poderá prescrever-lhe doses mais elevadas (por ex. 160 mg ou 320 mg). Pode também combinar Diovan com um medicamento adicional (por exemplo, um diurético).

Após um ataque de coração recente: após um ataque de coração o tratamento é geralmente iniciado logo ao fim de 12 horas, habitualmente com uma dose baixa de 20 mg duas vezes por dia. A dose de 20 mg é obtida através da divisão do comprimido de 40 mg. O seu médico irá aumentar esta dose de forma gradual ao longo de várias semanas até uma dose máxima de 160 mg duas vezes por dia. A dose final depende do que cada doente individualmente conseguir tolerar.

Diovan pode ser administrado com outro medicamento para o ataque cardíaco, cabendo ao seu médico decidir qual o tratamento adequado para si.

Insuficiência cardíaca: o tratamento começa geralmente com 40 mg duas vezes por dia. O seu médico irá aumentar a dose de forma gradual ao longo de várias semanas até uma dose máxima de 160 mg duas vezes por dia. A dose final depende do que cada doente individualmente conseguir tolerar.

Diovan pode ser administrado com outro medicamento para insuficiência cardíaca, cabendo ao seu médico decidir qual o tratamento adequado para si.

Pressão arterial alta: a dose habitual é de 80 mg por dia. Nalguns casos, o seu médico poderá prescrever-lhe doses mais elevadas (por ex. 160 mg ou 320 mg). Pode também combinar Diovan com um medicamento adicional (por exemplo, um diurético).

Pode tomar Diovan com ou sem alimentos. Engula o Diovan com um copo de água.

Tome o Diovan todos os dias aproximadamente à mesma hora.

Se tomar mais Diovan do que deveria

Se sentir tonturas graves e/ou desmaio, deite-se e contacte imediatamente o seu médico. Se acidentalmente tomou demasiados comprimidos, contacte o seu médico, farmacêutico ou hospital.

Caso se tenha esquecido de tomar Diovan

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose tome-a assim que se lembrar. No entanto, se estiver quase na hora de tomar a dose seguinte, não tome a dose que se esqueceu.

Se parar de tomar Diovan

Interromper o tratamento com Diovan pode agravar a sua doença. Não deixe de tomar o medicamento a menos que seja o seu médico a dizer-lhe que o faça.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Diovan pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Estes efeitos secundários podem ocorrer com determinadas frequências que são definidas a seguir:

- muito frequentes: afecta mais de 1 utilizador em cada 10
- frequentes: afecta 1 a 10 utilizadores em cada 100
- pouco frequentes: afecta 1 a 10 utilizadores em cada 1.000
- raros: afecta 1 a 10 utilizadores em cada 10.000
- muito raros: afecta menos de 1 utilizador em cada 10.000
- desconhecido: não é possível estimar uma frequência a partir dos dados disponíveis

Alguns sintomas requerem atenção médica imediata:

Pode sentir sintomas de angioedema como, por exemplo,

- inchaço da face, língua ou garganta
- dificuldade em engolir
- erupção cutânea e dificuldades em respirar

Se sentir algum destes sintomas, consulte imediatamente um médico.

Outros efeitos secundários incluem:

Frequentes:

- tonturas, tontura postural
- pressão arterial baixa com sintomas como tonturas
- função renal diminuída (sinais de disfunção renal)

Pouco frequentes:

- reacção alérgica com sintomas como erupção cutânea, comichão(prurido), tonturas, inchaço da face ou lábios ou da língua ou garganta, dificuldade em respirar ou engolir, tonturas (sinais de angioedema)
- perda súbita de consciência
- sentir-se a rodar
- função renal gravemente reduzida (sinais de falência renal aguda)
- espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal (sinais de hipercalemia)
- falta de ar, dificuldade em respirar quando está deitado, inchaço dos pés ou das pernas (sinais de insuficiência cardíaca)
- dor de cabeça

- tosse
- dor abdominal
- náuseas
- diarreia
- cansaço
- fraqueza

Desconhecidos

- erupção cutânea, comichão (prurido), juntamente com alguns dos seguintes sinais ou sintomas: febre, dor nas articulações, dor muscular, nódulos linfáticos inchados e/ou sintomas semelhantes aos da gripe (sinais de doença do soro)
- pontos de cor vermelha e púrpura, febre, comichão (sinais de inflamação dos vasos sanguíneos também denominado vasculite)
- hemorragias ou hematomas anormais (sinais de trombocitopenia – diminuição do número de plaquetas no sangue)
- dor muscular (mialgia)
- febre, dores de garganta ou úlceras bucais devido a infecções (sintomas de nível baixo de glóbulos brancos também denominado neutropenia)
- diminuição do nível de hemoglobina e diminuição da percentagem de glóbulos vermelhos no sangue (o que, em casos graves, pode provocar anemia)
- aumento do nível de potássio no sangue (o que, em casos graves, pode desencadear espasmos musculares e ritmo cardíaco anormal)
- elevação dos valores da função hepática (o que pode indicar lesões no fígado) incluindo um aumento do nível de bilirrubina no sangue (o que, em casos graves, pode causar pele e olhos amarelos)
- aumento do nível de azoto na ureia sanguínea e aumento do nível de creatinina sérica (o que, pode indicar, função renal anormal)

A frequência de determinados efeitos secundários pode variar consoante o seu estado. Por exemplo, efeitos secundários como tonturas e função renal diminuída ocorreram com menos frequência em doentes tratados com pressão arterial elevada do que em doentes tratados para insuficiência cardíaca ou depois de um ataque de coração recente.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR DIOVAN

- [Frasas das condições de conservação - A ser completado nacionalmente]
- Manter fora do alcance e da vista das crianças.
- Não utilize Diovan após o prazo de validade impresso na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não utilize Diovan se verificar que a embalagem está danificada ou apresenta sinais de violação.
- Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Diovan

[A ser completado nacionalmente]

Qual o aspecto de Diovan e conteúdo da embalagem

[A ser completado nacionalmente]

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

[A ser completado nacionalmente]