

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORMER, STYRKER,
INDGIVELSESVej, ANSØGERE, INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I
MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 40 mg Filmdabletten	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Østrig	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 40 mg Filmdabletten	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Østrig	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 80 mg Filmdabletten	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Østrig	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 80 mg Filmdabletten	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Østrig	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 160 mg Filmdabletten	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Østrig	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 160 mg Filmdabletten	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Østrig	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 320 mg Filmdabletten	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Østrig	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 320 mg Filmdabletten	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Cypern	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cyprus	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Cypern	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cypern	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Cypern	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cypern	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Cypern	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cypern	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Den Tjekkiske republik	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Den Tjekkiske republik	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Danmark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Danmark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Danmark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Danmark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Estland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Estland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Estland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Estland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Frankrig	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Frankrig	Tareg 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Frankrig	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Frankrig	Tareg 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Frankrig	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Frankrig	Tareg 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis	Dalzad 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	GR-144 51 Athens				
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 80 mg	80 mg	Hårde gelatinekapsler	oral
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 80 mg	80 mg	Hårde gelatinekapsler	oral
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 160 mg	160 mg	Hårde gelatinekapsler	oral
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 160 mg	160 mg	Hårde gelatinekapsler	oral
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Italien	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Italien	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Italien	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	80 mg	Hårde kapsler	oral
Italien	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	80 mg	Hårde kapsler	oral
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	160 mg	Hårde kapsler	oral
Italien	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	160 mg	Hårde kapsler	oral
Letland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Letland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Letland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Letland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Litauen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Litauen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Litauen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Holland	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 40	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Holland	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6800 LZ Arnhem	Diovan 80	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Holland	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 160	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Holland	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 320	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Norge	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Norge	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Norge	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Norge	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Polen	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan g	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Rumænien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Rumænien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Rumænien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Slovakiet	Novartis s.r.o. Prague Den Tjekkiske republik	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Slovakiet	Novartis s.r.o. Prague Den Tjekkiske republik	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Slovakiet	Novartis s.r.o. Prague Den Tjekkiske republik	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Slovakiet	Novartis s.r.o. Prague Den Tjekkiske republik	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Slovakiet	Novartis s.r.o. Prague Den Tjekkiske republik	Diovan 80 mg	80 mg	Hårde gelatinekapsler	oral
Slovakiet	Novartis s.r.o. Prague Den Tjekkiske republik	Diovan 160 mg	160 mg	Hårde gelatinekapsler	oral

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Slovenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg filmsko obložene tablete	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Slovenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg filmsko obložene tablete	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Slovenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg filmsko obložene tablete	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Slovenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg filmsko obložene tablete	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan Cardio 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress Cardio 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten Cardio 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Sverige	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Sverige	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Sverige	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Sverige	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Sverige	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Sverige	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	80 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Sverige	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Sverige	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Sverige	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	160 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Sverige	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Sverige	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Sverige	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Sverige	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	80 mg	Hårde gelatinekapsler	oral
Sverige	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	160 mg	Hårde gelatinekapsler	oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Diovan 40 mg	40 mg	Hårde gelatinekapsler	oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Diovan 80 mg	80 mg	Hårde gelatinekapsler	oral

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Diovan 160 mg	160 mg	Hårde gelatinekapsler	oral

BILAG II

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUME,
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL FREMLAGT AF EMEA**

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF DIOVAN OG TILKNYTTET NAVNE (SE BILAG I)

Diovan indeholder valsartan, en oral angiotensin II-receptorantagonist (AIIRA). Diovan stod på den liste over produkter, for hvilke produktresuméerne skulle harmoniseres, som CMD(h) havde udarbejdet i henhold til artikel 30, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, da produktresuméet for ovennævnte lægemiddel ikke er det samme i alle EU-medlemsstater, Island og Norge.

Kritisk vurdering

CHMP har vurderet en række områder, hvor der fandtes uoverensstemmelser i produktinformationen for Diovan, og en revideret produktinformation blev vedtaget. Følgende hovedområder skulle harmoniseres:

4.1 - Terapeutiske indikationer

Med hensyn til indikationen for hypertension fandt CHMP, at valsartan er en etableret terapi for hypertension, og der er ikke nogen væsentlig uoverensstemmelse mellem de nationale produktresuméer. CHMP var også af den opfattelse, at en dosis på 320 mg giver en beskedent, statistisk signifikant supplerende nedsættelse af MSDBP og MSSBP sammenlignet med en dosis på 160 mg og en tilsvarende beskedent forøgelse af blodtrykskontrollen. Den foreslåede harmoniserede tekst for dette afsnit kan accepteres af størstedelen af CHMP's medlemmer for denne indikation, hvorfor følgende formulering blev vedtaget:

"Behandling af essentiel hypertension"

Med hensyn til indikationen ved nyligt myokardieinfarkt bemærkede CHMP, at denne indikation i nogle medlemsstater var begrænset til patienter, der er intolerante over for ACE-hæmmere. CHMP mente, at VALIANT-undersøgelsen, der viste, at valsartan givet som monoterapi er mindst lige så effektiv som captopril givet som monoterapi til nedbringelse af dødeligheden efter akut myokardieinfarkt. Resultaterne for de forud bestemte sekundære endepunkter underbygger påstanden om, at valsartan er lige så effektiv som captopril. På grund af valsartans non-inferioritet i kliniske resultater sammenlignet med den aktuelle standardbehandling, en ACE-hæmmer, vedtog CHMP følgende harmoniserede formulering for denne indikation:

"Behandling af klinisk stabile patienter med symptomatisk hjerteinsufficiens eller asymptomatisk systolisk dysfunktion i venstre ventrikel efter en nylig (12 timer – 10 dage) myokardieinfarkt"

Den terapeutiske indikation for hjertesvigt støttes primært af en stor langsigtet morbiditetsundersøgelse, Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Valsartan nedbragte risikoen i tilknytning til den første patologiske hændelse, dødeligheden, det samlede antal indlæggelser med hjertesvigt. Valsartan viste sig også at have gavnlige virkninger på tegn og symptomer på hjertesvigt. Indikationen blev godkendt i alle medlemsstater, og CHMP vedtog følgende formulering:

"Behandling af symptomatisk hjertesvigt, når ACE-hæmmere (Angiotensin Converting Enzyme) ikke kan anvendes, eller som supplerende behandling til ACE-hæmmere, når betablokkere ikke kan anvendes"

4.2 - Dosering

Det første område, hvor der findes uoverensstemmelser, er anvendelsen af den tredobbelte kombination (Valsartan + ACE-hæmmer + betablokker) ved kronisk hjertesvigt.

Doseringsplanen for den terapeutiske anvendelse af valsartan ved hjertesvigt var baseret på Val-HeFT-undersøgelsen. Derudover viste VALIANT-undersøgelsen, at dødeligheden ikke steg hos patienter, der modtog den tredobbelte kombination. Derfor er den potentielle anvendelse af den tredobbelte

kombination i produktresuméet blevet tilpasset, så det fremgår, at forsigtighed (frem for "frarådes") er hensigtsmæssig.

CHMP fandt, at der indtil videre kun var ringe støtte til anvendelsen af den tredobbelte kombination. Efter CHMP's opfattelse bør formuleringen "frarådes" anvendes, indtil der foreligger et mere fast understøttende risk/benefit-forhold for den tredobbelte kombination. Derfor bør indehaveren af markedsføringstilladelsen redegøre for den manglende (supplerende) kliniske fordel og det øgede antal negative hændelser. Afslutningsvis vedtog CHMP den ændrede tekst:

"Den anbefalede startdosis for Diovan er 40 mg to gange daglig. Forøgelse af dosis til 80 mg og 160 mg to gange daglig bør ske med intervaller på mindst 2 uger til den højeste dosis, patienten kan tåle. Det bør overvejes at nedsætte dosis af de diuretika, der gives samtidig. Den maksimale daglige dosis, der er indgivet i kliniske undersøgelser, er 320 mg fordelt på flere doser.

Valsartan kan gives samtidig med anden behandling for hjertesvigt. Den tredobbelte kombination med en ACE-hæmmer, en betablokker og valsartan frarådes dog (jf. afsnit 4.4 og 5.1).

Vurderingen af patienter med hjertesvigt bør altid omfatte en vurdering af nyrefunktionen."

Indehaveren af markedsføringstilladelsen accepterede CHMP's og ordførernes bemærkninger og foreslog, da der ikke fandtes nye data om tredobbelte behandling med valsartan, at indsætte formuleringen "den tredobbelte kombination med en ACE-hæmmer, en betablokker og valsartan frarådes" ved kronisk hjertesvigt, som krævet i de relevante afsnit af produktresuméet (afsnit 4.2 og 4.4). Indehaveren af markedsføringstilladelsen har accepteret CHMP's forslag til en formulering. Spørgsmålet er løst.

I produktresuméets afsnit 4.2 vedrørende den anbefalede dosering til patienter med nyre- og leverinsufficiens, er der også forskelle mellem medlemsstaterne.

Med hensyn til nyreinsufficiens understøttes brugen af valsartan 80 mg som startdosis uden dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance >10 ml/min) af både data om sikkerhed og effekt fra undersøgelse 27 og af farmakokinetiske data fra undersøgelse 12. I undersøgelse 27 blev valsartans kinetik hos patienter med hypertension og nedsat nyrefunktion (kreatininclearance: 16-116 ml/min) ligeledes undersøgt. CHMP fandt, at elimineringen af valsartan ved steady-state hos patienter med nedsat nyrefunktion svarede til elimineringen hos raske frivillige, og vedtog følgende formulering: *"Der kræves ingen dosisjustering for patienter med en kreatininclearance ≥ 10 ml/min."*

Med hensyn til leverinsufficiens bemærkede CHMP, at størstedelen af valsartan elimineres, hovedsageligt som uforandret lægemiddel i galden via leverclearance. Valsartan undergår ikke nogen omfattende biotransformation, og 70 % af den tilgængelige dosis udskilles. Muligheden for, at selve leverfunktionen vil påvirke valsartans kinetik, er derfor begrænset undtagen ved biliær obstruktion eller kolestatisk leversygdom (defineret som en alkalisk fosfatasekoncentration $> 2 \times$ den øvre grænse for normalområdet). I undersøgelse 46 blev eksponeringen for valsartan bestemt hos patienter med mild eller moderat nedsat leverfunktion. Eksponering for valsartan er ikke korreleret med graden af leverdysfunktion, selv om leversygdom øgede plasma AUC for valsartan. På grundlag af den beskudte observerede stigning i AUC og det høje terapeutiske indeks for valsartan, blev ingen indledende dosisjustering anset for at være nødvendig hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion (uden cholestasis). På baggrund af en farmakokinetisk undersøgelse bør dosis af valsartan ikke overstige 80 mg hos disse patienter, og det bør anvendes med forsigtighed. Valsartan bør ikke gives til patienter med alvorlig leverinsufficiens, cirrhose eller biliær obstruktion. CHMP kunne acceptere den formulering, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde foreslået i produktresuméet, og følgende formulering blev vedtaget: *"Hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion uden cholestasis bør valsartan-dosis ikke overstige 80 mg (jf. afsnit 4.4)."*

4.3 - Kontraindikationer

Der var uenighed om, hvorvidt anvendelsen af Diovan skulle være kontraindiceret hos patienter med nyresvigt. Efter vurdering af alle tilgængelige data fandt CHMP, at brugen af valsartan 80 mg som startdosis uden dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance >10 ml/min)

understøttes af data om både sikkerhed og effekt fra forskellige undersøgelser. Sikkerheden og tolerabiliteten for valsartan hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens (kreatininclearance <10 ml/min) blev ikke vurderet i nogen klinisk undersøgelse. Der kan dog ikke forudsiges nogen sikkerhedsproblemer, da valsartan ikke er forbundet med nogen specifikke sikkerhedsproblemer i tilknytning til nyresvigt generelt.

CHMP fandt det acceptabelt at fjerne denne kontraindikation, da den primære eliminationsvej for valsartan er biliær, og nyreclearance tegner sig for mindre end 30 % af plasmaclearance. På grundlag af disse data forventes tolerabiliteten at være ens for disse to grupper.

Da Diovan elimineres biliært fandt CHMP også, at der skulle fastsættes en kontraindikation for patienter med alvorlige leversygdomme, og at det "ikke bør gives til patienter med alvorlig leverinsufficiens, cirrhose eller biliær obstruktion". Med henvisning til kontraindikationen for brug af Diovan under graviditet og amning fandt CHMP i overensstemmelse med henstillingen fra eksperterne i lægemiddelovervågning, at kontraindikationen skal fjernes og følgende henstilling medtages i et specifikt afsnit vedrørende graviditet og amning: *"Da der ikke foreligger nogen oplysninger om brugen af valsartan under amning, frarådes Diovan (Valsartan), og alternativ behandling med bedre sikkerhedsprofiler under amning foretrækkes, navnlig ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte spædbørn"*.

4.5 - Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

CHMP vurderede forsigtighedsreglerne for samtidig brug af andre lægemidler, der indeholder eller øger kaliumindholdet, og vedtog følgende formulering: *"Hvis et lægemiddel, der påvirker kaliumindholdet, anses for at være nødvendigt i kombination med valsartan, anbefales overvågning af plasmakaliumniveau"*.

CHMP fandt også, at der var behov for særlige forsigtighedsregler for patienter med leverinsufficiens og/eller cholestasis, da størstedelen af valsartan hovedsageligt elimineres som uforandret lægemiddel i galden via leverclearance. På grund af det høje terapeutiske indeks for valsartan anses ingen indledende dosisjustering for at være nødvendig hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion (uden cholestasis). På grundlag af en farmakokinetisk undersøgelse bør valsartan-dosis ikke overstige 80 mg hos disse patienter, og det bør anvendes med forsigtighed.

CHMP var enig i den foreslåede formulering af forsigtighedsreglerne for dosering af Diovan, da der ikke kræves dosisjustering for patienter med en kreatininclearance >10 ml/min, og da valsartan-dosis hos patienter med mild til moderat leverinsufficiens uden cholestasis ikke bør overstige 80 mg (jf. afsnit 4.4).

Afsnit 4.5, 5.1 og 5.2 er blevet ajourført for at garantere lægemidlets sikkerhed.

Følgende sætning er blevet tilføjet afsnit 5.2: *"Diovan er ikke blevet undersøgt hos patienter med alvorlig leverdysfunktion"*. Der findes ingen data for patienter med en kreatininclearance <10 ml/min og patienter i dialysebehandling, og valsartan bør derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

4.8 - Bivirkninger

Den vigtigste diskussion i forbindelse med dette afsnit vedrørte præsentationen af bivirkninger i produktresuméet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen udarbejdede en enkelt tabel indeholdende alle relevante bivirkninger ved alle tre indikationer: hypertension, post-myokardieinfarkt og CHF. CHMP anmodede dog om, at alle indikationerne blev sammenfattet i en enkelt tabel i overensstemmelse med vejledningen vedrørende produktresuméer: Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog, at der blev indsat indikationsspecifikke fodnoter, men CHMP fandt, at den foreslåede omfattende brug af fodnoter har ringe værdi for den ordinerende læge, og bivirkningerne er blevet flyttet til den kategori, der repræsenterer den højeste frekvens (jf. det vedhæftede produktresumé og indlægsseddel).

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUME, ETIKETTERING OG INDLÆGGSSEDDEL

Ud fra følgende betragtninger:

- Formålet med indbringelsen af sagen var at harmonisere produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen.

- Produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har foreslået, er blevet vurderet på baggrund af den indsendte dokumentation og udvalgets faglige drøftelse -

anbefaler CHMP en ændring af de(n) markedsføringstilladelse(r), for hvilke(n) produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen fremgår af bilag III for Diovan og tilknyttede navne (se bilag I).

BILAG III

**PRODUKTRESUME,
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Diovan og tilhørende navne (se bilag I) 40 mg filmoovertrukne tabletter
Diovan og tilhørende navne (se bilag I) 40 mg kapsler, hårde
Diovan og tilhørende navne (se bilag I) 80 mg filmoovertrukne tabletter
Diovan og tilhørende navne (se bilag I) 80 mg kapsler, hårde
Diovan og tilhørende navne (se bilag I) 160 mg filmoovertrukne tabletter
Diovan og tilhørende navne (se bilag I) 160 mg kapsler, hårde
Diovan og tilhørende navne (se bilag I) 320 mg filmoovertrukne tabletter
[Se Bilag I – Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En filmoovertrukken tablet indeholder 40 mg valsartan
En kapsel indeholder 40 mg valsartan
En filmoovertrukken tablet indeholder 80 mg valsartan
En kapsel indeholder 80 mg valsartan
En filmoovertrukken tablet indeholder 160 mg valsartan
En kapsel indeholder 160 mg valsartan
En filmoovertrukken tablet indeholder 320 mg valsartan

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.
[Udfyldes nationalt]

3. LÆGEMIDDELFORM

[Udfyldes nationalt]

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Nyligt myokardieinfarkt

Behandling af klinisk stabile patienter med symptomatisk hjertesvigt eller asymptomatisk venstre ventrikulær systolisk dysfunktion efter nyligt (12 timer – 10 dage) myokardieinfarkt (se pkt. 4.4 og pkt. 5.1).

Hjertesvigt

Behandling af symptomatisk hjertesvigt når ACE-hæmmere ikke kan anvendes, eller som tillægsbehandling til ACE-hæmmere når betablokkere ikke kan anvendes (se pkt. 4.4 og 5.1).

Hypertension

Behandling af essentiel hypertension.

Nyligt myokardieinfarkt

Behandling af klinisk stabile patienter med symptomatisk hjertesvigt eller asymptomatisk venstre ventrikulær systolisk dysfunktion efter nyligt (12 timer – 10 dage) myokardieinfarkt (se pkt. 4.4 og pkt. 5.1).

Hjertesvigt

Behandling af symptomatisk hjertesvigt når ACE-hæmmere ikke kan anvendes, eller som tillægsbehandling til ACE-hæmmere når betablokkere ikke kan anvendes (se pkt. 4.4 og 5.1).

Hypertension

Behandling af essentiel hypertension.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Nyligt myokardieinfarkt

Til klinisk stabile patienter kan behandling initieres helt ned til 12 timer efter et myokardieinfarkt. Efter en initial dosis på 20 mg 2 gange daglig, skal valsartan titreres til 40 mg, 80 mg og 160 mg 2 gange daglig over de næste få uger. Startdosis opnås ved at dele 40 mg tabletten.

Den maksimale måldosis er 160 mg 2 gange daglig. Generelt anbefales det, at patienterne når et dosisniveau på 80 mg 2 gange daglig i løbet af 2 uger efter påbegyndt behandling og, at den maksimale måldosis på 160 mg 2 gange daglig nås i løbet af 3 måneder, afhængig af patientens tolerabilitet. Hvis der opstår symptomatisk hypotension eller nyreinsufficiens, skal dosisreduktion overvejes.

Valsartan kan anvendes af patienter, som er i anden behandling for post-myokardieinfarkt, f.eks. trombolytika, acetylsalicylsyre, betablokkere, statiner og diuretika. Kombination med ACE-hæmmere anbefales ikke (se pkt. 4.4 og pkt. 5.1).

Evaluerings af patienter med post-myokardieinfarkt bør altid inkludere vurdering af nyrefunktionen.

Hjertesvigt

Den anbefalede startdosis af Diovan er 40 mg 2 gange daglig. Optitrering til 80 mg og 160 mg 2 gange daglig skal foretages med intervaller på mindst to uger til højeste dosis, som tolereres af patienten. Det bør overvejes at reducere dosis af samtidigt administreret diuretika. Højeste daglige dosis administreret i kliniske forsøg er 320 mg i delte doser.

Valsartan kan administreres med andre hjertesvigtbehandlinger. Trippel-kombinationen af en ACE-hæmmer, en beta-blokker og valsartan kan dog ikke anbefales (se pkt. 4.4 og pkt. 5.1).

Evaluerings af patienter med hjertesvigt bør altid inkludere vurdering af nyrefunktionen.

Hypertension

Den anbefalede startdosis af Diovan er 80 mg en gang daglig. Den antihypertensive effekt ses i betydelig grad inden for 2 uger, og maksimal effekt opnås inden for 4 uger. Hos nogle patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret, kan dosis øges til 160 mg og til maksimalt 320 mg.

Diovan kan også administreres sammen med andre antihypertensive lægemidler. Ved tilføjelse af et diuretikum som f.eks. hydrochlorthiazid vil blodtrykket falde yderligere hos disse patienter.

Nyligt myokardieinfarkt

Til klinisk stabile patienter kan behandling initieres helt ned til 12 timer efter et myokardieinfarkt. Efter en initial dosis på 20 mg 2 gange daglig, skal valsartan titreres til 40 mg, 80 mg og 160 mg 2 gange daglig over de næste få uger. Startdosis opnås ved at dele 40 mg tabletten.

Den maksimale måldosis er 160 mg 2 gange daglig. Generelt anbefales det, at patienterne når et dosisniveau på 80 mg 2 gange daglig i løbet af 2 uger efter påbegyndt behandling og, at den maksimale måldosis på 160 mg 2 gange daglig nås i løbet af 3 måneder, afhængig af patientens tolerabilitet. Hvis der opstår symptomatisk hypotension eller nyreinsufficiens, skal dosisreduktion overvejes.

Valsartan kan anvendes af patienter, som er i anden behandling for post-myokardieinfarkt, f.eks. trombolytika, acetylsalicylsyre, betablokkere, statiner og diuretika. Kombination med ACE-hæmmere anbefales ikke (se pkt. 4.4 og pkt. 5.1).

Evaluerings af patienter med post-myokardieinfarkt bør altid inkludere vurdering af nyrefunktionen.

Hjertesvigt

Den anbefalede startdosis af Diovan er 40 mg 2 gange daglig. Optitrering til 80 mg og 160 mg 2 gange daglig skal foretages med intervaller på mindst to uger til højeste dosis, som tolereres af patienten. Det bør overvejes at reducere dosis af samtidigt administreret diuretika. Højeste daglige dosis administreret i kliniske forsøg er 320 mg i delte doser.

Valsartan kan administreres med andre hjertesvigtbehandlinger. Tripple-kombinationen af en ACE-hæmmer, en beta-blokker og valsartan kan dog ikke anbefales (se pkt. 4.4 og pkt. 5.1).
Evaluerings af patienter med hjertesvigt bør altid inkludere vurdering af nyrefunktionen.

Hypertension.

Den anbefalede startdosis af Diovan er 80 mg en gang daglig. Den antihypertensive effekt ses i betydelig grad inden for 2 uger, og maksimal effekt opnås inden for 4 uger. Hos nogle patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret, kan dosis øges til 160 mg og til maksimalt 320 mg.

Diovan kan også administreres sammen med andre antihypertensive lægemidler. Ved tilføjelse af et diuretikum som f.eks. hydrochlorthiazid vil blodtrykket falde yderligere hos disse patienter.

Administrationsmetode

Diovan kan tages uafhængigt af måltider og bør administreres sammen med vand.

Yderligere informationer vedrørende særlige populationer

Ældre

Der kræves ingen dosisjustering hos ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen dosisjustering for patienter med en kreatinin-clearance >10 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let til moderat leverinsufficiens uden cholestasis bør dosis af valsartan ikke overskride 80 mg. Diovan er kontraindiceret hos patienter med alvorlig leverinsufficiens og hos patienter med cholestasis (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pædiatriske patienter

Diovan bør ikke anvendes til børn under 18 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- Alvorlig leverinsufficiens, biliær cirrose og cholestasis.
- Andet og tredje trimester af graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hyperkaliæmi:

Samtidig brug af kaliumtilskud, kaliumbesparende diuretika, salterstatninger indeholdende kalium eller andre produkter, som kan øge kaliumniveauet (heparin o. lign.) kan ikke anbefales. Monitorering af kalium bør ske efter behov.

Patienter med natrium- og/eller væskemangel

Symptomatisk hypotension kan i sjældne tilfælde opstå efter påbegyndt behandling med Diovan hos patienter med alvorlig natrium- og/eller væskemangel, såsom de, der får høje doser af diuretika. Natrium- og/eller væskemangel bør derfor korrigeres før behandlingsstart med Diovan som for eksempel ved reduktion af diuretikadosis.

Nyrearteriestenose

Hos patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose i en enkelt nyre, er sikkerheden ved brug af Diovan ikke klarlagt.

Korttidsbehandling af 12 patienter med renovaskulær hypertension sekundært til unilateral nyrearteriestenose bevirkede ingen signifikant ændring af den renale hæmodynamik, serum-kreatinin eller blodurinstof (BUN). Imidlertid anbefales monitorering af nyrefunktionen, når patienter behandles med valsartan, fordi andre

stoffer, som påvirker renin-angiotensin-systemet, kan øge blodurinstof og serum-kreatinin hos patienter med unilateral nyrearterienose.

Nyretransplantation

Der er på nuværende tidspunkt ingen erfaring med sikkerheden ved brug af Diovan til patienter, som for nyligt er blevet nyretransplanteret.

Primær hyperaldosteronisme

Patienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med Diovan, da deres renin-angiotensin-system ikke er aktiveret.

Aorta- og mitralklapstenose; obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som ved andre vasodilatorer bør der udvises særlig forsigtighed over for patienter, med aorta- eller mitralklapstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (HOCM).

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ikke dosisjustering for patienter med en kreatinin-clearance >10 ml/min. Der foreligger endnu ingen erfaring med sikkerheden ved brug til patienter med en kreatinin-clearance <10 ml/min og patienter i dialysebehandling, derfor bør valsartan anvendes med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Diovan bør anvendes med forsigtighed til patienter med mildt til moderat leverinsufficiens uden cholestasis (se pkt. 4.2 og 5.2).

Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister (AIIA) bør ikke påbegyndes under graviditet. Medmindre fortsat behandling med AIIA vurderes at være nødvendig, bør patienter, som planlægger at blive gravide, skiftes til en alternativ hypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug ved graviditet. Ved konstateret graviditet skal behandlingen med AIIA afbrydes med det samme, og om nødvendigt skal en anden behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nyligt myokardieinfarkt

Kombinationsbehandling med captopril og valsartan har ikke vist yderligere klinisk effekt, tværtimod øges risikoen for bivirkninger sammenlignet med behandling med de respektive lægemidler alene (se pkt. 4.8 og 5.1). Derfor kan kombinationen af valsartan og en ACE-hæmmer ikke anbefales. Der skal udvises forsigtighed når behandling af post-myokardieinfarktpatienter indledes. Evaluering af post-myokardieinfarktpatienter bør altid inkludere vurdering af nyrefunktionen (se pkt. 4.2). Brug af Diovan til post-myokardieinfarktpatienter medfører ofte en vis reduktion af blodtrykket, men seponering af behandlingen på grund af vedvarende symptomatisk hypotension er normalt ikke nødvendigt forudsat, at doseringsvejledningen følges (se pkt. 4.2).

Hjertesvigt

Hos patienter med hjertesvigt har den tredobbelte kombination af en ACE-hæmmer, en beta-blokker og valsartan ikke vist nogen klinisk fordel (se pkt. 5.1). Denne kombination øger tilsyneladende risikoen for bivirkninger, og anbefales derfor ikke.

Der skal udvises forsigtighed når behandling af patienter med hjertesvigt indledes. Evaluering af patienter med hjertesvigt bør altid inkludere vurdering af nyrefunktionen (se pkt. 4.2).

Brug af Diovan til patienter med hjertesvigt medfører ofte en vis reduktion af blodtrykket, men seponering af behandlingen på grund af vedvarende symptomatisk hypotension er normalt ikke nødvendigt forudsat, at doseringsvejledningen følges (se pkt. 4.2).

Hos patienter, hvis nyrefunktion kan afhænge af aktiviteten af renin-angiotensin-systemet (f.eks. patienter med alvorlig kongestiv hjerterinsufficiens), er behandling med ACE-hæmmere blevet relateret til oliguri og/eller progressiv azotæmi og i sjældne tilfælde til akut nyresvigt og/eller død. Da valsartan er en angiotensin II-antagonist, kan det ikke udelukkes, at anvendelse af Diovan kan associeres med forringelse af nyrefunktionen.

Nyligt myokardieinfarkt

Kombinationsbehandling med captopril og valsartan har ikke vist yderligere klinisk effekt, tværtimod øges risikoen for bivirkninger sammenlignet med behandling med de respektive lægemidler alene (se pkt. 4.8 og 5.1). Derfor kan kombinationen af valsartan og en ACE-hæmmer ikke anbefales.

Der skal udvises forsigtighed når behandling af post-myokardieinfarktpatienter indledes. Evaluering af post-myokardieinfarktpatienter bør altid inkludere vurdering af nyrefunktionen (se pkt. 4.2).

Brug af Diovan til post-myokardieinfarktpatienter medfører ofte en vis reduktion af blodtrykket, men seponering af behandlingen på grund af vedvarende symptomatisk hypotension er normalt ikke nødvendigt forudsat, at doseringsvejledningen følges (se pkt. 4.2).

Hjertesvigt

Hos patienter med hjertesvigt har den tredobbelte kombination af en ACE-hæmmer, en beta-blokker og valsartan ikke vist nogen klinisk fordel (se pkt. 5.1). Denne kombination øger tilsyneladende risikoen for bivirkninger, og anbefales derfor ikke.

Der skal udvises forsigtighed når behandling af patienter med hjertesvigt indledes. Evaluering af patienter med hjertesvigt bør altid inkludere vurdering af nyrefunktionen (se pkt. 4.2).

Brug af Diovan til patienter med hjertesvigt medfører ofte en vis reduktion af blodtrykket, men seponering af behandlingen på grund af vedvarende symptomatisk hypotension er normalt ikke nødvendigt forudsat, at doseringsvejledningen følges (se pkt. 4.2).

Hos patienter, hvis nyrefunktion kan afhænge af aktiviteten af renin-angiotensin-systemet (f.eks. patienter med alvorlig kongestiv hjertheinsufficiens), er behandling med ACE-hæmmere blevet relateret til oliguri og/eller progressiv azotæmi og i sjældne tilfælde til akut nyresvigt og/eller død. Da valsartan er en angiotensin II-antagonist, kan det ikke udelukkes, at anvendelse af Diovan kan associeres med forringelse af nyrefunktionen.

Andre tilstande med stimulation af renin-angiotensin-systemet

Hos patienter, hvis nyrefunktion kan afhænge af aktiviteten af renin-angiotensin-systemet (f.eks. patienter med alvorlig kongestiv hjertheinsufficiens), er behandling med ACE-hæmmere blevet relateret til oliguri og/eller progressiv azotæmi og i sjældne tilfælde til akut nyresvigt og/eller død. Da valsartan er en angiotensin II-antagonist, kan det ikke udelukkes, at anvendelse af Diovan kan associeres med forringelse af nyrefunktionen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig anvendelse anbefales ikke

Lithium

Reversible forhøjelser af serum-lithium-koncentrationer og toksicitet er blevet rapporteret ved samtidig brug af ACE-hæmmere. På grund af den manglende erfaring med samtidig brug af valsartan og lithium, kan denne kombination ikke anbefales. Hvis kombinationen viser sig nødvendig, anbefales omhyggelig monitorering af serum-lithium-niveauerne.

Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, salterstatninger indeholdende kalium og andre stoffer, der kan forhøje kalium-niveauerne

Hvis et lægemiddel, som påvirker kaliumniveauerne, vurderes nødvendigt i kombination med valsartan, tilrådes monitorering af kalium-plasma-veauerne.

Forsigtighed er påkrævet ved samtidig brug

Non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er), herunder selektive COX-2-hæmmere, acetylsalicylsyre >3 g/dag, og ikke-selektive NSAID'er

Når angiotensin II-antagonister administreres samtidigt med NSAID'er, kan der forekomme en svækkelse af den antihypertensive effekt. Yderligere kan samtidig brug af angiotensin II-antagonister og NSAID'er føre til en øget risiko for forværring af nyrefunktionen og forhøjet kaliumindhold i serum. Det anbefales derfor at monitorere nyrefunktionen i begyndelsen af behandlingen, lige som tilstrækkelig hydrering af patienten anbefales.

Andet

I lægemiddelinteraktionsstudier med valsartan er der ikke fundet klinisk signifikante interaktioner med valsartan eller med nogen af de følgende stoffer: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorthiazid, amlodipin, glibenclamid.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Det frarådes at bruge angiotensin II-antagonister (AIIA) under første trimester af graviditeten (se pkt. 4.4). Brug af AIIA er kontraindiceret under andet og tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologisk data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter eksponering for ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. En let forhøjet risiko kan dog ikke udelukkes. Der er ingen kontrollerede epidemiologiske data angående risikoen ved brug af AIIA, men lignende risici kan eksistere for denne gruppe af lægemidler. Medmindre fortsat behandling med AIIA vurderes at være nødvendig, bør patienter, som planlægger at blive gravide, skiftes til en alternativ hypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug ved graviditet. Ved konstateret graviditet skal behandlingen med AIIA afbrydes med det samme, og om nødvendigt skal en anden behandling påbegyndes.

Eksponering for behandling med AIIA under andet og tredje trimester er kendt for at medføre human føtotoxicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, forsinket kranieossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkalæmi), se også pkt. 5.3 "Prækliniske sikkerhedsdata".

Det anbefales at udføre ultralydsscanning for at tjekke nyrefunktionen og kraniet, hvis fosteret har været udsat for AIIA fra andet trimester.

Spædbørn, hvis mødre har taget AIIA skal observeres tæt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amning:

Da der ikke foreligger tilgængelig dokumentation vedrørende brug af valsartan under amning, kan det ikke anbefales at bruge Diovan, og alternative behandlinger med bedre etableret sikkerhedsprofil bør foretrækkes i ammeperioden, især ved amning af neonatale eller spædbørn født før termin.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj. Når man fører motorkøretøj eller betjener maskiner, bør der tages hensyn til, at svimmelhed og træthed undertiden kan forekomme.

4.8 Bivirkninger

I kontrollerede, kliniske undersøgelser af patienter med hypertension var den samlede forekomst af bivirkninger sammenlignelig med placebos og overensstemmende med valsartans farmakologi. Forekomsten af bivirkninger syntes ikke at være relateret til dosis eller behandlingsvarighed og viste heller ingen forbindelse med køn, alder eller race.

Bivirkninger rapporteret i kliniske undersøgelser, erfaring efter markedsføring og laboratoriefund er angivet i nedenstående tabel ordnet efter organklasser.

Bivirkninger er angivet efter hyppighed med de hyppigste først efter følgende regler: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) eller meget sjælden ($< 1/10.000$) inklusive isolerede rapporter. Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne ordnet i faldende sværhedsgrad.

For alle bivirkninger rapporteret fra erfaring efter markedsføring og laboratoriefund er det ikke muligt at anføre bivirkningsfrekvens, de er derfor nævnt med hyppighed angivet som “ikke kendt”.

- **Overfølsomhed**

Blod og lymfesystem	
Ikke kendt	Fald i hæmoglobin, fald i hæmatokrit, neutropeni, trombocytopeni
Immunsystemet	
Ikke kendt	Hypersensitivitetsreaktioner inklusive serumsyge
Metabolisme og ernæring	
Ikke kendt	Øget serum-kalium
Øre og labyrint	
Ikke almindelig	Vertigo
Vaskulære sygdomme	
Ikke kendt	Vasculitis
Luftveje, thorax og mediastinum	
Ikke almindelig	Hoste
Mave-tarm-kanalen	
Ikke almindelig	Abdominalsmerter
Lever og galdeveje	
Ikke kendt	Forhøjede leverfunktionstal herunder forhøjet serum-bilirubin
Hud og subkutane væv	
Ikke kendt	Angioødem, udslæt, pruritus
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke kendt	Myalgi
Nyrer og urinveje	
Ikke kendt	Nyresvigt og nyreinsufficiens, forhøjet serum-kreatinin
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Ikke almindelig	Træthed

Den sikkerhedsprofil, der er set i kontrollerede, kliniske forsøg hos patienter med post-myokardieinfarkt og/eller hjertesvigt, er anderledes end den overordnede sikkerhedsprofil, der er set hos hypertensive patienter. Dette kan skyldes patienternes underliggende sygdom. Bivirkninger, der forekom hos patienter med post-myokardieinfarkt og/eller hjertesvigt, er angivet i nedenstående tabel:

- **Post-myokardieinfarkt og/eller hjertesvigt**

Blod og lymfesystem	
Ikke kendt	Trombocytopeni
Immunsystemet	
Ikke kendt	Hypersensitivitetsreaktioner inklusive serumsyge
Metabolisme og ernæring	
Ikke almindelig	Hyperkaliæmi
Ikke kendt	Øget serum-kalium
Nervesystemet	

Almindelig	Svimmelhed, stillingsbetinget svimmelhed
Ikke almindelig	Synkope, hovedpine
Øre og labyrint	
Ikke almindelig	Vertigo
Hjerte	
Ikke almindelig	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	Hypotension, ortostatisk hypotension
Ikke kendt	Vasculitis
Luftveje, thorax og mediastinum	
Ikke almindelig	Hoste
Mave-tarm-kanalen	
Ikke almindelig	Kvalme, diarré
Lever og galdeveje	
Ikke kendt	Forhøjede leverfunktionstal
Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig	Angioødem
Ikke kendt	Udslæt, pruritus
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke kendt	Myalgi
Nyrer og urinveje	
Almindelig	Nyresvigt og nyreinsufficiens
Ikke almindelig	Akut nyresvigt, forhøjet serum-kreatinin
Ikke kendt	Forhøjet blodurinstof
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Ikke almindelig	Asteni, træthed

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering med Diovan kan resultere i udtalt hypotension, som kan føre til nedsat bevidsthedsniveau, kredsløbskollaps og/eller chok.

Behandling

Den terapeutiske vurdering afhænger af tidspunktet for indtagelse og af symptomernes art og alvor. I behandlingen er stabilisering af kredsløbet det vigtigste.

Såfremt der opstår hypotension, skal patienten placeres i rygliggende stilling, og der bør hurtigt gives salt- og væskesupplement.

Det er usandsynligt at Valsartan fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Angiotensin II-antagonister, almindelig, ATC-kode: C09CA03

Valsartan er en oralt, aktiv, potent og specifik angiotensin II-receptorantagonist. Det virker selektivt på AT₁-receptor subtypen, som er ansvarlig for angiotensin II's kendte virkninger. Efter hæmning af AT₁-receptoren med valsartan forhøjes angiotensin II's plasmaniveau. Dette kan stimulere den ublokerede AT₂-receptor subtype, som tilsyneladende modvirker effekten af AT₁-receptoren. Valsartan udviser ikke partiel agonistaktivitet på AT₁-receptoren og har en meget højere (ca. 20.000 gange) affinitet for AT₁-receptoren end for AT₂-receptoren. Valsartan er ikke kendt for at binde sig til eller blokere andre hormonreceptorer eller ion-kanaler, der vides at være vigtige for den kardiovaskulære regulering.

Valsartan hæmmer ikke ACE (også kendt som kininase II), som omdanner angiotensin I til angiotensin II og nedbryder bradykinin. Da der ikke er nogen virkning på ACE og ingen potensering af bradykinin eller substans P, er det usandsynligt, at angiotensin II-antagonister vil være forbundet med hoste. I kliniske undersøgelser, hvor valsartan blev sammenlignet med en ACE-hæmmer, var incidensen af tør hoste signifikant ($P < 0,05$) mindre hos patienter i valsartanbehandling end hos patienter i behandling med en ACE-hæmmer (henholdsvis 2,6 % versus 7,9 %). I en klinisk undersøgelse med patienter, som tidligere havde haft tør hoste under behandling med en ACE-hæmmer, konstateredes tør hoste hos 19,5 % af patienterne i valsartanbehandling, 19,0 % i thiazidbehandling, sammenholdt med 68,5 % i behandling med en ACE-hæmmer ($P < 0,05$).

Nyligt myokardieinfarkt

VALIANT-undersøgelsen (The VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial) var en randomiseret, kontrolleret, multinational, dobbeltblindet undersøgelse med 14.703 patienter med akut myokardieinfarkt og tegn, symptomer eller radiologisk verificeret kongestivt hjertesvigt og/eller venstre ventrikulær systolisk dysfunktion (påvist ved en uddrivningsfraktion på ≤ 40 % ved radionukleid ventrikulografi eller ≤ 35 % ved ekkokardiografi eller ventrikulær kontrast-angiografi). Patienterne blev randomiseret inden for 12 timer til 10 dage efter indtræden af symptomer på myokardieinfarkt til valsartan, captopril eller en kombination af begge. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 2 år. Det primære endepunkt var tid til mortalitet uanset årsag.

Valsartan var lige så effektivt som captopril til reduktion af totalmortalitet efter myokardieinfarkt. Totalmortaliteten var ensartet i valsartan- (19,9 %), captopril- (19,5 %) og valsartan + captopril- (19,3 %) grupperne. Kombinationen af valsartan og captopril gav ikke yderligere fordele i forhold til captopril alene. Der var ingen forskel mellem valsartan og captopril med hensyn til totalmortalitet, baseret på alder, køn, race, baseline-behandlinger eller tilgrundliggende sygdom. Valsartan var også effektivt med hensyn til forlængelse af tiden til og reduktion af kardiovaskulær mortalitet, hospitalisering for hjertesvigt, recidiverende myokardieinfarkt, genoplivning ved hjertestop samt non-fatal apopleksi (sekundært sammensat endepunkt).

Sikkerhedsprofilen for valsartan stemte overens med det kliniske forløb hos patienter behandlet efter myokardieinfarkt. Med hensyn til nyrefunktion blev der observeret fordobling af serumkreatinin hos 4,2 % af de valsartan-behandlede patienter, 4,8 % af patienterne behandlet med valsartan+captopril og 3,4 % af de captopril-behandlede patienter. Ophør som følge af forskellige former for nyreinsufficiens forekom hos 1,1 % af de valsartan-behandlede patienter, 1,3 % af patienterne behandlet med valsartan+captopril og 0,8 % af de captopril-behandlede patienter. Der bør inkluderes en vurdering af nyrefunktionen ved evaluering af patienterne efter myokardieinfarkt.

Der var ingen forskel i totalmortalitet, kardiovaskulær mortalitet eller morbiditet når betablokkere blev administreret sammen med kombinationen af valsartan og captopril, valsartan alene eller captopril alene. Uafhængigt af forsøgsmedicinen var mortaliteten lavere i den gruppe af patienter der blev behandlet med betablokkere, hvilket tyder på, at den kendte fordel ved betablokkere hos denne population opretholdtes i dette forsøg.

Hjertesvigt

Val-HeFT var et randomiseret, kontrolleret, multinationalt, klinisk forsøg, hvor valsartan blev sammenlignet med placebo med hensyn til morbiditet og mortalitet hos 5010 patienter med hjertesvigt NYHA-klasse II (62 %), III (36 %) og IV (2 %) i konventionel behandling samt LVEF < 40 % og LVIDD (left ventricular internal diastolic diameter) $> 2,9$ cm/m². Basis behandling inkluderede ACE-hæmmere (93 %), diuretika (86 %), digoxin (67 %) og betablokkere (36 %). Den gennemsnitlige varighed af opfølgning var næsten 2 år. Gennemsnitlig daglig dosis af Diovan i Val-HeFT var 254 mg. Forsøget havde 2 primære effektmål: Mortalitet af enhver årsag (tid til død) og samlet mortalitet og hjertesvigtmorbiditet (tid til første sygdomshændelse) defineret som død, pludselig død med genoplivning, hospitalisering for hjertesvigt eller administration af intravenøse inotropika eller vasodilatorer i 4 timer eller derover uden hospitalisering.

Mortalitet af enhver årsag var ensartet ($p=NS$) i valsartan- (19,7 %) og placebo- (19,4 %) grupperne. Den primære fordel var på 27,5 % (95 % konfidensinterval: 17 til 37 %) reduktion af risiko for tid til første hospitalisering pga. hjertesvigt (13,9 % vs. 18,5 %). Resultater, der taler til fordel for placebo (samlet

mortalitet og morbiditet var 21,9 % ved placebo vs. 25,4 % i valsartan-gruppen) blev observeret for de patienter, der fik tredobbelts kombination af en ACE-hæmmer, en beta-blokker og valsartan.

I en undergruppe af patienter, der ikke fik en ACE-hæmmer (n=366), var morbiditetsfordelene størst. I denne undergruppe blev mortaliteten uanset årsag signifikant reduceret med valsartan sammenlignet med placebo med 33 % (95 % konfidensinterval: -6 % til 58 %) (17,3 % valsartan vs. 27,1 % placebo) og den samlede mortalitets- og morbiditetsrisiko blev signifikant reduceret med 44 % (24,9 % valsartan vs. 42,5 % placebo).

Hos patienter, der fik en ACE-hæmmer uden betablokker, var mortaliteten uanset årsag ensartet (p=NS) i valsartan- (21,8 %) og placebo- (22,5 %) gruppen. Den samlede mortalitets- og morbiditetsrisiko blev signifikant reduceret med 18,3 % (95 % konfidensinterval: 8% til 28%) med valsartan sammenlignet med placebo (31,0% vs. 36,3%).

I den samlede Val-HeFT population viste patienter behandlet med valsartan signifikante forbedringer i NYHA-klasse og tegn og symptomer på hjertesvigt, inklusive dyspnø, træthed, ødem og rallen sammenlignet med placebo. Patienter behandlet med valsartan havde bedre livskvalitet, påvist ved ændring i livskvalitetsscore (Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life score) fra baseline ved effektmål end placebo. Uddrivningsfraktionen øgedes signifikant, og LVIDD reduceredes signifikant fra baseline til endepunkt hos patienter behandlet med valsartan sammenlignet med placebo.

Hypertension

Når Diovan administreres til hypertensive patienter, sker der en reduktion af blodtrykket uden påvirkning af pulsen.

Efter oral indtagelse af en enkelt dosis, sætter den antihypertensive effekt ind hos de fleste patienter i løbet af 2 timer, og den maksimale reduktion af blodtrykket opnås i løbet af 4-6 timer. Den antihypertensive effekt varer i 24 timer efter dosis. Ved gentagen dosering opnås den antihypertensive effekt i væsentlig grad inden for 2 uger, og maksimale effekter opnås inden for 4 uger og opretholdes under vedvarende behandling. Ved kombination med hydrochlorthiazid opnås yderligere signifikant additiv blodtryksnænkning.

Pludselig seponering af Diovan har ikke resulteret i rebound-hypertension eller andre uønskede hændelser.

Hos hypertensive patienter med type 2-diabetes og mikroalbuminuri har valsartan vist sig at reducere udskillelse af albumin via urinen. MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan)-undersøgelsen vurderede reduktionen i udskillelse af albumin via urinen (UAE) med valsartan (80-160 mg/od) versus amlodipin (5-10 mg/od), hos 332 type 2 diabetespatienter (gennemsnitsalder: 58 år; 265 mænd) med mikroalbuminuri (valsartan: 58 µg/min; amlodipin: 55,4 µg/min) og normalt eller højt blodtryk og med bevaret nyrefunktion (blodkreatinin <120 µmol/l). Efter 24 uger var UAE reduceret (p<0,001) med 42 % (-24,2 µg/min; 95 % konfidensinterval: -40,4 til -19,1) med valsartan og cirka 3 % (-1,7 µg/min; 95 % konfidensinterval: -5,6 til 14,9) med amlodipin trods ensartet reduktion af blodtryksværdierne i begge grupper.

DROP (Diovan Reduction of Proteinuria)-undersøgelsen undersøgte yderligere effektiviteten af valsartan mht. reduktion af UAE hos 391 hypertensive patienter (BT=150/88 mmHg) med type 2-diabetes, albuminuri (gennemsnit=102 µg/min; 20-700 µg/min) og bevaret nyrefunktion (gennemsnitlig serumkreatinin = 80 µmol/l). Patienterne blev randomiseret til en af 3 valsartandoser (160, 320 og 640 mg/od) og behandledes i 30 uger. Formålet med undersøgelsen var at bestemme den optimale valsartandosis til reduktion af UAE hos hypertensive patienter med type 2-diabetes. Efter 30 uger var den procentmæssige ændring af UAE signifikant reduceret med 36 % i forhold til baseline med valsartan 160 mg (95 % konfidensinterval: 22 til 47 %) og med 44 % med valsartan 320 mg (95 % konfidensinterval: 31 til 54 %). Heraf udledtes, at 160-320 mg valsartan gav klinisk relevante reduktioner af UAE hos hypertensive patienter med type 2-diabetes.

Nyligt myokardieinfarkt

VALIANT-undersøgelsen (The VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial) var en randomiseret, kontrolleret, multinational, dobbeltblindet undersøgelse med 14.703 patienter med akut myokardieinfarkt og tegn, symptomer eller radiologisk verificeret kongestivt hjertesvigt og/eller venstre ventrikulær systolisk dysfunktion (påvist ved en uddrivningsfraktion på ≤ 40 % ved radionukleid ventrikulografi eller ≤ 35 % ved ekkokardiografi eller ventrikulær kontrast-angiografi). Patienterne blev randomiseret inden for 12 timer til 10 dage efter indtræden af symptomer på myokardieinfarkt til valsartan, captopril eller en

kombination af begge Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 2 år. Det primære endepunkt var tid til mortalitet uanset årsag.

Valsartan var lige så effektivt som captopril til reduktion af totalmortalitet efter myokardieinfarkt. Totalmortaliteten var ensartet i valsartan- (19,9 %), captopril- (19,5 %) og valsartan + captopril- (19,3 %) grupperne. Kombinationen af valsartan og captopril gav ikke yderligere fordele i forhold til captopril alene. Der var ingen forskel mellem valsartan og captopril med hensyn til totalmortalitet, baseret på alder, køn, race, baseline-behandlinger eller tilgrundliggende sygdom. Valsartan var også effektivt med hensyn til forlængelse af tiden til og reduktion af kardiovaskulær mortalitet, hospitalisering for hjertesvigt, recidiverende myokardieinfarkt, genoplivning ved hjerterestop samt non-fatal apopleksi (sekundært sammensat endepunkt).

Sikkerhedsprofilen for valsartan stemte overens med det kliniske forløb hos patienter behandlet efter myokardieinfarkt. Med hensyn til nyrefunktion blev der observeret fordobling af serumkreatinin hos 4,2 % af de valsartan-behandlede patienter, 4,8 % af patienterne behandlet med valsartan+captopril og 3,4 % af de captopril-behandlede patienter. Ophør som følge af forskellige former for nyreinsufficiens forekom hos 1,1 % af de valsartan-behandlede patienter, 1,3 % af patienterne behandlet med valsartan+captopril og 0,8 % af de captopril-behandlede patienter. Der bør inkluderes en vurdering af nyrefunktionen ved evaluering af patienterne efter myokardieinfarkt.

Der var ingen forskel i totalmortalitet, kardiovaskulær mortalitet eller morbiditet når betablokkere blev administreret sammen med kombinationen af valsartan og captopril, valsartan alene eller captopril alene. Uafhængigt af forsøgsmedicinen var mortaliteten lavere i den gruppe af patienter der blev behandlet med betablokkere, hvilket tyder på, at den kendte fordel ved betablokkere hos denne population opretholdtes i dette forsøg.

Hjertesvigt

Val-HeFT var et randomiseret, kontrolleret, multinationalt, klinisk forsøg, hvor valsartan blev sammenlignet med placebo med hensyn til morbiditet og mortalitet hos 5010 patienter med hjertesvigt NYHA-klasse II (62 %), III (36 %) og IV (2 %) i konventionel behandling samt LVEF <40 % og LVIDD (left ventricular internal diastolic diameter) >2,9 cm/m². Basis behandling inkluderede ACE-hæmmere (93 %), diuretika (86 %), digoxin (67 %) og betablokkere (36 %). Den gennemsnitlige varighed af opfølgning var næsten 2 år. Gennemsnitlig daglig dosis af Diovan i Val-HeFT var 254 mg. Forsøget havde 2 primære effektmål: Mortalitet af enhver årsag (tid til død) og samlet mortalitet og hjertesvigtmorbiditet (tid til første sygdomshændelse) defineret som død, pludselig død med genoplivning, hospitalisering for hjertesvigt eller administration af intravenøse inotropika eller vasodilatorer i 4 timer eller derover uden hospitalisering.

Mortalitet af enhver årsag var ensartet (p=NS) i valsartan- (19,7 %) og placebo- (19,4 %) grupperne. Den primære fordel var på 27,5 % (95 % konfidensinterval: 17 til 37 %) reduktion af risiko for tid til første hospitalisering pga. hjertesvigt (13,9 % vs. 18,5 %). Resultater, der taler til fordel for placebo (samlet mortalitet og morbiditet var 21,9 % ved placebo vs. 25,4 % i valsartan-gruppen) blev observeret for de patienter, der fik tredobbelt kombination af en ACE-hæmmer, en beta-blokker og valsartan.

I en undergruppe af patienter, der ikke fik en ACE-hæmmer (n=366), var morbiditetsfordelene størst. I denne undergruppe blev mortaliteten uanset årsag signifikant reduceret med valsartan sammenlignet med placebo med 33 % (95 % konfidensinterval: -6 % til 58 %) (17,3 % valsartan vs. 27,1 % placebo) og den samlede mortalitets- og morbiditetsrisiko blev signifikant reduceret med 44 % (24,9 % valsartan vs. 42,5 % placebo).

Hos patienter, der fik en ACE-hæmmer uden betablokker, var mortaliteten uanset årsag ensartet (p=NS) i valsartan- (21,8 %) og placebo- (22,5 %) gruppen. Den samlede mortalitets- og morbiditetsrisiko blev signifikant reduceret med 18,3 % (95 % konfidensinterval: 8% til 28%) med valsartan sammenlignet med placebo (31,0% vs. 36,3%).

I den samlede Val-HeFT population viste patienter behandlet med valsartan signifikante forbedringer i NYHA-klasse og tegn og symptomer på hjertesvigt, inklusive dyspnø, træthed, ødem og rallen sammenlignet med placebo. Patienter behandlet med valsartan havde bedre livskvalitet, påvist ved ændring i livskvalitetsscore (Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life score) fra baseline ved effektmål end placebo. Uddrivningsfraktionen øgedes signifikant, og LVIDD reduceredes signifikant fra baseline til endepunkt hos patienter behandlet med valsartan sammenlignet med placebo.

Hypertension

Når Diovan administreres til hypertensive patienter, sker der en reduktion af blodtrykket uden påvirkning af pulsen.

Efter oral indtagelse af en enkelt dosis, sætter den antihypertensive effekt ind hos de fleste patienter i løbet af 2 timer, og den maksimale reduktion af blodtrykket opnås i løbet af 4-6 timer. Den antihypertensive effekt varer i 24 timer efter dosis. Ved gentagen dosering opnås den antihypertensive effekt i væsentlig grad inden for 2 uger, og maksimale effekter opnås inden for 4 uger og opretholdes under vedvarende behandling. Ved kombination med hydrochlorthiazid opnås yderligere signifikant additiv blodtrykssænkning.

Pludselig seponering af Diovan har ikke resulteret i rebound-hypertension eller andre uønskede hændelser.

Hos hypertensive patienter med type 2-diabetes og mikroalbuminuri har valsartan vist sig at reducere udskillelse af albumin via urinen. MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan)-undersøgelsen vurderede reduktionen i udskillelse af albumin via urinen (UAE) med valsartan (80-160 mg/od) versus amlodipin (5-10 mg/od), hos 332 type 2 diabetespatienter (gennemsnitsalder: 58 år; 265 mænd) med mikroalbuminuri (valsartan: 58 µg/min; amlodipin: 55,4 µg/min) og normalt eller højt blodtryk og med bevaret nyrefunktion (blodkreatinin <120 µmol/l). Efter 24 uger var UAE reduceret ($p < 0,001$) med 42 % (-24,2 µg/min; 95 % konfidensinterval: -40,4 til -19,1) med valsartan og cirka 3 % (-1,7 µg/min; 95 % konfidensinterval: -5,6 til 14,9) med amlodipin trods ensartet reduktion af blodtryksværdierne i begge grupper.

DROP (Diovan Reduction of Proteinuria)-undersøgelsen undersøgte yderligere effektiviteten af valsartan mht. reduktion af UAE hos 391 hypertensive patienter (BT=150/88 mmHg) med type 2-diabetes, albuminuri (gennemsnit=102 µg/min; 20-700 µg/min) og bevaret nyrefunktion (gennemsnitlig serumkreatinin = 80 µmol/l). Patienterne blev randomiseret til en af 3 valsartandoser (160, 320 og 640 mg/od) og behandledes i 30 uger. Formålet med undersøgelsen var at bestemme den optimale valsartandosis til reduktion af UAE hos hypertensive patienter med type 2-diabetes. Efter 30 uger var den procentmæssige ændring af UAE signifikant reduceret med 36 % i forhold til baseline med valsartan 160 mg (95 % konfidensinterval: 22 til 47 %) og med 44 % med valsartan 320 mg (95 % konfidensinterval: 31 til 54 %). Heraf udledes, at 160-320 mg valsartan gav klinisk relevante reduktioner af UAE hos hypertensive patienter med type 2-diabetes.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption:

Efter oral administration af valsartan alene nås maksimale plasmakoncentrationer af valsartan efter 2-4 timer. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed er 23 %. Føde reducerer eksponeringen (målt ved AUC) for valsartan med cirka 40 %, og den maksimale plasmakoncentration (C_{max}) med cirka 50 %, selv om valsartankoncentrationen i plasma fra cirka 8 timer efter doseringen er ens for gruppen med føde og en fastende gruppe. Denne reduktion i AUC er dog ikke ledsaget af nogen klinisk signifikant reduktion af den terapeutiske effekt, og valsartan kan derfor gives med eller uden føde.

Distribution:

Steady-state fordelingsvolumen af valsartan efter intravenøs administration er cirka 17 liter, hvilket tyder på, at valsartan ikke fordeles i omfattende grad i væv. Valsartan er i høj grad bundet til serumproteiner (94-97 %), hovedsageligt serumalbumin.

Biotransformation:

Valsartan biotransformeres ikke i stort omfang, idet kun cirka 20 % af dosen genfindes som metabolitter. En hydroxymetabolit er blevet identificeret i plasma i lave koncentrationer (mindre end 10 % af valsartans AUC). Denne metabolit er farmakologisk inaktiv.

Udskillelse:

Valsartan udviser tokompartiment halveringskinetik ($t_{1/2\alpha} < 1$ time og $t_{1/2\beta}$ omkring 9 timer). Valsartan udskilles primært ved galdeudskillelse i fæces (cirka 83 % af dosis) og renalt i urin (cirka 13 % af dosis), hovedsageligt som uomdannet stof. Efter intravenøs administration er valsartans plasma-clearance cirka 2

l/t, og den renale clearance er 0,62 l/t (cirka 30 % af den totale clearance). Halveringstiden for valsartan er 6 timer.

Patienter med hjertesvigt:

Valsartans gennemsnitlige tid til maksimal koncentration og udskillelses-halveringstid hos patienter med hjertesvigt svarer til det, der er observeret hos raske frivillige. AUC- og cm_{ax} værdier for valsartan er omtrent proportionale med stigende dosis over det kliniske dosisspænd (40-160 mg, 2 gange daglig). Den gennemsnitlige akkumuleringsfaktor er ca. 1,7. Den tilsyneladende clearance for valsartan er ca. 4,5 l/t efter oral administration. Alder påvirker ikke den tilsyneladende clearance hos patienter med hjertesvigt.

Patienter med hjertesvigt:

Valsartans gennemsnitlige tid til maksimal koncentration og udskillelses-halveringstid hos patienter med hjertesvigt svarer til det, der er observeret hos raske frivillige. AUC- og cm_{ax} værdier for valsartan er omtrent proportionale med stigende dosis over det kliniske dosisspænd (40-160 mg, 2 gange daglig). Den gennemsnitlige akkumuleringsfaktor er ca. 1,7. Den tilsyneladende clearance for valsartan er ca. 4,5 l/t efter oral administration. Alder påvirker ikke den tilsyneladende clearance hos patienter med hjertesvigt.

Specielle patientpopulationer

Ældre

Hos nogle ældre patienter blev der observeret en noget højere plasmakoncentration af valsartan end hos yngre patienter, men det er ikke vist at have nogen klinisk signifikans.

Nedsat nyrefunktion

Som forventet for et stof med en nyre-clearance på kun 30 % af total plasmaclearance, er der ikke observeret nogen korrelation mellem nyrefunktion og systemisk eksponering af valsartan. Dosisjustering er derfor ikke påkrævet for patienter med nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance >10 ml/min). Der findes ingen erfaring mht. sikker brug hos patienter med en kreatinin-clearance < 10 ml/min og patienter i dialysebehandling, derfor bør valsartan anvendes med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 4.2 og 4.4). Valsartan er i høj grad bundet til plasmaproteiner, og det er derfor usandsynligt, at det kan fjernes ved dialyse.

Nedsat leverfunktion

Cirka 70 % af den absorberede dosis udskilles i galden, hovedsageligt i uændret form. Valsartan gennemgår ikke nogen nævneværdig biotransformation. Der blev observeret en fordobling af eksponeringen (AUC) hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Der blev dog ikke observeret nogen korrelation mellem valsartan-koncentrationer i blodet og graden af leverinsufficiens. Diovan er ikke undersøgt hos patienter med alvorlig leverinsufficiens (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet.

Hos rotter førte maternelle toksiske doser (600 mg/kg/dag) i de sidste dage af drægtighedsperioden samt i dieperioden til lavere overlevelse, lavere vægtforøgelse og forsinket udvikling (pinna-løsning og åbning af øregang) hos ungerne (se pkt. 4.6). Disse doser hos rotter (600 mg/kg/dag) er cirka 18 gange højere end den anbefalede humane maksimumdosis, udregnet ifølge mg/m^2 (beregningerne går ud fra en oral dosis på 320 mg/dag til en patient, der vejer 60 kg).

I prækliniske sikkerhedsundersøgelser på rotter forårsagede høje doser valsartan (200-600 mg/kg legemsvægt) reduktion af blodtal (erythrocytter, hæmoglobin og hæmatokritværdi) og tegn på ændringer i den renale hæmodynamik (lettere forhøjet plasma-urinstof, samt renal tubulær hyperplasi og basofili hos hanner). Hos silkeaber, som fik lignende doser, sås det samme, skønt mere alvorlige ændringer, især i nyrerne, hvor ændringerne udviklede sig til nefropati, som omfattede forhøjet urinstof og serum-kreatinin.

Hypertrofi i de renale juxtaglomerulære celler sås også hos begge arter. Alle ændringer ansås for at være forårsaget af valsartans farmakologiske virkning, som især hos silkeaber giver forlænget hypotension.

Hypertrofi af de renale juxtaglomerulære celler synes ikke at have relevans for mennesker, som får terapeutiske doser valsartan.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

[Udfyldes nationalt]

6.2 Uforlideligheder

[Udfyldes nationalt]

6.3 Opbevaringstid

[Udfyldes nationalt]

6.4 Særlige opbevaringsforhold

[Udfyldes nationalt]

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

[Udfyldes nationalt]

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se Bilag I – Udfyldes nationalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Diovan og tilhørende navne (se bilag I) 40 mg filmoovertrukne tabletter

Valsartan

Diovan og tilhørende navne (se bilag I) 40 mg kapsler, hårde

Valsartan

Diovan og tilhørende navne (se bilag I) 80 mg filmoovertrukne tabletter

Valsartan

Diovan og tilhørende navne (se bilag I) 80 mg kapsler, hårde

Valsartan

Diovan og tilhørende navne (se bilag I) 160 mg filmoovertrukne tabletter

Valsartan

Diovan og tilhørende navne (se bilag I) 160 mg kapsler, hårde

Valsartan

Diovan og tilhørende navne (se bilag I) 320 mg filmoovertrukne tabletter

Valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoovertrukken tablet indeholder 40 mg valsartan.

Hver kapsel indeholder 40 mg valsartan.

Hver filmoovertrukken tablet indeholder 80 mg valsartan.

Hver kapsel indeholder 80 mg valsartan.

Hver filmoovertrukken tablet indeholder 160 mg valsartan.

Hver kapsel indeholder 160 mg valsartan.

Hver filmoovertrukken tablet indeholder 320 mg valsartan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

[Udfyldes nationalt]

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

[Udfyldes nationalt]

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER
--

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

[Udfyldes nationalt]

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se Bilag I – Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Diovan og tilhørende navne (se bilag I) 40 mg filmoovertrukne tabletter

Valsartan

Diovan og tilhørende navne (se bilag I) 40 mg kapsler, hårde

Valsartan

Diovan og tilhørende navne (se bilag I) 80 mg filmoovertrukne tabletter

Valsartan

Diovan og tilhørende navne (se bilag I) 80 mg kapsler, hårde

Valsartan

Diovan og tilhørende navne (se bilag I) 160 mg filmoovertrukne tabletter

Valsartan

Diovan og tilhørende navne (se bilag I) 160 mg kapsler, hårde

Valsartan

Diovan og tilhørende navne (se bilag I) 320 mg filmoovertrukne tabletter

Valsartan

[Se Bilag I – Udfyldes nationalt]

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se Bilag I – Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

[Udfyldes nationalt]

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Diovan og tilhørende navne (se bilag I) 40 mg filmovertrukne tabletter

Diovan og tilhørende navne (se bilag I) 40 mg kapsler, hårde

Diovan og tilhørende navne (se bilag I) 80 mg filmovertrukne tabletter

Diovan og tilhørende navne (se bilag I) 80 mg kapsler, hårde

Diovan og tilhørende navne (se bilag I) 160 mg filmovertrukne tabletter

Diovan og tilhørende navne (se bilag I) 160 mg kapsler, hårde

Diovan og tilhørende navne (se bilag I) 320 mg filmovertrukne tabletter

[Se Bilag I – Udfyldes nationalt]

Valsartan

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Diovan til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Diovan
3. Sådan skal du tage Diovan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Diovan tilhører en gruppe medicin, der kaldes angiotensin-II-hæmmere, der hjælper med at sænke forhøjet blodtryk. Angiotensin-II er et stof, som findes i kroppen og får blodkarrene til at trække sig sammen, sådan at blodtrykket stiger. Diovan hæmmer virkningen af angiotensin-II. Derved udvides blodkarrene, og blodtrykket falder.

Diovan 40 mg filmovertrukne tabletter **kan bruges til to forskellige tilstande:**

- **Behandling af patienter, som for nylig har haft et hjerteanfald** (myokardieinfarkt). “Nylig” betyder her mellem 12 timer og 10 dage.
- **Behandling af symptomatisk hjertesvigt.** Diovan bruges, når en gruppe lægemidler kaldet angiotensin-konverterende enzym (ACE)-hæmmere (et lægemiddel til behandling af hjertesvigt) ikke kan bruges. Diovan kan dog bruges som supplement til ACE-hæmmere, når betablokkere (et andet lægemiddel til behandling af hjertesvigt) ikke kan bruges.
Hjertesvigt er forbundet med åndenød og hævede fødder og ben på grund af væskeansamlinger. Hjertesvigt betyder, at hjertets evne til at pumpe blodet kraftigt nok rundt i hele kroppen er svækket.

Diovan 40 mg hårde kapsler **kan bruges til to forskellige tilstande:**

- **Behandling af patienter, som for nylig har haft et hjerteanfald** (myokardieinfarkt). “Nylig” betyder her mellem 12 timer og 10 dage.
- **Behandling af symptomatisk hjertesvigt.** Diovan bruges, når en gruppe lægemidler kaldet angiotensin-konverterende enzym (ACE)-hæmmere (et lægemiddel til behandling af hjertesvigt) ikke kan bruges. Diovan kan dog bruges som supplement til ACE-hæmmere, når betablokkere (et andet lægemiddel til behandling af hjertesvigt) ikke kan bruges.
Hjertesvigt er forbundet med åndenød og hævede fødder og ben på grund af væskeansamlinger. Hjertesvigt betyder, at hjertets evne til at pumpe blodet kraftigt nok rundt i hele kroppen er svækket.

Diovan 80 mg filmovertukne tabletter **kan bruges til tre forskellige tilstande:**

- **Behandling af forhøjet blodtryk.** Forhøjet blodtryk øger belastningen af hjertet og blodkarrene. Hvis det ikke behandles, kan det føre til, at blodkarrene i hjernen, hjertet og nyrerne beskadiges, hvilket kan ende med hjerneblødning, hjertesvigt eller nyresvigt. Forhøjet blodtryk øger risikoen for hjerteanfald. Ved at sænke blodtrykket til et normalt niveau nedsættes risikoen for at få disse lidelser.
- **Behandling af patienter, som for nylig har haft et hjerteanfald** (myokardieinfarkt). “Nylig” betyder her mellem 12 timer og 10 dage.
- **Behandling af symptomatisk hjertesvigt.** Diovan bruges, når en gruppe lægemidler kaldet angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere (et lægemiddel til behandling af hjertesvigt) ikke kan bruges. Diovan kan dog bruges som supplement til ACE-hæmmere, når betablokkere (et andet lægemiddel til behandling af hjertesvigt) ikke kan bruges.
Hjertesvigt er forbundet med åndenød og hævede fødder og ben på grund af væskeansamlinger. Hjertesvigt betyder, at hjertets evne til at pumpe blodet kraftigt nok rundt i hele kroppen er svækket.

Diovan 80 mg hårde kapsler **kan bruges til tre forskellige tilstande:**

- **Behandling af forhøjet blodtryk.** Forhøjet blodtryk øger belastningen af hjertet og blodkarrene. Hvis det ikke behandles, kan det føre til, at blodkarrene i hjernen, hjertet og nyrerne beskadiges, hvilket kan ende med hjerneblødning, hjertesvigt eller nyresvigt. Forhøjet blodtryk øger risikoen for hjerteanfald. Ved at sænke blodtrykket til et normalt niveau nedsættes risikoen for at få disse lidelser.
- **Behandling af patienter, som for nylig har haft et hjerteanfald** (myokardieinfarkt). “Nylig” betyder her mellem 12 timer og 10 dage.
- **Behandling af symptomatisk hjertesvigt.** Diovan bruges, når en gruppe lægemidler kaldet angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere (et lægemiddel til behandling af hjertesvigt) ikke kan bruges. Diovan kan dog bruges som supplement til ACE-hæmmere, når betablokkere (et andet lægemiddel til behandling af hjertesvigt) ikke kan bruges.
Hjertesvigt er forbundet med åndenød og hævede fødder og ben på grund af væskeansamlinger. Hjertesvigt betyder, at hjertets evne til at pumpe blodet kraftigt nok rundt i hele kroppen er svækket.

Diovan 160 mg filmovertukne tabletter **kan bruges til tre forskellige tilstande:**

- **Behandling af forhøjet blodtryk.** Forhøjet blodtryk øger belastningen af hjertet og blodkarrene. Hvis det ikke behandles, kan det føre til, at blodkarrene i hjernen, hjertet og nyrerne beskadiges, hvilket kan ende med hjerneblødning, hjertesvigt eller nyresvigt. Forhøjet blodtryk øger risikoen for hjerteanfald. Ved at sænke blodtrykket til et normalt niveau nedsættes risikoen for at få disse lidelser.
- **Behandling af patienter, som for nylig har haft et hjerteanfald** (myokardieinfarkt). “Nylig” betyder her mellem 12 timer og 10 dage.
- **Behandling af symptomatisk hjertesvigt.** Diovan bruges, når en gruppe lægemidler kaldet angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere (et lægemiddel til behandling af hjertesvigt) ikke kan bruges. Diovan kan bruges som supplement til ACE-hæmmere, når betablokkere (et andet lægemiddel til behandling af hjertesvigt) ikke kan bruges.
Hjertesvigt er forbundet med åndenød og hævede fødder og ben på grund af væskeansamlinger. Hjertesvigt betyder, at hjertets evne til at pumpe blodet kraftigt nok rundt i hele kroppen er svækket.

Diovan 160 mg hårde kapsler **kan bruges til tre forskellige tilstande:**

- **Behandling af forhøjet blodtryk.** Forhøjet blodtryk øger belastningen af hjertet og blodkarrene. Hvis det ikke behandles, kan det føre til, at blodkarrene i hjernen, hjertet og nyrerne beskadiges, hvilket kan ende med hjerneblødning, hjertesvigt eller nyresvigt. Forhøjet blodtryk øger risikoen for hjerteanfald. Ved at sænke blodtrykket til et normalt niveau nedsættes risikoen for at få disse lidelser.
- **Behandling af patienter, som for nylig har haft et hjerteanfald** (myokardieinfarkt). “Nylig” betyder her mellem 12 timer og 10 dage.
- **Behandling af symptomatisk hjertesvigt.** Diovan bruges, når en gruppe lægemidler kaldet angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere (et lægemiddel til behandling af hjertesvigt) ikke kan bruges, eller det kan bruges som supplement til ACE-hæmmere, når betablokkere (et andet lægemiddel til behandling af hjertesvigt) ikke kan bruges.

Hjertesvigt er forbundet med åndenød og hævede fødder og ben på grund af væskeansamlinger. Hjertesvigt betyder, at hjertets evne til at pumpe blodet kraftigt nok rundt i hele kroppen er svækket.

Diovan 320 mg filmovertrukne tabletter **kan bruges til**

- **Behandling af forhøjet blodtryk.** Forhøjet blodtryk øger belastningen af hjertet og blodkarrene. Hvis det ikke behandles, kan det føre til, at blodkarrene i hjernen, hjertet og nyrerne beskadiges, hvilket kan ende med hjerneblødning, hjertesvigt eller nyresvigt. Forhøjet blodtryk øger risikoen for hjerteanfald. Ved at sænke blodtrykket til et normalt niveau nedsættes risikoen for at få disse lidelser.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE DIOVAN

Tag ikke Diovan

- hvis du er **overfølsom** (allergisk) over for valsartan eller et af de øvrige indholdsstoffer i Diovan.
- hvis du har en **alvorlig leversygdom**.
- hvis du er **mere end 3 måneder henne i en graviditet** (det er også bedre at undgå Diovan tidligt i graviditeten) - se afsnittet Graviditet.

Hvis noget af dette gælder for dig, bør du ikke tage Diovan

Vær ekstra forsigtig med at tage Diovan

- hvis du har en leversygdom.
- hvis du har en alvorlig nyresygdom, eller hvis du er i dialysebehandling.
- hvis du lider af forsnævring af blodtilførslen til nyrerne.
- hvis du for nylig har gennemgået en nyretransplantation (modtaget en ny nyre).
- hvis du er i behandling efter et hjerteanfald eller hjertesvigt, vil din læge måske undersøge din nyrefunktion.
- hvis du har en alvorlig hjertesygdom, bortset fra symptomatisk hjertesvigt eller hjerteanfald.
- hvis du tager medicin, der øger mængden af kalium i blodet. Dette omfatter kaliumtilskud eller salterstatninger indeholdende kalium, kaliumbesparende medicin og heparin. Det kan være nødvendigt at tjekke blodets kaliumindhold med regelmæssige mellemrum.
- hvis du lider af aldosteronisme. Dette er en sygdom, hvor dine binyrer producerer for meget af hormonet aldosteron. Hvis dette gælder for dig, frarådes det at tage Diovan.
- hvis du har mistet meget væske (er dehydreret) på grund af diarré, opkastninger, eller høje doser af vanddrivende medicin (diuretika).
- brug af Diovan til børn og unge (under 18 år) kan ikke anbefales.
- du skal fortælle det til lægen, hvis du tror, du er (eller planlægger at blive) gravid. Diovan frarådes i den tidlige periode af graviditeten, og det må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det bruges på dette tidspunkt (se afsnittet om graviditet).

Hvis noget af dette gælder for dig, skal du fortælle det til din læge, inden du tager Diovan.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Behandlingens effekt kan blive påvirket, hvis du tager Diovan sammen med visse andre typer medicin. Det kan være nødvendigt at ændre doseringen, at tage andre forholdsregler eller i nogle tilfælde stoppe med den ene medicin. Dette gælder både for medicin på recept og håndkøbsmedicin, især:

- **anden medicin mod forhøjet blodtryk**, især **vanddrivende medicin** (diuretika).
- **medicin der øger mængden af kalium** i blodet. Dette omfatter kaliumtilskud eller salterstatninger indeholdende kalium, kaliumbesparende medicin og heparin.

- **en bestemt type smertestillende medicin**, der kaldes non-steroidal anti-inflammatorisk medicin (NSAID).
- **lithium**, medicin mod visse psykiske lidelser.

Derudover:

- hvis du er **i behandling efter et hjerteanfald**, frarådes en kombination med **ACE-hæmmere** (medicin mod hjerteanfald).
- hvis du er **i behandling for symptomatisk hjertesvigt**, frarådes en tredobbelt kombination med **ACE-hæmmere og betablokkere** (medicin mod hjertesvigt).

Derudover:

- hvis du er **i behandling efter et hjerteanfald**, frarådes en kombination med **ACE-hæmmere** (medicin mod hjerteanfald).
- hvis du er **i behandling for symptomatisk hjertesvigt**, frarådes en tredobbelt kombination med **ACE-hæmmere og betablokkere** (medicin mod hjerteanfald).

Brug af Diovan sammen med mad og drikke

Du kan tage Diovan med eller uden mad.

Graviditet og amning

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

- **Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror, du er (eller planlægger at blive) gravid.** Normalt vil din læge råde dig til at stoppe med at tage Diovan, før du bliver gravid eller så snart du ved, at du er gravid, og råde dig til at tage en anden medicin i stedet for Diovan. Diovan frarådes i den tidlige periode af graviditeten, og det må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det bruges efter graviditetens tredje måned.
- **Fortæl det til din læge, hvis du ammer eller skal til at begynde at amme.** Diovan frarådes til mødre, der ammer, og din læge kan vælge en anden behandling, hvis du gerne vil amme, især hvis dit barn er nyfødt eller er født for tidligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du skal være sikker på, hvordan Diovan påvirker dig, før du kører bil, bruger værktøj eller betjener maskiner eller udfører andre aktiviteter, der kræver koncentration. Diovan kan, som megen anden medicin mod forhøjet blodtryk, i sjældne tilfælde give svimmelhed og påvirke evnen til at koncentrere sig.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Diovan

[Udfyldes nationalt]

3. SÅDAN SKAL DU TAGE DIOVAN

Tag altid Diovan nøjagtigt efter lægens anvisning for at opnå den bedste behandling og mindske risikoen for bivirkninger. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket. Folk med forhøjet blodtryk har ofte ingen tegn på denne lidelse. Mange føler sig helt raske. Det er derfor vigtigt, at du overholder dine lægebesøg, selvom du føler dig rask.

Efter et nyligt hjerteanfald: Efter et hjerteanfald starter behandlingen generelt så tidligt som 12 timer efter anfaldet, sædvanligvis med en lav dosis på 20 mg 2 gange daglig. Du får en dosis på 20 mg ved at dele 40 mg tabletten. Lægen vil gradvist øge dosis over adskillige uger til en maksimumdosis på 160 mg 2 gange daglig. Den endelige dosis afhænger af, hvad du som patient kan tåle. Diovan kan blive givet sammen med anden behandling for hjerteanfald, og din læge vil afgøre, hvilken behandling, der er bedst for dig.

Hjertesvigt: Behandlingen starter sædvanligvis med 40 mg 2 gange daglig. Lægen vil gradvist øge dosis over adskillige uger til en maksimumdosis på 160 mg 2 gange daglig. Den endelige dosis afhænger af, hvad du som patient kan tåle.
Diovan kan blive givet sammen med anden behandling for hjertesvigt, og din læge vil afgøre, hvilken behandling, der er bedst for dig.

Forhøjet blodtryk Den sædvanlige dosis er 80 mg daglig. Imidlertid kan lægen i nogle tilfælde ordinere en højere dosis (fx 160 mg eller 320 mg). Lægen kan også kombinere Diovan med yderligere medicin (fx vanddrivende medicin).

Efter et nyligt hjerteanfald: Efter et hjerteanfald starter behandlingen generelt så tidligt som 12 timer efter anfaldet, sædvanligvis med en lav dosis på 20 mg 2 gange daglig. Du får en dosis på 20 mg ved at dele 40 mg tabletten. Lægen vil gradvist øge dosis over adskillige uger til en maksimumdosis på 160 mg 2 gange daglig. Den endelige dosis afhænger af, hvad du som patient kan tåle.
Diovan kan blive givet sammen med anden behandling for hjerteanfald, og din læge vil afgøre, hvilken behandling, der er bedst for dig.

Hjertesvigt: Behandlingen starter sædvanligvis med 40 mg 2 gange daglig. Lægen vil gradvist øge dosis over adskillige uger til en maksimumdosis på 160 mg 2 gange daglig. Den endelige dosis afhænger af, hvad du som patient kan tåle.
Diovan kan blive givet sammen med anden behandling for hjertesvigt, og din læge vil afgøre, hvilken behandling, der er bedst for dig.

Forhøjet blodtryk Den sædvanlige dosis er 80 mg daglig. Imidlertid kan lægen i nogle tilfælde ordinere en højere dosis (fx 160 mg eller 320 mg). Lægen kan også kombinere Diovan med yderligere medicin (fx vanddrivende medicin).

Du kan tage Diovan med eller uden mad. Du bør drikke et glas vand samtidig med, at du tager Diovan. Tag Diovan på cirka samme tid hver dag.

Hvis du har taget for meget Diovan

Hvis du oplever kraftig svimmelhed og/eller besvimelse, skal du lægge dig ned og omgående kontakte lægen. Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du er kommet til at tage for mange tabletter.

Hvis du har glemt at tage Diovan

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du har glemt at tage en dosis tabletter, så tag den så snart du kommer i tanker om det. Hvis du snart skal tage den næste dosis tabletter, så spring den glemte dosis tabletter over.

Hvis du holder op med at tage Diovan

Din sygdom kan blive forværret, hvis du holder op med at tage Diovan. Du må ikke stoppe med at tage din medicin, medmindre du har talt med din læge om det.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Diovan kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkningerne kan forekomme med en bestemt hyppighed, der defineres på denne måde:

- Meget almindelig: Forekommer hos mere end 1 ud af 10 patienter
- Almindelig: Forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter
- Ikke almindelig: Forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter
- Sjælden: Forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter

- Meget sjælden: Forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 patienter
- Ikke kendt: Hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra de tilgængelige oplysninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige og kræver omgående lægebehandling:

Du kan opleve symptomer på angioødem, som f.eks.

- hævelse i ansigt, tunge eller svælg
- synkebesvær
- kløende udslæt og svært ved at trække vejret

Hvis du oplever noget af dette, skal du omgående søge læge.

De øvrige bivirkninger omfatter:

Almindelig:

- svimmelhed, svimmelhed når du står op
- lavt blodtryk med symptomer som svimmelhed
- nedsat nyrefunktion (tegn på nyreinsufficiens)

Ikke almindelig:

- allergisk reaktion med symptomer som udslæt, kløe, svimmelhed, hævelse af ansigt, læber, tunge eller hals, vanskeligt ved at trække vejret eller synke, svimmelhed (tegn på angioødem)
- pludseligt tab af bevidsthed
- snurrende/svimlende følelse
- stærkt nedsat nyrefunktion (tegn på akut nyresvigt)
- muskeltkræmper, unormal hjerterytme (tegn på hyperkaliæmi)
- stakåndethed, besvær med at trække vejret, når du ligger ned, opsvulmede fødder eller ben (tegn på hjertesvigt)
- hovedpine
- hoste
- mavesmerter
- kvalme
- diarré
- træthed
- svaghed

Ikke kendt

- udslæt, kløe sammen med nogle af følgende tegn eller symptomer: feber, ledsmerter, muskelsmerter, hævede lymfeknuder og/eller influenza-lignende symptomer (tegn på serumsyge)
- purpurrøde pletter, feberkløe (tegn på betændelse i blodkar også kaldet vasculitis)
- usædvanlige blødninger eller blå mærker (tegn på trombocytopeni)
- muskelsmerter (myalgi)
- feber, ondt i halsen eller mundsår på grund af infektioner (symptomer på lavt niveau af hvide blodlegemer også kaldet neutropeni)
- nedsat hæmoglobintal og fald i procenten af røde blodlegemer i blodet (hvilket i alvorlige tilfælde kan føre til anæmi)
- forhøjet niveau af kalium i blodet (hvilket i alvorlige tilfælde kan medføre muskeltkræmper, unormal hjerterytme)
- forhøjede leverfunktionstal (hvilket kan være tegn på leverskader) herunder et forhøjet niveau af bilirubin i blodet (hvilket i alvorlige tilfælde kan medføre gulfarvning af hud og øjne)
- forhøjet niveau af urinstof i blodet og forhøjet niveau af serumkreatinin (hvilket kan være tegn på unormal nyrefunktion)

Hyppigheden af visse bivirkninger kan variere afhængigt af din tilstand. For eksempel blev bivirkninger som svimmelhed og nedsat nyrefunktion set mindre hyppigt hos patienter, der var i

behandling for forhøjet blodtryk end hos patienter, der var i behandling for hjertesvigt, eller patienter, der nylig havde haft et hjerteanfald.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

- [Angivelse af opbevaringsforhold – Udfyldes nationalt]
- Opbevares utilgængeligt for børn
- Brug ikke Diovan efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.
- Brug ikke Diovan, hvis du opdager, at pakningen er beskadiget eller har været åbnet.
- Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Diovan indeholder

[Udfyldes nationalt]

Udseende og pakningsstørrelser

[Udfyldes nationalt]

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[Se Bilag I – Udfyldes nationalt]

For yderligere oplysninger om dette lægemiddel kontakt venligst indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

[Udfyldes nationalt]