

## **BILAG I**

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER), STYRKE(R),  
INDGIVELSESVej(E), ANSØGER(E), INDEHAVER(E) AF  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R) I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70 )	Diovan 40 mg Filmtabletten	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Østrig	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 40 mg Filmtabletten	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Østrig	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 80 mg Filmtabletten	80 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Østrig	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 80 mg Filmtabletten	80 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Østrig	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 160 mg Filmtabletten	160 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse
Østrig	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 160 mg Filmtabletten	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Østrig	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 320 mg Filmtabletten	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Østrig	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 320 mg Filmtabletten	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Cypern	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Cypern	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Cypern	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Cypern	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse
Den Tjekkiske republik	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Den Tjekkiske republik	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Danmark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00 )	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Danmark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00 )	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Danmark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00 )	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse
Danmark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00 )	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Estland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Estland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	80 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Estland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Estland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Frankrig	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON (Tel: +33-1-5547 60 00 )	Tareg 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Frankrig	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON (Tel: +33-1-5547 60 00 )	Tareg 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Frankrig	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON (Tel: +33-1-5547 60 00 )	Tareg 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg protect	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg forte	320 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse



<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzad 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzad 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzad 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzad 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00 )	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00 )	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00 )	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00 )	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denmark (Tel: +45-39-16 84 00 )	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denmark (Tel: +45-39-16 84 00 )	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denmark (Tel: +45-39-16 84 00 )	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denmark (Tel: +45-39-16 84 00 )	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Letland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse
Letland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Letland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Letland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Litauen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 80 mg plêvele dengtos tabletès	80 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Litauen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 160 mg plêvele dengtos tabletès	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Litauen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 320 mg plêvele dengtos tabletès	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Holland	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 40	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Holland	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6800 LZ Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 80	80 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Holland	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 160	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Holland	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 320	320 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse
Norge	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00 )	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Norge	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00 )	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Norge	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00 )	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse



<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Norge	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00 )	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	80 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</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 (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Portugal	Laboratório Normal-Produtos Farmacêuticos, Lda Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Tareg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	80 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Portugal	Laboratório Normal-Produtos Farmacêuticos, Lda Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Tareg	80 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</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 (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Portugal	Laboratório Normal-Produtos Farmacêuticos, Lda Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Tareg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Rumænien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg, film coated tablets	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Rumænien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg, film coated tablets	80 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Rumænien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg, film coated tablets	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Slovakiet	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Slovakiet	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Slovakiet	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Slovakiet	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Slovenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg filmsko obložene tablete	40 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse
Slovenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg filmsko obložene tablete	80 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse
Slovenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg filmsko obložene tablete	160 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse
Slovenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg filmsko obložene tablete	320 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse
Spanien	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován Cardio 40 mg comprimidos recubiertos con película	40 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse
Spanien	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress Cardio 40 mg comprimidos recubiertos con película	40 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Spanien	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten Cardio 40 mg comprimidos recubiertos con película	40 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse
Spanien	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse
Spanien	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse
Spanien	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse
Spanien	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován 160 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse
Spanien	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress 160 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Spanien	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten 160 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Spanien	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován 320 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse
Spanien	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress 320 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse
Spanien	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten 320 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Sverige	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Sverige	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Sverige	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Sverige	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	80 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Sverige	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	80 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse
Sverige	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	80 mg	Filmovertrukne tableter	Oral anvendelse
Sverige	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Sverige	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse



<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Sverige	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Sverige	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Sverige	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Sverige	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

**BILAG II**  
**ÆNDRINGER AF PRODUKTRESUMÉ OG**  
**INDLÆGSSEDDEL**

## **PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

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

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

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

[Se Bilag I – Udfyldes nationalt]

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En filmovertrukken tablet indeholder 40 mg valsartan.

En filmovertrukken tablet indeholder 80 mg valsartan.

En filmovertrukken tablet indeholder 160 mg valsartan.

En filmovertrukken 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

#### Hypertension

Behandling af hypertension hos børn og unge i aldersgruppen 6 til 18 år.

#### Nyligt myokardieinfarkt

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

#### Hjertesvigt

Behandling af symptomatisk hjertesvigt hos voksne patienter, 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 hos voksne og hypertension hos børn og unge i aldersgruppen 6 til 18 år.

#### Nyligt myokardieinfarkt

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

#### Hjertesvigt

Behandling af symptomatisk hjertesvigt hos voksne patienter, 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 hos voksne og hypertension hos børn og unge i aldersgruppen 6 til 18 år.

### Nyligt myokardieinfarkt

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

### Hjertesvigt

Behandling af symptomatisk hjertesvigt hos voksne patienter, 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 hos voksne patienter og hypertension hos børn og unge i aldersgruppen 6 til 18 år.

## **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 startdosis 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 afhængigt af patientens tolerabilitet. Hvis der opstår symptomatisk hypotension, eller nyreinsufficiens, skal dosisreduktion overvejes.

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

Evaluering af patienter efter et 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 administrerede diuretika. Højeste daglige dosis administreret i kliniske forsøg er 320 mg i delte doser.

Valsartan kan administreres med anden behandling for hjertesvigt. Trippel-kombinationen af en ACE-hæmmer, en betablokker og valsartan kan dog ikke anbefales (se pkt. 4.4 og pkt. 5.1).

Evaluering 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 startdosis 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 afhængigt af patientens tolerabilitet. Hvis der opstår symptomatisk hypotension, eller nyreinsufficiens, skal dosisreduktion overvejes.

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

Evaluering af patienter efter et 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 administrerede diuretika. Højeste daglige dosis administreret i kliniske forsøg er 320 mg i delte doser.

Valsartan kan administreres med anden behandling for hjertesvigt. Tripple-kombinationen af en ACE-hæmmer, en betablokker og valsartan kan dog ikke anbefales (se pkt. 4.4 og pkt. 5.1).

Evaluering 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 tilstrækkelig 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 startdosis 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 afhængigt af patientens tolerabilitet. Hvis der opstår symptomatisk hypotension, eller nyreinsufficiens, skal dosisreduktion overvejes.

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

Evaluering af patienter efter et 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 administrerede diuretika. Højeste daglige dosis administreret i kliniske forsøg er 320 mg i delte doser.

Valsartan kan administreres med anden behandling for hjertesvigt. Tripple-kombinationen af en ACE-hæmmer, en betablokker og valsartan kan dog ikke anbefales (se pkt. 4.4 og pkt. 5.1).

Evaluering 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 tilstrækkelig 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.

## Yderligere informationer vedrørende særlige populationer

### Ældre

Der kræves ingen dosisjustering hos ældre patienter.

### Nedsat nyrefunktion

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

### Nedsat leverfunktion

Diovan er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion, biliær cirrose og hos patienter med kolestase (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion uden kolestase bør dosis af valsartan ikke overskride 80 mg.

## Pædiatrisk population

### Hypertension

#### *Børn og unge i aldersgruppen 6 til 18 år*

Startdosis er 40 mg en gang daglig til børn, der vejer under 35 kg, og 80 mg en gang daglig til børn, der vejer 35 kg eller mere. Dosis bør justeres i henhold til virkningen på blodtrykket. Maksimale doser undersøgt i kliniske forsøg er angivet i tabellen nedenfor.

Højere doser end dem, der er anført, er ikke undersøgt og anbefales derfor ikke.

Vægt	Maksimaldosis undersøgt i kliniske forsøg
≥18 kg til <35 kg	80 mg
≥35 kg til <80 kg	160 mg
≥80 kg til ≤160 kg	320 mg

#### *Børn under 6 år*

Tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2. Sikkerhed og virkning er imidlertid ikke fastsat for børn i aldersgruppen 1 til 6 år.

### Brug til pædiatriske patienter i aldersgruppen 6 til 18 år med nedsat nyrefunktion

Brug til pædiatriske patienter med kreatininclearance <30 ml/min og til pædiatriske patienter i dialyse er ikke undersøgt. Valsartan anbefales derfor ikke til disse patienter. Dosisjustering er ikke nødvendig til pædiatriske patienter med kreatininclearance >30 ml/min. Nyrefunktion og serumkalium skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4 og 5.2).

### Brug til patienter i aldersgruppen 6 til 18 år med nedsat leverfunktion

Som hos voksne er Diovan kontraindiceret hos pædiatriske patienter med svært nedsat leverfunktion, biliær cirrose og hos patienter med kolestase (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Der er begrænset klinisk erfaring med Diovan hos pædiatriske patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion. Valsartandosis bør ikke overskride 80 mg hos disse patienter.

### Hjertesvigt og nyligt myokardieinfarkt

På grund af manglende dokumentation for sikkerhed og virkning anbefales Diovan ikke til behandling af hjertesvigt eller nyligt myokardieinfarkt hos børn og unge under 18 år.

### Administrationsmetode

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



### 4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- Alvorlig leverinsufficiens, biliær cirrose og kolestase.
- 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.

#### Nedsat nyrefunktion

Der er på nuværende tidspunkt ingen erfaring vedrørende sikker brug til patienter med kreatininclearance <10 ml/min og til patienter i dialyse. Valsartan skal derfor bruges med forsigtighed hos disse patienter. Dosisjustering er ikke nødvendig til voksne patienter med kreatininclearance >10 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Nedsat leverfunktion

Diovan bør anvendes med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion uden kolestase (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### 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 nyrearteriestenose.

#### 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).

#### 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 nødvendig, forudsat at doseringsvejledningen følges (se pkt. 4.2).

#### Hjertesvigt

Hos patienter med hjertesvigt har trippelkombination af en ACE-hæmmer, en betablokker 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 nødvendig, 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 hjerteinsufficiens), 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 være forbundet 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 nødvendig, forudsat at doseringsvejledningen følges (se pkt. 4.2).

#### Hjertesvigt

Hos patienter med hjertesvigt har trippelkombination af en ACE-hæmmer, en betablokker 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 nødvendig, 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 hjerteinsufficiens), 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 være forbundet 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 nødvendig, forudsat at doseringsvejledningen følges (se pkt. 4.2).

### Hjertesvigt

Hos patienter med hjertesvigt har trippelkombination af en ACE-hæmmer, en betablokker 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 nødvendig, 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 hjerteinsufficiens), 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 være forbundet 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 hjerteinsufficiens), 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.

### Pædiatrisk population

#### Nedsat nyrefunktion

Brug til pædiatriske patienter med kreatininclearance <30 ml/min og til pædiatriske patienter i dialyse er ikke undersøgt. Valsartan anbefales derfor ikke til disse patienter. Dosisjustering er ikke nødvendig til pædiatriske patienter med kreatininclearance >30 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2). Nyrefunktion og serumkalium skal monitoreres tæt under behandling med valsartan. Dette gælder særligt, når valsartan gives ved tilstedeværelse af andre tilstande (feber, dehydrering), som kan forringe nyrefunktionen.

#### Nedsat leverfunktion

Som hos voksne er Diovan kontraindiceret hos pædiatriske patienter med svært nedsat leverfunktion, biliær cirrose og hos patienter med kolestase (se pkt. 4.3 og 5.2). Der er begrænset klinisk erfaring med Diovan hos pædiatriske patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Valsartandosis bør ikke overskride 80 mg hos disse patienter.

## **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-steroide 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.

Pædiatrisk population

Hos børn og unge med hypertension, hvor underliggende renale abnormaliteter er almindelige, anbefales det at være forsigtig med samtidig brug af valsartan og andre stoffer, der hæmmer renin-angiotensin-aldosteron-systemet, idet serumkalium kan øges. Nyrefunktion og serumkalium skal monitoreres tæt.

## **4.6 Fertilitet, 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 føtotoksicitet (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.

#### Fertilitet

Valsartan havde ingen ugunstige virkninger på reproduktionspræstationen hos han- og hunrotter ved orale doser på op til 200 mg/kg/dag. Denne dosis er 6 gange den maksimalt anbefalede humane dosis baseret på mg/m<sup>2</sup> (beregninger antager en oral dosis på 320 mg/dag og en patient på 60 kg).

### **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 med voksne patienter med hypertension var den samlede forekomst af bivirkninger sammenlignelig med placebo 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 organklassesystemet.

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".

#### - Hypertension

<b>Blod og lymfesystem</b>	
Ikke kendt	Fald i hæmoglobin, fald i hæmatokrit, neutropeni, trombocytopeni
<b>Immunsystemet</b>	
Ikke kendt	Hypersensitivitetsreaktioner inklusive serumsyge
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Ikke kendt	Øget serum-kalium
<b>Øre og labyrint</b>	
Ikke almindelig	Vertigo
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Ikke kendt	Vasculitis
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Ikke almindelig	Hoste
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Ikke almindelig	Abdominalsmerter
<b>Lever og galdeveje</b>	
Ikke kendt	Forhøjede leverfunktionstal herunder forhøjet serum-bilirubin

<b>Hud og subkutane væv</b>	
Ikke kendt	Angioødem, udslæt, pruritus
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Ikke kendt	Myalgi
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Ikke kendt	Nyresvigt og nyreinsufficiens, forhøjet serumkreatinin
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Ikke almindelig	Træthed

### Pædiatrisk population

#### Hypertension

Valsartans antihypertensive virkning er blevet evalueret i to randomiserede, dobbeltblindede kliniske forsøg med 561 pædiatriske patienter i alderen 6 til 18 år. Med undtagelse af enkeltstående gastrointestinale bivirkninger (som mavesmerter, kvalme, opkastning) og svimmelhed, er der ikke set relevante forskelle i sikkerhedsprofilerne (bivirkningernes type, frekvens eller alvorlighed) for pædiatriske patienter i aldersgruppen 6 til 18 år og det, der tidligere er rapporteret for voksne patienter.

Neurokognitive og udviklingsmæssige vurderinger af pædiatriske patienter i aldersgruppen 6 til 16 år viste ingen overordnet klinisk relevant uønsket virkning efter behandling med Diovan i op til et år.

I et dobbeltblindet, randomiseret forsøg med 90 børn i alderen 1 til 6 år, som blev efterfulgt af en etårig åben-label forlængelse, blev der observeret to dødsfald og isolerede tilfælde af markant forhøjede levertransaminaser. Disse tilfælde forekom i en population, som havde betydelig comorbiditet. En årsagssammenhæng med Diovan er ikke fastslået. I et andet forsøg, hvor 75 børn i alderen 1 til 6 år blev randomiseret, forekom ingen signifikant forhøjede levertransaminaser eller død ved valsartanbehandling.

Hyperkaliæmi blev observeret oftere hos børn og unge i aldersgruppen 6 til 18 år med en underliggende kronisk nyresygdom.

Den sikkerhedsprofil, der er set i kontrollerede, kliniske forsøg med voksne 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 voksne patienter med post-myokardieinfarkt og/eller hjertesvigt, er angivet i nedenstående tabel:

- Post-myokardieinfarkt og/eller hjertesvigt (kun undersøgt hos voksne patienter)

<b>Blod og lymfesystem</b>	
Ikke kendt	Trombocytopeni
<b>Immunsystemet</b>	
Ikke kendt	Hypersensitivitetsreaktioner inklusive serumsyge
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Ikke almindelig	Hyperkaliæmi
Ikke kendt	Øget serum-kalium
<b>Nervesystemet</b>	
Almindelig	Svimmelhed, stillingsbetinget svimmelhed
Ikke almindelig	Synkope, hovedpine
<b>Øre og labyrint</b>	
Ikke almindelig	Vertigo

<b>Hjerte</b>	
Ikke almindelig	Hjertesvigt
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Almindelig	Hypotension, ortostatisk hypotension
Ikke kendt	Vasculitis
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Ikke almindelig	Hoste
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Ikke almindelig	Kvalme, diarré
<b>Lever og galdeveje</b>	
Ikke kendt	Forhøjede leverfunktionstal
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Ikke almindelig	Angioødem
Ikke kendt	Udslæt, pruritus
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Ikke kendt	Myalgi
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Almindelig	Nyresvigt og nyreinsufficiens
Ikke almindelig	Akut nyresvigt, forhøjet serum-kreatinin
Ikke kendt	Forhøjet blodurinstof
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
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 AT<sub>1</sub>-receptor subtypen, som er ansvarlig for angiotensin II's kendte virkninger. Efter hæmning af AT<sub>1</sub>-receptoren med valsartan forhøjes angiotensin II's plasmaniveau. Dette kan stimulere den ublokerede AT<sub>2</sub>-receptor subtype, som tilsyneladende modvirker effekten af AT<sub>1</sub>-receptoren. Valsartan udviser ikke partiel agonistaktivitet på AT<sub>1</sub>-receptoren og har en meget højere (ca. 20.000 gange) affinitet for AT<sub>1</sub>-receptoren end for AT<sub>2</sub>-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 (LVEF) på  $\leq 40$  % ved radionukleid ventrikulografi eller  $\leq 35$  % ved ekkokardiografi eller 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 ens 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, hos 4,8 % af patienterne behandlet med valsartan+captopril og hos 3,4 % af de captopril-behandlede patienter. Ophør som følge af forskellige former for nyreinsufficiens forekom hos 1,1 % af de valsartan-behandlede patienter, hos 1,3 % af patienterne behandlet med valsartan+captopril og hos 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 5.010 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/m<sup>2</sup>. Basisbehandling 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 endepunkter: 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 ens ( $p=NS$ ) 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 trippelkombination af en ACE-hæmmer, en betablokker og valsartan. Morbiditetsfordelene var størst i en undergruppe af patienter, der ikke fik en ACE-hæmmer ( $n=366$ ). 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 sammensatte 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 end placebobehandlede patienter, påvist ved ændring i livskvalitetsscore (Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life score) fra baseline til endepunkt. 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 i løbet af 2 timer hos de fleste patienter, 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 maksimal effekt 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 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 en gang daglig) vs. amlodipin (5-10 mg en gang daglig), hos 332 type 2-diabetespatienter (gennemsnitsalder: 58 år; 265 mænd) med mikroalbuminuri (valsartan: 58  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; amlodipin: 55,4  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) og normalt eller højt blodtryk og med bevaret nyrefunktion (blodkreatinin  $<120 \mu\text{mol}/\text{l}$ ). Efter 24 uger var UAE reduceret ( $p<0,001$ ) med 42 % (-24,2  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 95 % konfidensinterval: -40,4 til -19,1) med valsartan og cirka 3 % (-1,7  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 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  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 20-700  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) og bevaret nyrefunktion (gennemsnitlig serumkreatinin = 80  $\mu\text{mol}/\text{l}$ ). 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 (LVEF) på  $\leq 40 \%$  ved radionukleid ventrikulografi eller  $\leq 35 \%$  ved ekkokardiografi eller 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 ens 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, hos 4,8 % af patienterne behandlet med valsartan+captopril og hos 3,4 % af de captopril-behandlede patienter. Ophør som følge af forskellige former for nyreinsufficiens forekom hos 1,1 % af de valsartan-behandlede patienter, hos 1,3 % af patienterne behandlet med valsartan+captopril og hos 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 5.010 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/m<sup>2</sup>. Basisbehandling 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 endepunkter: 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 ens (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 trippelkombination af en ACE-hæmmer, en betablokker og valsartan. Morbiditetsfordelene var størst i en undergruppe af patienter, der ikke fik en ACE-hæmmer (n=366). 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 sammensatte 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 end placebo-behandlede patienter, påvist ved ændring i livskvalitetsscore (Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life score) fra baseline til endepunkt. 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 i løbet af 2 timer hos de fleste patienter, 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 maksimal effekt 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 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 en gang daglig) vs. amlodipin (5-10 mg en gang daglig), 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 behandlede 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 (LVEF) på  $\leq 40$  % ved radionukleid ventrikulografi eller  $\leq 35$  % ved ekkokardiografi eller 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 ens 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 til grundliggende 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, hos 4,8 % af patienterne behandlet med valsartan+captopril og hos 3,4 % af de captopril-behandlede patienter. Ophør som følge af forskellige former for nyreinsufficiens forekom hos 1,1 % af de valsartan-behandlede patienter, hos 1,3 % af patienterne behandlet med valsartan+captopril og hos 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 5.010 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/m<sup>2</sup>. Basisbehandling 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 ens (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 en trippelkombination af en ACE-hæmmer, en betablokker og valsartan.

Morbiditetsfordelene var størst i en undergruppe af patienter, der ikke fik en ACE-hæmmer (n=366). 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 sammensatte 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 end placebobehandlede patienter, påvist ved ændring i livskvalitetsscore (Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life score) fra baseline til endepunkt. 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 i løbet af 2 timer hos de fleste patienter, 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 maksimal effekt 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 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 en gang daglig) vs. amlodipin (5-10 mg en gang daglig), 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 % ( $-24,2 \mu\text{g}/\text{min}$ ; 95 % konfidensinterval:  $-40,4$  til  $-19,1$ ) med valsartan og cirka 3 % ( $-1,7 \mu\text{g}/\text{min}$ ; 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= $102 \mu\text{g}/\text{min}$ ; 20-700  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) og bevaret nyrefunktion (gennemsnitlig serumkreatinin =  $80 \mu\text{mol}/\text{l}$ ). Patienterne blev randomiseret til en af 3 valsartandoser (160, 320 og 640 mg/od) og behandlede 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.

### Pædiatrisk population

#### Hypertension

Valsartans antihypertensive virkning er blevet evalueret i fire randomiserede, dobbeltblindede kliniske forsøg med 561 pædiatriske patienter i alderen 6 til 18 år og med 165 pædiatriske patienter i alderen 1 til 6 år. Nyre- og urinvejslidelser og fedme var de mest almindelige underliggende sygdomstilstande, som kunne bidrage til hypertension hos børnene inkluderet i disse forsøg.

#### Klinisk erfaring med børn på eller over 6 år

I et klinisk forsøg med 261, der inkluderede hypertensive pædiatriske patienter i alderen 6 til 16 år, fik patienter, som vejede  $< 35$  kg, 10, 40 eller 80 mg valsartantabletter dagligt (lav, middel og høj dosis), og patienter, som vejede  $\geq 35$  kg, fik 20, 80 eller 160 mg valsartantabletter dagligt (lav, middel og høj dosis). Ved slutningen af 2 uger reducerede valsartan både systolisk og diastolisk blodtryk på en dosisafhængig måde. Overordnet reducerede de tre dosisniveauer af valsartan (lav, middel og høj) signifikant det systoliske blodtryk med henholdsvis 8, 10, 12 mmHg fra baseline. Patienterne blev derefter randomiseret til enten at fortsætte med at få den samme dosis af valsartan eller blev skiftet til placebo. Hos patienter, som fortsatte med at få middel og høj dosis valsartan, var systolisk blodtryk ved *trough* 4 og 7 mmHg lavere end hos patienter, som fik placebobehandling. Hos patienter, som fik den lave dosis af valsartan, var systolisk blodtryk ved *trough* tilsvarende det for patienter, som fik placebobehandling. Samlet var den dosisafhængige antihypertensive virkning af valsartan konstant på tværs af alle demografiske undergrupper.

I et andet klinisk forsøg, hvor 300 hypertensive pædiatriske patienter i alderen 6 til 18 år indgik, blev egnede patienter randomiseret til at få valsartan- eller enalapriltabletter i 12 uger. Børn, der vejede  $\geq 18$  kg og  $< 35$  kg, fik valsartan 80 mg eller enalapril 10 mg. De patienter, der vejede  $\geq 35$  kg og  $< 80$  kg, fik valsartan 160 mg eller enalapril 20 mg, og de, der vejede  $\geq 80$  kg, fik valsartan 320 mg eller enalapril 40 mg. Sænkningen i systolisk blodtryk var ens for patienter, som fik valsartan (15 mmHg) og enalapril (14 mmHg) (non-inferioritet  $p$ -værdi  $< 0,0001$ ). Der blev set ensartede resultater for diastolisk blodtryk med reduktioner på 9,1 mmHg og 8,5 mmHg med henholdsvis valsartan og enalapril.

#### Klinisk erfaring med børn yngre end 6 år

Der er blevet gennemført to kliniske forsøg med patienter i aldersgruppen 1 til 6 år med henholdsvis 90 og 75 patienter. I disse forsøg blev der ikke inkluderet børn under 1 år. I det første forsøg blev virkningen af valsartan bekræftet sammenlignet med placebo, men der kunne ikke vises et dosisrespons. I det andet forsøg blev højere doser af valsartan forbundet med større blodtrykssænkning, men dosisrespons-tendensen opnåede ikke statistisk signifikans, og behandlingsforskellen sammenlignet med placebo var ikke signifikant. På grund af disse usammenhængende resultater anbefales valsartan ikke til denne aldersgruppe (se pkt. 4.8).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har frafaldet forpligtigelsen til at indsende forsøgsresultater med Diovan til hjertesvigt og hjertesvigt efter et nyligt myokardieinfarkt i alle aldersgrupper af den pædiatriske population. Se pkt. 4.2 for information om brug til børn.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption:

Efter oral administration af valsartan alene nås maksimale plasmakoncentrationer af valsartan efter 2-4 timer med tabletter og efter 1-2 timer med oral opløsning. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed er henholdsvis 23 % og 39 % med tabletter og oral opløsning. 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  $C_{max}$  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/time 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  $C_{max}$  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/time 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  $C_{max}$ -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/time 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).

#### Pædiatrisk population

I et forsøg med 26 pædiatriske hypertensive patienter (aldersgruppe 1 til 16 år), der fik en enkeltdosis af en suspension med valsartan (gennemsnitlig: 0,9 til 2 mg/kg med en maksimal dosis på 80 mg), var clearance (liter/time/kg) af valsartan sammenlignelig på tværs af aldersgruppen fra 1 til 16 år og svarende til den for voksne, som fik samme formulering.

#### Nedsat nyrefunktion

Brug til pædiatriske patienter med kreatininclearance <30 ml/min og til pædiatriske patienter i dialyse er ikke undersøgt. Valsartan anbefales derfor ikke til disse patienter. Dosisjustering er ikke nødvendig til pædiatriske patienter med kreatininclearance >30 ml/min. Nyrefunktion og serumkalium skal monitoreres tæt (se pkt. 4.2 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  $\text{mg/m}^2$  (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 serumkreatinin.

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.

### Pædiatrisk population

Daglig oral dosering til neonatale/unge rotter (fra dag 7 postnalt til dag 70 postnalt) med valsartan ved doser så små som 1 mg/kg/dag (omkring 10-35 % af den maksimalt anbefalede pædiatriske dosis på 4 mg/kg/day på basis af systemisk eksponering) viste vedvarende, irreversibel nyreskade. Denne virkning repræsenterer en forventet overdreven farmakologisk effekt af ACE-hæmmere og angiotensin-II type I-blokkere. Sådanne virkninger observeres, hvis rotter behandles de første 13 dage af livet. Denne periode er sammenfaldende med 36 ugers gestationsalder hos mennesker, hvor svangerskabet en gang imellem kan forlænges op til 44 uger efter undfangelse. Rotterne i det juvenile valsartan-forsøg blev doseret op til dag 70, og virkning på nyreudviklingen (4-6 uger postnalt) kan ikke udelukkes. Funktionel nyreudvikling er en fortsat proces inden for det første leveår hos mennesker. Som konsekvens heraf kan en klinisk relevant effekt hos børn <1 år ikke udelukkes, hvorimod prækliniske data ikke indikerer sikkerhedsproblemer for børn over 1 år.

## **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]

## **INDLÆGSSEDDEL**

## INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

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

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

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

**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 tre forskellige tilstande:

- **Behandling af forhøjet blodtryk hos børn og unge i alderen 6 til 18 år.** 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 resultere i en 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 voksne patienter, som for nylig har haft et hjerteanfald** (myokardieinfarkt). "Nylig" betyder her mellem 12 timer og 10 dage.
- **Behandling af voksne patienter med 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 filmovertrukne tabletter kan bruges til tre forskellige tilstande:

- **Behandling af forhøjet blodtryk hos voksne og hos børn og unge i alderen 6 til 18 år.** 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 resultere i en 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 voksne patienter, som for nylig har haft et hjerteanfald** (myokardieinfarkt). “Nylig” betyder her mellem 12 timer og 10 dage.
- **Behandling af voksne patienter med 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 filmovertrukne tabletter **kan bruges til tre forskellige tilstande:**

- **Behandling af forhøjet blodtryk hos voksne og hos børn og unge i alderen 6 til 18 år.** 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 resultere i en 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 voksne patienter, som for nylig har haft et hjerteanfald** (myokardieinfarkt). “Nylig” betyder her mellem 12 timer og 10 dage.
- **Behandling af voksne patienter med 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 320 mg filmovertrukne tabletter **kan bruges til**

- **Behandling af forhøjet blodtryk hos voksne og hos børn og unge i alderen 6 til 18 år.** 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 resultere i en 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, som er anført sidst i denne indlægsseddel.
- 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 er under 18 år og tager Diovan i kombination med anden medicin, som hæmmer renin-angiotensin-aldosteron-systemet (medicin, der sænker blodtrykket), vil din læge tjekke din nyrefunktion og indholdet af kalium i dit blod med jævne 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).
- hvis du tror, du er (eller planlægger at blive) gravid, skal du fortælle det til lægen. 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).

#### 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.

### **Børn og unge (6 til 18 år) med forhøjet blodtryk**

Til patienter, som vejer mindre end 35 kg, er den sædvanlige dosis 40 mg valsartan en gang daglig. Til patienter, som vejer 35 kg eller mere, er den sædvanlige startdosis 80 mg valsartan en gang daglig. I nogle tilfælde kan din læge ordinere højere doser (dosis kan øges til 160 mg og til højst 320 mg).

**Voksne patienter 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.

**Voksne patienter med 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.

**Voksne patienter med 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 anden medicin (fx vanddrivende medicin).

### **Børn og unge (6 til 18 år) med forhøjet blodtryk**

Til patienter, som vejer mindre end 35 kg er den sædvanlige dosis 40 mg valsartan en gang daglig. Til patienter, som vejer 35 kg eller mere er den sædvanlige startdosis 80 mg valsartan en gang daglig. I nogle tilfælde kan din læge ordinere højere doser (dosis kan øges til 160 mg og til højst 320 mg).

**Voksne patienter 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.

**Voksne patienter med 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.

**Voksne patienter med 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 anden medicin (fx vanddrivende medicin).

#### **Børn og unge (6 til 18 år) med forhøjet blodtryk**

Til patienter, som vejer mindre end 35 kg er den sædvanlige dosis 40 mg valsartan en gang daglig.

Til patienter, som vejer 35 kg eller mere er den sædvanlige startdosis 80 mg valsartan en gang daglig.

I nogle tilfælde kan din læge ordinere højere doser (dosis kan øges til 160 mg og til højst 320 mg).

**Voksne patienter 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.

**Voksne patienter med 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.

**Voksne patienter med 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 anden medicin (fx vanddrivende medicin).

#### **Børn og unge (6 til 18 år) med forhøjet blodtryk**

Til patienter, som vejer mindre end 35 kg er den sædvanlige dosis 40 mg valsartan en gang daglig.

Til patienter, som vejer 35 kg eller mere er den sædvanlige startdosis 80 mg valsartan en gang daglig.

I nogle tilfælde kan din læge ordinere højere doser (dosis kan øges til 160 mg og til højst 320 mg).

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 omgående kontakte lægen og lægge dig ned. Hvis du er kommet til at tage for mange tabletter, skal du kontakte lægen, skadestuen eller apoteket.

#### **Hvis du har glemt at tage Diovan**

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

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

### **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 (en specifik allergisk reaktion), som f.eks.

- hævelse i ansigt, læber, tunge eller svælg
- svært ved at trække vejret eller synkebesvær
- udslæt, kløe

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

### **Bivirkninger omfatter:**

#### **Almindelig**

- svimmelhed
- lavt blodtryk med eller uden symptomer som svimmelhed og besvimelse, når du rejser dig op
- nedsat nyrefunktion (tegn på nyreinsufficiens)

#### **Ikke almindelig**

- angioødem (se afsnittet "Nogle bivirkninger kan være alvorlige og kræver omgående lægebehandling")
- pludseligt tab af bevidsthed (synkope)
- roterende/svimlende følelse (svimmelhed)
- stærkt nedsat nyrefunktion (tegn på akut nyresvigt)
- muskelkramper, 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**

- allergisk reaktion med udslæt, kløe og nældefeber; symptomer med feber, hævede led og ledsmerter, muskelsmerter, hævede lymfeknuder og/eller influenza-lignende symptomer kan opstå (tegn på serumsyge)



- purpurfarvede til røde 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 kan føre til anæmi i alvorlige tilfælde)
- forhøjet niveau af kalium i blodet (hvilket kan medføre muskelkramper og unormal hjerterytme i alvorlige tilfælde)
- forhøjede leverfunktionstal (hvilket kan være tegn på leverskader) herunder et forhøjet niveau af bilirubin i blodet (hvilket kan medføre gulfarvning af hud og øjne i alvorlige tilfælde)
- 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 voksne patienter, der var i behandling for forhøjet blodtryk end hos voksne patienter, der var i behandling for hjertesvigt, eller patienter, der nylig havde haft et hjerteanfald.

Bivirkninger hos børn og unge er de samme, som dem der er set hos voksne.

**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]

### **BILAG III**

## **BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

De nationale sundhedsmyndigheder skal sikre, at følgende betingelser opfyldes af indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Ansøgeren forpligter sig til følgende:

- Fremsendelse af en risikostyringsplan (eller en ajourføring heraf) for Diovan på nationalt plan, hvor der tages højde for de nye pædiatriske data og CHMP's anbefalinger. Risikostyringsplanen skal indeholde følgende:
  - I sikkerhedsspecifikationen:
    - Resultaterne af sikkerhedsundersøgelser for børn og unge, hvad angår risikoen for nefrotoksicitet og relevansen ved brug hos de forskellige pædiatriske grupper
    - Pædiatrisk eksponering i kliniske undersøgelser og under brugen efter markedsføringen fordelt på aldersgrupper, indikation (herunder brug uden for den godkendte indikation), dosis, brugsvarighed, køn og etnicitet
  - Som betæneligheder vedrørende sikkerheden:
    - Identificerede risici: hyperkaliæmi og hypotension.
    - Potentielle risici: nyreinsufficiens, forhøjede leverfunktionsværdier, overfølsomhed, herunder angioødem og serumsygdom, nedsat hæmoglobin/hæmatokrit og medicineringsfejl, herunder overdosis.
    - Manglende information: klinisk forvaltning og anvendelse af farmakoterapi ved pædiatrisk hjertesvigt, pædiatrisk nyligt myokardieinfarkt, pædiatrisk hypertension med nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min) og pædiatrisk hypertension med mild til moderat leverinsufficiens.
    - Brug hos børn under 6 år.
    - Det er nødvendigt med dosistilpasning, når der skiftes mellem oral opløsning og tabletter.
  - I lægemiddelovervågningsplanen:
    - Målttede tjeklister for opfølgning på de utilsigtede hændelser, der er nævnt ovenfor som potentielle risici hos den pædiatriske population.
    - En undersøgelse, der primært tager sigte på at fastlægge sikkerheden på lang sigt hos pædiatriske patienter med og uden kroniske nyresygdomme. Ansøgeren vil fremsende undersøgelsesprotokollen i andet kvartal af 2010 med henblik på godkendelse af CHMP efter input fra PDCO. Undersøgelsesrapporten vil blive færdiggjort i første kvartal af 2014.
    - En lægeundersøgelse af klinisk forvaltning og brug af lægemidler hos pædiatriske patienter med hjertesvigt. Den endelige undersøgelsesrapport skal senest fremsendes i sidste kvartal af 2010.
    - En langtidsundersøgelse hos den yngste aldersgruppe (børn, der er 1 til 5 år gamle). Ansøgeren skal indlede en videnskabelig dialog via CHMP's videnskabelige rådgivning og med inddragelse af PDCO for protokolassistance med det formål at få yderligere indsigt i en klinisk undersøgelse af mindre børn med hypertension med valsartan og at opstille målsætninger og fastlægge parametre ved undersøgelsen af virkningen hos denne population. Når dialogen resulterer i en gennemførlig og gensidigt aftalt undersøgelsesplan, skal en ny undersøgelse indledes, inden der er gået et år.
    - Der skal foretages en komparativ biotilgængelighedsundersøgelse, som bekræfter doseringen for henholdsvis oral opløsning og tabletter. Undersøgelsesrapporten skal være færdig i fjerde kvartal af 2010.

- Genoptagelse af proceduren for fremsendelse af en periodisk, opdateret sikkerhedsindberetning (PSUR) for Diovan som følger:
  - Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger hvert halve år, indtil der er opnået to hele års erfaring med den pædiatriske indikation i EU.
  - Årlige periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for de to følgende år.
  - Herefter fremsendes PSUR med 3 års mellemrum.

De periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger skal fokusere på anvendelse hos den pædiatriske population.