

חברת נוברטיס ישראל בע"מ מודיעה על העדכונים הבאים בעלון לצרכן ובעלון לרופא של התכשירים:

**DIOVAN® 40 mg film-coated tablets**  
**DIOVAN® 80 mg film-coated tablets**  
**DIOVAN® 160 mg film-coated tablets**

המרכיב הפעיל: **valsartan** - Angiotensin II antagonists

התוויות כפי שמאושרות בתעודת הרישום:

#### **Hypertension (Diovan 80 mg and 160 mg)**

For treatment of hypertension.

#### **Heart failure (Diovan 40 mg, 80 mg and 160 mg)**

Diovan is indicated for the treatment of heart failure (NYHA class II-IV) in patients who are intolerant of angiotensin converting enzyme inhibitors. In a controlled clinical trial, Diovan significantly reduced hospitalizations for heart failure. There is no evidence that Diovan provides added benefits when it is used with an adequate dose of an ACE inhibitor.

#### **Myocardial infarction (Diovan 40 mg, 80 mg and 160 mg)**

Diovan is indicated to improve survival following myocardial infarction in clinically stable patients with signs symptoms or radiological evidence of left ventricular failure and/or with left ventricular systolic dysfunction.

העלונים הותאמו לעלוני ייחוסכפי שאושרו בשבדיה, לכן נוסף והשתנה מידע רב כולל מידע על החמרות בעלון לרופא. העלון לרופא והעלון לצרכן עודכנו בכל תוכנם.

מומלץ לקרוא בעיון את כל תוכן העלונים המצורפים עקב השינויים הרבים ולעדכן את המטופלים במידע הרלוונטי להם.

במכתב זה מובא לפניכם רק המידע בסעיפים בהם נוספו עידכונים החמרה בעלון לרופא המודגשים בצהוב.

העלונים הועברו להעלאה במאגר התרופות של משרד הבריאות.

לפניכם רק המידע בסעיפים בהם נוספו עידכונים החמרה בעלון לרופא (מוגשים בצהוב):

עדכונים בעלון לרופא:

#### **4.2 Posology and method of administration**

**Diovan is not indicated for children and adolescents under 18 years old.**

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

##### Hyperkalaemia

Concomitant use with potassium supplements, potassium-sparing diuretics, salt substitutes containing potassium, or other agents that may increase potassium levels (heparin, etc.) is not recommended. Monitoring of potassium should be undertaken as appropriate.

##### Impaired renal function

There is currently no experience on the safe use in patients with a creatinine clearance <10 ml/min and patients undergoing dialysis, therefore valsartan should be used with caution in these patients. No dose adjustment is required for adult patients with creatinine clearance >10 ml/min (see sections 4.2 and 5.2).

##### Hepatic impairment

In patients with mild to moderate hepatic impairment without cholestasis, Diovan should be used with caution (see sections 4.2 and 5.2).

.....

##### Renal artery stenosis

In patients with bilateral renal artery stenosis or stenosis to a solitary kidney, the safe use of Diovan has not been established.

.....

##### Kidney transplantation

There is currently no experience on the safe use of Diovan in patients who have recently undergone kidney transplantation.

##### Primary hyperaldosteronism

Patients with primary hyperaldosteronism should not be treated with Diovan as their renin-angiotensin system is not activated.

##### Aortic and mitral valve stenosis, obstructive hypertrophic cardiomyopathy

As with all other vasodilators, special caution is indicated in patients suffering from aortic or mitral stenosis, or hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM).

##### Pregnancy

Angiotensin II Receptor Antagonists (AIIAs) should not be initiated during pregnancy. Unless continued AIIAs therapy is considered essential, patients planning pregnancy should be changed to alternative anti-hypertensive treatments which have an established safety profile for use in pregnancy. When pregnancy is diagnosed, treatment with AIIAs should be stopped immediately, and, if appropriate, alternative therapy should be started (see sections 4.3 and 4.6).

##### Recent-myocardial infarction (40 mg, 80 mg and 160 mg)

The combination of captopril and valsartan has shown no additional clinical benefit, instead the risk for adverse events increased compared to treatment with the respective therapies (see sections 4.2 and 5.1). Therefore, the combination of valsartan with an ACE inhibitor is not recommended.

Caution should be observed when initiating therapy in post-myocardial infarction patients. Evaluation of post-myocardial infarction patients should always include assessment of renal function (see section 4.2).

.....

#### Heart Failure (40 mg, 80 mg and 160 mg)

The risk of adverse reactions, especially hypotension, hyperkalaemia and decreased renal function (including acute renal failure), may increase when Diovan is used in combination with an ACE inhibitor. In patients with heart failure, the triple combination of an ACE inhibitor, a beta blocker and Diovan has not shown any clinical benefit (see section 5.1). This combination apparently increases the risk for adverse events and is therefore not recommended. Triple combination of an ACE inhibitor, a mineralocorticoid receptor antagonist and valsartan is also not recommended. Use of these combinations should be under specialist supervision and subject to frequent close monitoring of renal function, electrolytes and blood pressure.

.....

Use of Diovan in patients with heart failure commonly results in some reduction in blood pressure, but discontinuation of therapy because of continuing symptomatic hypotension is not usually necessary provided dosing instructions are followed (see section 4.2).

In patients whose renal function may depend on the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (e.g. patients with severe congestive heart failure), treatment with ACE inhibitors has been associated with oliguria and/or progressive azotaemia and in rare cases with acute renal failure and/or death. As valsartan is an angiotensin II receptor blocker, it cannot be excluded that the use of Diovan may be associated with impairment of the renal function.

ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers should not be used concomitantly in patients with diabetic nephropathy.

.....

#### Dual Blockade of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS)

There is evidence that the concomitant use of ACE inhibitors, angiotensin II receptor blockers or aliskiren increases the risk of hypotension, hyperkalaemia, and decreased renal function (including acute renal failure). Dual blockade of the RAAS through the combined use of ACE inhibitors, angiotensin II receptor blockers or Aliskiren is therefore not recommended (see sections 4.5 and 5.1).

If dual blockade therapy is considered absolutely necessary, this should only occur under specialist supervision and subject to frequent close monitoring of renal function, electrolytes and blood pressure. ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers should not be used concomitantly in patients with diabetic nephropathy.

#### Paediatric population

#### **Novartis Israel Ltd.**

6 Tozeret Haaretz St., Tel-Aviv

P.O.B 7126, Tel-Aviv, Israel

Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229230

נוברטיס ישראל בע"מ.

רח' תוצרת הארץ 6, תל-אביב

ת.ד. 7126 תל-אביב, 6744129

טלפון: 03-9201111 פקס: 03-9229230

#### Impaired renal function

Use in paediatric patients with a creatinine clearance <30 ml/min and paediatric patients undergoing dialysis has not been studied, therefore valsartan is not recommended in these patients. No dose adjustment is required for paediatric patients with a creatinine clearance >30 ml/min (see sections 4.2 and 5.2). Renal function and serum potassium should be closely monitored during treatment with valsartan. This applies particularly when valsartan is given in the presence of other conditions (fever, dehydration) likely to impair renal function.

#### Impaired hepatic function

As in adults, Diovan is contraindicated in paediatric patients with severe hepatic impairment, biliary cirrhosis and in patients with cholestasis (see sections 4.3 and 5.2). There is limited clinical experience with Diovan in paediatric patients with mild to moderate hepatic impairment. The dose of valsartan should not exceed 80 mg in these patients.

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of Interaction**

#### Dual blockade of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) with ARBs, ACEIs, or aliskiren

Clinical trial data has shown that dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone-system (RAAS) through the combined use of ACE inhibitors, angiotensin II receptor blockers or aliskiren is associated with a higher frequency of adverse events such as hypotension, hyperkalaemia and decreased renal function (including acute renal failure) compared to the use of a single RAAS-acting agent (see sections 4.3, 4.4 and 5.1).

#### Concomitant use not recommended

##### Lithium

.....

#### Caution required with concomitant use

*Non-steroidal anti-Inflammatory medicines (NSAIDs), including selective COX-2 inhibitors, acetylsalicylic acid( >3 g/day), and non-selective NSAIDs*

When Angiotensin II antagonists are administered simultaneously with NSAIDs, attenuation of the antihypertensive effect may occur. Furthermore, concomitant use of angiotensin II antagonists and NSAIDs may lead to an increased risk of worsening of renal function and an increase in serum potassium. Therefore, monitoring of renal function at the beginning of the treatment is recommended, as well as adequate hydration of the patient.

### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

#### Pregnancy

The use of Angiotensin II Receptor Antagonists (AIIIRAs) is not recommended during the first trimester of pregnancy (see section 4.4). The use of AIIIRAs is contra-indicated during the second and third trimester of pregnancy (see sections 4.3 and 4.4).

Epidemiological evidence regarding the risk of teratogenicity following exposure to ACE inhibitors during the first trimester of pregnancy has not been conclusive

however, a small increase in risk cannot be excluded. Whilst there is no controlled epidemiological data on the risk with AIIIRAs, similar risks may exist for this class of drugs. Unless continued AIIIRA therapy is considered essential, patients planning pregnancy should be changed to alternative anti-hypertensive treatments which have an established safety profile for use in pregnancy. When pregnancy is diagnosed, treatment with AIIIRAs should be stopped immediately, and, if appropriate, alternative therapy should be started.

AIIIRAs therapy exposure during the second and third trimesters is known to induce human fetotoxicity (decreased renal function, oligohydramnios, skull ossification retardation) and neonatal toxicity (renal failure, hypotension, hyperkalaemia); see also section 5.3 "Preclinical safety data".

Should exposure to AIIIRAs have occurred from the second trimester of pregnancy, ultrasound check of renal function and skull is recommended.

Infants whose mothers have taken AIIIRAs should be closely observed for hypotension (see also sections 4.3 and 4.4).

#### Breast-feeding

Because no information is available regarding the use of valsartan during breastfeeding, Diovan is not recommended and alternative treatments with better established safety profiles during breast-feeding are preferable, especially while nursing a newborn or preterm infant.

.....

#### **4.8 Undesirable effects**

.....

#### **Hypertension**

<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	
Not known	Increase of serum potassium, hyponatraemia
<b>Hepato-biliary disorders</b>	
Not known	Elevation of liver function values including increase of serum bilirubin

The safety profile seen in controlled-clinical studies in adult patients with post-myocardial infarction and/or heart failure varies from the overall safety profile seen in hypertensive patients. This may relate to the patients underlying disease. ADRs that occurred in adult patients with post-myocardial infarction and/or heart failure patients are listed below.

**Post-myocardial infarction and/or heart failure (studied in adult patients only)**

<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	
Not known	Increase of serum potassium, hyponatraemia
<b>Hepato-biliary disorders</b>	
Not known	Elevation of liver function values

**עדכונים בעלון לצרכן:**

**התוכן עודכן לפניכם החמרות בעלון לצרכן לפני הטיפול בדיובאן, ספר לרופא אם:**

- אתה סובל מהיצרות עורק הכליה
- עברת לאחרונה השתלת כליה
- יש לך מחלת לב חמורה, אחרת מאשר אי ספיקת לב או התקף לב
- הינך נוטל תרופות שמעלות את כמות האשלגן בדם. זה כולל תוספי אשלגן או תחליפי מלח המכילים אשלגן, תרופות אוצרות אשלגן והפרין. ייתכן וידרש ממך לבדוק את כמות האשלגן בדם במרווחי זמן קבועים
- הינך סובל מאלדוסטרונים, מחלה בה בלוטות יותרת הכליה (אדרנל) שלך מייצרות עודף של הורמון האלדוסטרון. במקרה כזה לא מומלץ להשתמש בדיובאן
- איבדת כמות גדולה של נוזלים (התייבשות) עקב שלשולים והקאות או מנות גבוהות של תרופות משתנות
- הינך נוטל אחת מהתרופות הבאות המשמשות לטיפול ביתר לחץ דם:
  - אם אתה מטופל במעכב ACE בשילוב עם תרופות אחרות לטיפול באי ספיקת לב, הידועות כאנטגוניסטים לרצפטורי (חוסמי קולטנים) מינרלוקורטיקואיד (MRA) (לדוגמא ספירונולקטון, אפלרנון) או חוסמי בטא (לדוגמא; מטופרולול)

אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח

- ליתיום, תרופה שמשמשת לטיפול בסוגים מסוימים של מחלות פסיכיאטריות

**בנוסף:**

- אם הינך מטופל לאחר התקף לב, השילוב עם מעכבי ACE (תרופה לטיפול בהתקף לב) אינו מומלץ
- אם הינך מטופל באי ספיקת לב, שילוב משולש של: מעכבי ACE, תרופות אחרות לטיפול באי ספיקת לב הידועות כאנטגוניסטים (בעלי פעילות חסימה) לקולטני מינרלוקורטיקואיד (MRA) (לדוגמא ספירונולקטון, אפלרנון) או חוסמי ביתא (לדוגמא מטרופולול), שילוב זה אינו מומלץ.

#### 4. תופעות לוואי

- התדירות של תופעות לוואי מסוימות עשויה להשתנות בהתאם למצבך. לדוגמא, תופעות לוואי כגון סחרחורת וירידה בתפקוד הכליות נראו בתדירות נמוכה יותר בחולים שטופלו ביתר לחץ דם לעומת חולים שטופלו באי ספיקת לב או לאחר התקף לב שקרה לאחרונה.

כמן כן עודכנה כתובת בעל הרישום לכתובת: ת.ד 7126, תל-אביב.

העלונים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לבעל הרישום.

העלונים נשלחו לפרסום באתר מאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות.

<https://data.health.gov.il/drugs/index.html#/byDrug>

ניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לבעל הרישום  
רחוב תוצרת הארץ, 6 בניין תוהא, תל אביב טל 03-9201100

בברכה,  
מג'ר' אנה ליטן  
רוקחת ממונה