

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOSTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITISTÄ JA MYYNTELUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 40 mg Filmdabletten	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 40 mg Filmdabletten	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 80 mg Filmdabletten	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 80 mg Filmdabletten	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 160 mg Filmdabletten	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 160 mg Filmdabletten	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 320 mg Filmdabletten	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 320 mg Filmdabletten	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 80 mg	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 80 mg	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 160 mg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 160 mg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 320 mg	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 320 mg	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Kypros	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Kypros	Diovan 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Kypros	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Kypros	Diovan 80 mg	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Kypros	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Kypros	Diovan 160 mg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Kypros	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Kypros	Diovan 320 mg	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Tšekki	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3	Diovan 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Tšekki	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3	Diovan 160 mg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Tanska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Tanska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 80 mg	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Tanska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	Diovan 160 mg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Tanska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172	Diovan 320 mg	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	DK-2100 Kopenhagen Ø				
Viro	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Viro	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Viro	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Viro	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Suomi	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Suomi	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Suomi	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Suomi	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ranska	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Ranska	Tareg 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ranska	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Ranska	Tareg 80 mg	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ranska	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Ranska	Tareg 160 mg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 80 mg	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 80 mg	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 160 mg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 160 mg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 320 mg	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 320 mg	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzac 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 80 mg	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzac 80 mg	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 160 mg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzac 160 mg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 320 mg	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzac 320 mg	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 80 mg	80 mg	kova liivatekapseli	suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzac 80 mg	80 mg	kova liivatekapseli	suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 160 mg	160 mg	kova liivatekapseli	suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzac 160 mg	160 mg	kova liivatekapseli	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Unkari	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Unkari	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Unkari	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 80 mg	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Unkari	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 80 mg	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Unkari	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 160 mg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Unkari	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 160 mg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Unkari	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 320 mg	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Islanti	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Islanti	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 80 mg	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Islanti	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 160 mg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Islanti	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Diovan 320 mg	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Irlanti	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Diovan 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Irlanti	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Diovan 80 mg	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Irlanti	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Diovan 160 mg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Irlanti	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Diovan 320 mg	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Italia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Italia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Italia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	80 mg	kova kapseli	suun kautta
Italia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	80 mg	kova kapseli	suun kautta
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	160 mg	kova kapseli	suun kautta
Italia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	160 mg	kova kapseli	suun kautta
Latvia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Latvia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Latvia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Latvia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Liettua	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Liettua	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Liettua	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Diovan 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Diovan 80 mg	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Diovan 160 mg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Diovan 320 mg	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Alankomaat	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 40	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Alankomaat	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6800 LZ Arnhem	Diovan 80	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Alankomaat	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 160	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Alankomaat	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 320	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Norja	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Norja	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 80 mg	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Norja	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 160 mg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Norja	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 320 mg	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Puola	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Puola	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Puola	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Puola	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Portugali	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Portugali	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Portugali	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan g	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Portugali	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Romania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Romania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Romania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Slovakia	Novartis s.r.o. Prague Tšekki	Diovan 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Slovakia	Novartis s.r.o. Prague Tšekki	Diovan 80 mg	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Slovakia	Novartis s.r.o. Prague Tšekki	Diovan 160 mg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Slovakia	Novartis s.r.o. Prague Tšekki	Diovan 320 mg	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Slovakia	Novartis s.r.o. Prague Tšekki	Diovan 80 mg	80 mg	kova liivatekapseli	suun kautta
Slovakia	Novartis s.r.o. Prague Tšekki	Diovan 160 mg	160 mg	kova liivatekapseli	suun kautta
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg filmsko obložene tablete	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg filmsko obložene tablete	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg filmsko obložene tablete	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg filmsko obložene tablete	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan Cardio 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress Cardio 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten Cardio 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 80 mg	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 80 mg	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 80 mg	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 160 mg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 160 mg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 160 mg	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 320 mg	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 320 mg	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 320 mg	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150	Angiosan	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	S-183 11 Täby				
Ruotsi	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	80 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	160 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ruotsi	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	80 mg	kova liivatekapseli	suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	160 mg	kova liivatekapseli	suun kautta
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Diovan 40 mg	40 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Diovan 320 mg	320 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Diovan 40 mg	40 mg	kova liivatekapseli	suun kautta
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Diovan 80 mg	80 mg	kova liivatekapseli	suun kautta
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Diovan 160 mg	160 mg	kova liivatekapseli	suun kautta

LIITE II

**EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA VALMISTEYHTEENVETOJEN,
PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISEN PERUSTEET**

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VALMISTETTA NIMELTÄ DIOVAN JA SEN RINNAKKAISNIMIÄ (KATSO LIITE I)

Diovan sisältää valsartaania, suullisesti nautittavaa angiotensiini II -reseptorin antagonistia (AIIRA). Koska Diovanin valmisteyhteenveto ei ole sama kaikissa EU-maissa, Islannissa ja Norjassa, se sisältyy luetteloon tuotteista, joiden valmisteyhteenvedot (SPC) on määrä yhtenäistää. Tämän luettelon on laatinut koordinoitiryhmä CMD muutetun direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan 2 kohdan mukaisesti.

Kriittinen arviointi

Lääkevalmistekomitea on arvioinut joitakin yhtenäistettäviä asioita Diovanin tuotetiedoissa ja hyväksynyt muutetut tuotetiedot. Seuraavassa käsitellään tärkeimpiä yhtenäistettäviä asioita.

4.1 - Käyttöaiheet

Korkean verenpaineen käyttöaiheen osalta lääkevalmistekomitea katsoi, että valsartaani on vakiintunut korkean verenpaineen hoidossa ja ettei kansallisissa valmisteyhteenvedoissa ole oleellisia eroja. Komitea katsoi myös, että 320 milligramman annoksen avulla saadaan aikaan vähäinen mutta tilastollisesti merkitsevä systolisen ja diastolisen verenpaineen lisävähennys verrattuna 160 mg:n annokseen ja samoin vähäinen lisäys verenpaineen hallinnassa. Komitean jäsenten enemmistö pitää tähän osaan ehdotettua yhtenäistettyä tekstiä hyväksyttävänä tässä käyttöaiheessa, joten hyväksyttiin seuraava sanamuoto:

”Essentiaalinen hypertension hoito”

Äskettäistä sydäninfarktia koskevan käyttöaiheen osalta lääkevalmistekomitea totesi, että tämä käyttöaihe rajoittui joissakin jäsenvaltioissa potilaisiin, jotka olivat yliherkkiä ACE-estäjille. Komitea tarkasteli VALIANT-tutkimusta, joka osoitti, että valsartaani annettuna monoterapiana on vähintään yhtä tehokasta kuin kaptopriili monoterapiana kokonaiskuolleisuuden vähentämisessä akuutin sydäninfarktin jälkeen. Ennalta määrättyjen toissijaisten päätepisteiden tulokset tukevat käsitystä, että valsartaani on yhtä tehokas kuin kaptopriili. Ottaen huomioon valsartaanin samanarvoisuuden nykyisen vakiohoidon, ACE-estäjän, kanssa komitea hyväksyi seuraavan yhtenäistetyt sanamuodon tässä käyttöaiheessa:

”Kliinisesti vakaiden potilaiden, joilla on symptomaattinen sydämen vajaatoiminta tai asymptomaattinen vasemman kammion systolinen vajaatoiminta hiljattain (12 tuntia–10 päivää) tapahtuneen sydäninfarktin jälkeen”

Sydämen vajaatoiminnan käyttöaihetta tukee pääasiassa suuri pitkäaikainen sairastuneisuustutkimus Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT), jossa valsartaani vähensi ensimmäisen sairaustapauksen riskiä, kuolleisuutta ja sydämen vajaatoiminnasta (HF) johtuvien sairaalakäyntien määrää. Valsartaanilla oli myös edullisia vaikutuksia sydämen vajaatoiminnan merkkeihin ja oireisiin. Tämä käyttöaihe hyväksyttiin kaikissa jäsenvaltioissa ja lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan sanamuodon:

”Sydämen symptomaattisen vajaatoiminnan hoito, kun ACE-estäjiä ei voi käyttää tai lisähoitona ACE-estäjien kanssa, kun beetasalpaajia ei voi käyttää”

4.2 - Annostus

Ensimmäinen erimielisyyden aihe on kolmoisyhdistelmän (valsartaani + ACE-estäjä + beetasalpaaja) käyttö kroonisessa sydämen vajaatoiminnassa.

Valsartaanin käytön annostusajataulu sydämen vajaatoiminnan hoidossa perustui Val-HeFT-tutkimukseen. Lisäksi VALIANT-tutkimus osoitti, että kuolleisuus ei lisääntynyt kolmoisyhdistelmää saavilla potilailla. Siksi mahdollisen kolmoisyhdistelmän käytön tapauksessa valmisteyhteenvedon tekstiä on muutettu ilmaisemaan, että varovaisuus on paikallaan (pikemminkin kuin ”ei suositeltavaa”).

Lääkevalmistekomitea katsoi, että kolmoisyhdistelmän käytölle on vähän perusteita toistaiseksi. Lääkevalmistekomitean mielestä sanamuotoa ”ei suositeltava” pitäisi käyttää, kunnes on painavampia hyöty-riskiprofiilia koskevia todisteita kolmoisyhdistelmän puolesta. Siksi myyntiluvan haltijan pitäisi ottaa huomioon kliinisen (lisä)hyödyn puuttuminen ja haittatapahtumien lisääntyminen. Johtopäätöksensä lääkevalmistekomitea hyväksyi muutetun tekstin: ”*Diovanin suositeltava alkuannos on 40 mg kahdesti päivässä. Annoksen nostaminen 80 mg:aan ja 160 mg:aan pitäisi tehdä vähintään kahden viikon välein korkeimpaan annokseen, jonka potilas sietää. Samanaikaisesti annettavien nesteenpoistolääkkeiden vähentämistä pitäisi harkita. Suurin kliinisissä tutkimuksissa annettu päiväannos on 320 mg jaettuna useisiin annoksiin. Valsartaania voidaan antaa yhdessä muun sydämen vajaatoiminnan lääkityksen kanssa. Kuitenkaan ACE-estäjän, beetasalpaajan ja valsartaanin kolmoisyhdistelmä ei ole suositeltava (katso osat 4.4 ja 5.1). Sydämen vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden tilan arviointiin pitäisi aina sisältyä munuaisten toiminnan arviointi.*”

Ottaen huomioon lääkevalmistekomitean ja esittelijöiden kommentit ja uusien valsartaania sisältävää kolmoisterapiaa koskevien tietojen puuttuessa myyntiluvan haltija suostui käyttämään sanamuotoa ”ACE-estäjän, beetasalpaajan ja valsartaanin yhdistelmä ei ole suositeltava” sydämen vajaatoiminnan yhteydessä asiaankuuluvissa valmisteyhteenvedon osissa (osat 4.2 ja 4.4). Myyntiluvan haltija on hyväksynyt lääkevalmistekomitean ehdottaman sanamuodon. Kysymys on ratkaistu.

Valmisteyhteenvedon osassa 4.2 on myös eroja eri jäsenmaiden välillä. Erot koskevat annossuosituksia potilailla, jotka kärsivät munuaisten tai maksan vajaatoiminnasta.

Munuaisten vajaatoiminnan osalta valsartaanin 80 mg:n aloitusannoksen käyttöä ilman annoksen säätämistä potilailla, jotka kärsivät munuaisten vajaatoiminnasta (kreatiinin munuaispuhdistuma >10 ml/min), tukevat sekä tehokkuus- että turvallisuustiedot tutkimuksesta 27 sekä farmakokineettiset tiedot tutkimuksesta 12. Tutkimuksessa 27 valsartaanin kinetiikkaa tutkittiin myös korkeasta verenpaineesta kärsivillä potilailla, jotka kärsivät munuaisten vajaatoiminnasta (kreatiinin munuaispuhdistuma: 16-116 ml/min). Lääkevalmistekomitea otti huomioon, että valsartaanin eliminointi vakaassa tilassa on samanlainen munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla ja terveillä vapaaehtoisilla ja omaksui seuraavan sanamuodon: ”*Mitään annoksen säätöä ei tarvita potilailla, joilla kreatiinin munuaispuhdistuma >10 ml/min.*”

Maksan vajaatoiminnan osalta lääkevalmistekomitea totesi, että suurin osa valsartaania eliminoituu, pääasiassa muuttumattomana lääkkeenä sapessa, maksapuhdistumisen kautta. Valsartaani ei käy läpi laajaa biologista muuntumista ja 70 % annoksesta poistuu ulosteena. Maksan toiminnan mahdollisuus vaikuttaa valsartaanin kinetiikkaan on siten vähäinen, paitsi sapenjohtimen tukkeutumisen tai kolestaattisen maksataudin (jonka määritelmä on, että alkalisen fosfataasin pitoisuus > 2 X normaalin yläraja) tapauksessa. Tutkimuksessa 46 tutkittiin valsartaanille altistumista potilailla, jotka kärsivät maksan lievistä tai kohtalaisesta vajaatoiminnasta. Altistuminen valsartaanille ei korreloi maksan vajaatoiminnan tason kanssa, vaikkakin maksataudilla on taipumus lisätä valsartaaniplasman pitoisuuspinta-alaa (AUC). Pitoisuuspinta-alan lievän lisääntymisen ja valsartaanin laajan hoidollisen indeksin perusteella ei katsota tarpeelliseksi säätää aloitusannosta potilailla, jotka kärsivät maksan lievistä tai kohtalaisesta vajaatoiminnasta (ilman kolestaasia). Farmakokineettisen tutkimuksen perusteella valsartaaniannos ei saisi olla yli 80 mg näillä potilailla ja sitä pitäisi käyttää varovasti. Valsartaania ei pitäisi käyttää potilailla, jotka kärsivät vakavasta maksan vajaatoiminnasta, kirroosista tai sapenjohtimen tukkeutumisesta. Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan sanamuodon, jota myyntiluvan haltija ehdotti valmisteyhteenvedossa: ”*Potilailla, jotka kärsivät maksan lievistä tai kohtalaisesta vajaatoiminnasta ilman kolestaasia, valsartaaniannos ei saa olla yli 80 mg (katso osa 4.4).*”

4.3 - Vasta-aiheet

Erimielisyyttä oli siitä, pitäisikö Diovanin käytön olla vasta-aiheinen potilailla, jotka kärsivät munuaisten vajaatoiminnasta. Arvioituaan käytettävissä olevat tiedot lääkevalmistekomitea katsoi, että 80 mg:n käyttöä valsartaanin aloitusannoksena ilman annoksen säätöä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä

potilailla (kreatiinin munuaispuhdistuma >10 ml/min) tukevat sekä tehokkuus- että turvallisuustiedot molemmista tutkimuksista. Valsartaanin turvallisuutta ja siedettävyyttä potilailla, jotka kärsivät munuaisten vakavasta vajaatoiminnasta (kreatiinin munuaispuhdistuma <10 ml/min), ei ole tutkittu missään kliinisessä tutkimuksessa. Mitään turvallisuusongelmaa ei kuitenkaan voida ennustaa, koska valsartaaniin ei yleisesti liity mitään turvallisuusongelmia munuaisten vajaatoiminnan suhteen. Lääkevalmistekomitea piti hyväksyttävänä tämän vasta-aiheen poistamista, koska valsartaani poistuu pääasiassa sappiteiden kautta ja munuaispuhdistuma muodostaa alle 30 % plasman puhdistumasta. Näiden tietojen perusteella sietokyvyn voi odottaa olevan samankaltainen näillä kahdella ryhmällä.

Lääkevalmistekomitea katsoi myös, että koska Diovan poistuu sappiteiden kautta, vasta-aiheena pitäisi olla potilaat, jotka kärsivät vakavasta maksan vajaatoiminnasta ja että sitä "ei pitäisi antaa potilaille, jotka kärsivät vakavasta maksan vajaatoiminnasta, kirroosista tai sapenjohtimen tukkeutumisesta". Vasta-aiheesta Diovanin käytölle raskauden tai imetyksen aikana lääkevalmistekomitea katsoi lääkevalvonta-asiantuntijoiden suositusten mukaisesti, että vasta-aihe pitää poistaa ja seuraava suositus sisällyttää raskautta ja imetystä koskevaan osaan: *"Koska valsartaanin käytöstä imetyksen aikana ei ole mitään tietoja, Diovania (valsartaania) ei suositella, vaan imetyksen aikana suositellaan käytettäväksi vaihtoehtoisia hoitoja, joiden turvallisuusprofiili on paremmin selvitetty, erityisesti imetettäessä vastasyntyntä tai ennenaikaisena syntynyttä lasta."*

4.5 - Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmistekomitea arvioi varotoimia käytettäessä samanaikaisesti sellaisia lääkevalmisteita, jotka sisältävät kaliumia tai nostavat sen tasoa, ja hyväksyi seuraavan sanamuodon: *"Jos kaliumpitoisuuteen vaikuttavan lääkevalmisteen käyttöä yhdessä valsartaanin kanssa pidetään tarpeellisena, on suositeltavaa seurata plasman kaliumpitoisuutta"*.

Lääkevalmistekomitea katsoi myös, että erityistä varovaisuutta on noudatettava maksan vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden suhteen, koska suurin osa valsartaania eliminoituu pääasiassa muuttumattomana lääkkeenä sapessa maksapuhdistuman kautta. Valsartaanin laajan hoidollisen indeksin perusteella ei katsota tarpeelliseksi säätää aloitusannosta potilailla, jotka kärsivät maksan lievästä tai kohtalaisesta vajaatoiminnasta (ilman kolestaasia). Farmakokineettisen tutkimuksen perusteella valsartaaniannos ei saisi olla yli 80 mg näillä potilailla ja sitä pitäisi käyttää varovasti.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi ehdotetun sanamuodon Diovan-annostukseen liittyvistä varotoimista. Se katsoi, että annoksen säätöä ei tarvita potilailla, joiden kreatiinin puhdistuma >10ml/min, ja että potilailla, jotka kärsivät maksan lievästä tai kohtalaisesta vajaatoiminnasta ilman kolestaasia, valsartaaniannos ei saa olla yli 80 mg (katso osa 4.4).

Osat 4.5, 5.1 ja 5.2 on päivitetty lääkkeen turvallisuuden takaamiseksi.

Seuraava lause on lisätty osaan 5.2: *"Diovania ei ole tutkittu potilailla, jotka kärsivät vakavasta maksan vajaatoiminnasta"*. Potilaista, joiden kreatiinin puhdistuma on <10 ml/min, ja dialyysia saavista potilaista ei ole saatavilla tietoja, minkä vuoksi valsartaania pitäisi käyttää varovasti näillä potilailla.

4.8 - Haittavaikutukset

Tämän osan suhteen keskustelu koski pääasiassa haittavaikutusraporttien esittämistä valmisteyhteenvedossa. Myyntiluvan haltija laati yhden taulukon, joka sisälsi kaikki relevantit haittavaikutusraportit kaikkien käyttöaiheiden osalta: korkea verenpaine, sydäninfarktin jälkeinen hoito ja sydämen vajaatoiminta. Lääkevalmistekomitea pyysi kuitenkin laatimaan yhteenvedon kaikista käyttöaiheista yhteen taulukkoon valmisteyhteenvedoa koskevien ohjeiden mukaan. Myyntiluvan haltija ehdotti käyttöaihekohtaisten alaviitteiden lisäämistä, mutta komitea katsoi, että ehdotetusta laajasta alaviitteiden käytöstä ei ole paljonkaan hyötyä lääkkeen määrääjälle, ja haittavaikutusraportit on siirretty taajuusluokkaan, joka edustaa suurinta taajuutta (katso oheinen valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste).

VALMISTEYHTEENVETOJEN, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISEN PERUSTEET

Ottaen huomioon, että

- lausuntomenettelyn aiheena oli valmisteyhtenvetojen, merkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistaminen

- myyntiluvan haltijoiden esittämät valmisteyhtenvedot, merkinnät ja pakkausseloste on arvioitu toimitettujen asiakirjojen ja komitean tieteellisen keskustelun perusteella,

lääkevalmistekomitea on suositellut Diovan-valmisteen ja sen rinnakkaisnimien (katso liite I) myyntilupien muuttamista. Valmisteen ja sen rinnakkaisnimien valmisteyhtenveto, merkinnät ja pakkausseloste on esitetty liitteessä III.

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diovan ja muut nimet (ks. liite I) 40 mg kalvopäällysteinen tabletti
Diovan ja muut nimet (ks. liite I) 40 mg kapseli, kova
Diovan ja muut nimet (ks. liite I) 80 mg kalvopäällysteinen tabletti
Diovan ja muut nimet (ks. liite I) 80 mg kapseli, kova
Diovan ja muut nimet (ks. liite I) 160 mg kalvopäällysteinen tabletti
Diovan ja muut nimet (ks. liite I) 160 mg kapseli, kova
Diovan ja muut nimet (ks. liite I) 320 mg kalvopäällysteinen tabletti
[Ks. Liite I – Täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg valsartaania.
Yksi kapseli sisältää 40 mg valsartaania.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg valsartaania.
Yksi kapseli sisältää 80 mg valsartaania.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 160 mg valsartaania.
Yksi kapseli sisältää 160 mg valsartaania.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 320 mg valsartaania.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.
[Täytetään kansallisesti]

3. LÄÄKEMUOTO

[Täytetään kansallisesti]

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Äskettäinen sydäninfarkti

Äskettäisen (12 tuntia–10 päivää vanhan) sydäninfarktin jälkeinen hoito kliinisesti stabiileilla potilailla, joilla on oireinen sydämen vajaatoiminta tai oireeton vasemman kammion systolinen toimintahäiriö (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Sydämen vajaatoiminta

Oireisen sydämen vajaatoiminnan hoito potilailla, joilla ACE:n estäjiä ei voida käyttää, tai lisälääkityksenä ACE:n estäjien kanssa, kun beetasalpaajia ei voida käyttää (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Hypertensio

Essentiaalisen hypertension hoito.

Äskettäinen sydäninfarkti

Äskettäisen (12 tuntia–10 päivää vanhan) sydäninfarktin jälkeinen hoito kliinisesti stabiileilla potilailla, joilla on oireinen sydämen vajaatoiminta tai oireeton vasemman kammion systolinen toimintahäiriö (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Sydämen vajaatoiminta

Oireisen sydämen vajaatoiminnan hoito potilailla, joilla ACE:n estäjiä ei voida käyttää, tai lisälääkityksenä ACE:n estäjien kanssa, kun beetasalpaajia ei voida käyttää (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Hypertensio

Essentiaalisen hypertension hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Äskettäinen sydäninfarkti

Kliinisesti stabiileilla potilailla hoito voidaan aloittaa jo 12 tunnin kuluttua sydäninfarktista. Aloitusannos on 20 mg kahdesti vuorokaudessa, minkä jälkeen valsartaaniannos titrataan seuraavien viikkojen aikana 40 mg:aan, 80 mg:aan ja 160 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Aloitusannos saadaan puolittamalla 40 mg tabletti.

Maksimaalinen tavoiteannos on 160 mg kahdesti vuorokaudessa. Yleisesti ottaen on suositeltavaa, että potilaat siirtyvät käyttämään 80 mg annoksia kahdesti vuorokaudessa kahden viikon kuluessa hoidon aloittamisesta ja että maksimaaliseen tavoiteannokseen (160 mg kahdesti vuorokaudessa) siirrytään kolmen kuukauden kuluessa potilaskohtaisen siedettävyyden mukaisesti. Jos oireista hypotensiota tai munuaisten vajaatoimintaa esiintyy, on harkittava annostuksen pienentämistä.

Valsartaania voidaan käyttää potilailla, jotka saavat muita sydäninfarktin jälkeisiä hoitoja, esimerkiksi trombolyyttejä, asetyylisalisyylihappoa, beetasalpaajia, statiineja tai diureetteja. Valmisteen käyttö yhdessä ACE:n estäjähoidon kanssa ei ole suositeltavaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Sydäninfarktin saaneilta potilailta on aina arvioitava myös munuaistoiminta.

Sydämen vajaatoiminta

Diovan-hoidon suositeltava aloitusannos on 40 mg kahdesti vuorokaudessa. Kun annosta suurennetaan 80 mg:aan ja 160 mg:aan kahdesti vuorokaudessa, annosmuutosten välillä tulee pitää vähintään kahden viikon tauko ja suurin annos tulee päättää potilaskohtaisen siedettävyyden mukaan. Jos potilas käyttää samanaikaisesti diureetteja, on harkittava diureettiannosten pienentämistä. Suurin kliinisissä tutkimuksissa annettu vuorokausiannos oli 320 mg vuorokaudessa jaettuna kahteen annokseen.

Valsartaania voidaan käyttää yhdessä muiden sydämen vajaatoimintalääkkeiden kanssa. Valsartaanin käyttöä samanaikaisesti sekä ACE:n estäjän että beetasalpaajan kanssa ei kuitenkaan suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Sydämen vajaatoimintapotilailta on aina arvioitava myös munuaistoiminta.

Hypertensio

Diovan-hoidon suositeltava aloitusannos on 80 mg kerran vuorokaudessa. Verenpainetta alentava vaikutus tulee suurelta osin esille 2 viikossa, ja maksimaalinen vaikutus saavutetaan 4 viikossa. Jos potilaan verenpainetta ei saada asianmukaisesti hallintaan, annosta voidaan joissakin tapauksissa suurentaa 160 mg:aan ja enintään 320 mg:aan.

Diovania voidaan käyttää myös yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Jonkin diureetin, esimerkiksi hydroklooritiatsidin, lisääminen hoitoon johtaa näillä potilailla verenpaineen alenemiseen entisestään.

Äskettäinen sydäninfarkti

Kliinisesti stabiileilla potilailla hoito voidaan aloittaa jo 12 tunnin kuluttua sydäninfarktista. Aloitusannos on 20 mg kahdesti vuorokaudessa, minkä jälkeen valsartaaniannos titrataan seuraavien viikkojen aikana 40 mg:aan, 80 mg:aan ja 160 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Aloitusannos saadaan puolittamalla 40 mg tabletti.

Maksimaalinen tavoiteannos on 160 mg kahdesti vuorokaudessa. Yleisesti ottaen on suositeltavaa, että potilaat siirtyvät käyttämään 80 mg annoksia kahdesti vuorokaudessa kahden viikon kuluessa hoidon aloittamisesta ja että maksimaaliseen tavoiteannokseen (160 mg kahdesti vuorokaudessa) siirrytään kolmen kuukauden kuluessa potilaskohtaisen siedettävyyden mukaisesti. Jos oireista hypotensiota tai munuaisten vajaatoimintaa esiintyy, on harkittava annostuksen pienentämistä.

Valsartaania voidaan käyttää potilailla, jotka saavat muita sydäninfarktin jälkeisiä hoitoja, esimerkiksi trombolyyttejä, asetyylisalisyylihappoa, beetasalpaajia, statiineja tai diureetteja. Valmisteen käyttö yhdessä ACE:n estäjähoidon kanssa ei ole suositeltavaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Sydäninfarktin saaneilta potilailta on aina arvioitava myös munuaistoiminta.

Sydämen vajaatoiminta

Diovan-hoidon suositeltava aloitusannos on 40 mg kahdesti vuorokaudessa. Kun annosta suurennetaan 80 mg:aan ja 160 mg:aan kahdesti vuorokaudessa, annosmuutosten välillä tulee pitää vähintään kahden viikon tauko ja suurin annos tulee päättää potilaskohtaisen siedettävyyden mukaan. Jos potilas käyttää samanaikaisesti diureetteja, on harkittava diureettiannosten pienentämistä. Suurin kliinisissä tutkimuksissa annettu vuorokausiannos oli 320 mg vuorokaudessa jaettuna kahteen annokseen.

Valsartaania voidaan käyttää yhdessä muiden sydämen vajaatoimintalääkkeiden kanssa. Valsartaanin käyttöä samanaikaisesti sekä ACE:n estäjän että beetasalpaajan kanssa ei kuitenkaan suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Sydämen vajaatoimintapotilailta on aina arvioitava myös munuaistoiminta.

Hypertensio

Diovan-hoidon suositeltava aloitusannos on 80 mg kerran vuorokaudessa. Verenpainetta alentava vaikutus tulee suurelta osin esille 2 viikossa, ja maksimaalinen vaikutus saavutetaan 4 viikossa. Jos potilaan verenpainetta ei saada asianmukaisesti hallintaan, annosta voidaan joissakin tapauksissa suurentaa 160 mg:aan ja enintään 320 mg:aan.

Diovania voidaan käyttää myös yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Jonkin diureetin, esimerkiksi hydroklooritiatsidin, lisääminen hoitoon johtaa näillä potilailla verenpaineen alenemiseen entisestään.

Antotapa

Diovan voidaan ottaa aterian kanssa tai ilman ruokaa, ja se tulee ottaa veden kera.

Lisätietoa erityisryhmistä

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on > 10 ml/min (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, johon ei liity kolestaasia, valsartaanin maksimiannos on 80 mg. Diovan-hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta tai kolestaasi (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Lapsipotilaat

Diovanin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi.
- Raskauden toinen tai kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hyperkalemia

Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden mahdollisesti seerumin kaliumpitoisuuksia suurentavien aineiden (esim. hepariinin) samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Kaliumarvoja on seurattava asianmukaisesti.

Potilaat, joilla on natrium- ja/tai nestevajaus

Potilailla, joilla on vaikea natrium- ja/tai nestevajaus (esim. suuria diureettiannoksia käyttävät potilaat), voi harvinaisissa tapauksissa esiintyä oireista hypotensiota Diovan-hoidon aloittamisen jälkeen. Natrium-

ja/tai nestevajaus on korjattava ennen Diovan-hoidon aloittamista esimerkiksi pienentämällä diureettiannosta.

Munaisvaltimostenooosi

Diovanin käytön turvallisuutta ei ole vahvistettu potilailla, joilla on molemminpuolinen munaisvaltimostenooosi tai ainoan munuaisen munaisvaltimostenooosi.

Kun Diovania annettiin lyhytaikaisesti 12 potilaalle, joilla oli toisen munuaisen munaisvaltimostenooosista johtuvaa renovaskulaarista hypertensiota, munuaisten hemodynamiikassa, seerumin kreatiniiniarvoissa tai veren ureatyypiarvoissa ei todettu mitään merkitseviä muutoksia. Muut reniini-angiotensiini-järjestelmään vaikuttavat aineet saattavat kuitenkin suurentaa veren urea-arvoja ja seerumin kreatiniinipitoisuuksia potilailla, joilla on toisen munuaisen munaisvaltimostenooosi. Näin ollen on suositeltavaa seurata munuaistoimintaa valsartaanihoidon aikana.

Munuaissiirto

Toistaiseksi ei ole kokemusta siitä, onko Diovan-hoito turvallista potilailla, joille on äskettäin tehty munuaissiirto.

Primaarinen hyperaldosteronismi

Potilaille, joilla on primaarinen hyperaldosteronismi, ei pidä antaa Diovan-hoitoa, sillä heidän reniini-angiotensiinijärjestelmänsä ei ole aktiivinen.

Aorttaläpän tai hiippaläpän stenoosi, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia

Kuten muitakin vasodilataattoreita käytettäessä, erityinen varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on aortta- tai hiippaläpän stenoosi tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on > 10 ml/min. Toistaiseksi ei ole kokemusta siitä, onko valsartaanin käyttö turvallista potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 10 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Näin ollen valsartaanin käytössä on noudatettava varovaisuutta näillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Diovanin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, johon ei liity kolestaasia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Raskaus

Angiotensiini II -antagonistien käyttöä ei saa aloittaa raskauden aikana. Ellei angiotensiini II -antagonistihoidon jatkamista pidetä välttämättömänä, raskautta suunnittelevan potilaan tulee siirtyä käyttämään jotakin muuta verenpainelääkettä, jonka turvallisuus raskauden aikana on osoitettu. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -antagonistihoidon tulee lopettaa välittömästi, ja vaihtoehtoinen hoito tulee aloittaa tarvittaessa (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Äskettäinen sydäninfarkti

Kaptopriilin ja valsartaanin käytöstä yhdistelmähoitona ei ole todettu saatavan kliinistä lisähyötyä, mutta haittavaikutusten riski on kuitenkin suurempi kuin käytettäessä jompaakumpaa hoitoa erikseen (ks. kohdat 4.2 ja 5.1). Näin ollen valsartaanin käyttö yhdessä jonkin ACE:n estäjän kanssa ei ole suositeltavaa.

Sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden kohdalla hoidon aloitusvaiheessa on noudatettava varovaisuutta. Sydäninfarktin saaneilta potilailta on aina arvioitava myös munuaistoiminta (ks. kohta 4.2).

Diovanin käyttö sydäninfarktin jälkeen alentaa yleisesti verenpainetta jonkin verran, mutta hoitoa ei yleensä tarvitse lopettaa jatkuvan oireisen hypotension vuoksi, jos annosteluohjeita noudatetaan (ks. kohta 4.2).

Sydämen vajaatoiminta

Sydämen vajaatoimintapotilailla Diovanin käyttö samanaikaisesti sekä ACE:n estäjän että beetasalpaajan kanssa ei ole tuottanut mitään kliinistä lisähyötyä (ks. kohta 5.1). Yhdistelmän käyttö suurentaa nähtävästi haittatapahtumien riskiä, joten sen käyttö ei ole suositeltavaa.

Sydämen vajaatoimintapotilaiden kohdalla hoidon aloitusvaiheessa on noudatettava varovaisuutta.

Sydämen vajaatoimintapotilailta on aina arvioitava myös munuaistoiminta (ks. kohta 4.2).

Diovanin käyttö sydämen vajaatoimintapotilailla alentaa yleisesti verenpainetta jonkin verran, mutta hoitoa ei yleensä tarvitse lopettaa jatkuvan oireisen hypotension vuoksi, jos annosteluohjeita noudatetaan (ks. kohta 4.2).

Potilailla, joiden munuaistoiminta saattaa riippua reniini-angiotensiinijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta), ACE:n estäjien käyttöön on liittynyt oliguriaa ja/tai etenevää atotemiaa ja harvinaisissa tapauksissa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolemantapauksia. Valsartaani on angiotensiini II -antagonisti, joten mahdollisuutta, että Diovanin käyttö johtaa munuaistoiminnan heikkenemiseen, ei voida sulkea pois.

Äskettäinen sydäninfarkti

Kaptopriilin ja valsartaanin käytöstä yhdistelmähoitona ei ole todettu saatavan kliinistä lisähyötyä, mutta haittavaikutusten riski on kuitenkin suurempi kuin käytettäessä jompaakumpaa hoitoa erikseen (ks. kohdat 4.2 ja 5.1). Näin ollen valsartaanin käyttö yhdessä jonkin ACE:n estäjän kanssa ei ole suositeltavaa.

Sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden kohdalla hoidon aloitusvaiheessa on noudatettava varovaisuutta.

Sydäninfarktin saaneilta potilailta on aina arvioitava myös munuaistoiminta (ks. kohta 4.2).

Diovanin käyttö sydäninfarktin jälkeen alentaa yleisesti verenpainetta jonkin verran, mutta hoitoa ei yleensä tarvitse lopettaa jatkuvan oireisen hypotension vuoksi, jos annosteluohjeita noudatetaan (ks. kohta 4.2).

Sydämen vajaatoiminta

Sydämen vajaatoimintapotilailla Diovanin käyttö samanaikaisesti sekä ACE:n estäjän että beetasalpaajan kanssa ei ole tuottanut mitään kliinistä lisähyötyä (ks. kohta 5.1). Yhdistelmän käyttö suurentaa nähtävästi haittatapahtumien riskiä, joten sen käyttö ei ole suositeltavaa.

Sydämen vajaatoimintapotilaiden kohdalla hoidon aloitusvaiheessa on noudatettava varovaisuutta.

Sydämen vajaatoimintapotilailta on aina arvioitava myös munuaistoiminta (ks. kohta 4.2).

Diovanin käyttö sydämen vajaatoimintapotilailla alentaa yleisesti verenpainetta jonkin verran, mutta hoitoa ei yleensä tarvitse lopettaa jatkuvan oireisen hypotension vuoksi, jos annosteluohjeita noudatetaan (ks. kohta 4.2).

Potilailla, joiden munuaistoiminta saattaa riippua reniini-angiotensiinijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta), ACE:n estäjien käyttöön on liittynyt oliguriaa ja/tai etenevää atotemiaa ja harvinaisissa tapauksissa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolemantapauksia. Valsartaani on angiotensiini II -antagonisti, joten mahdollisuutta, että Diovanin käyttö johtaa munuaistoiminnan heikkenemiseen, ei voida sulkea pois.

Muut sairaudet, joihin liittyy reniini-angiotensiinijärjestelmän stimuloitumista

Potilailla, joiden munuaistoiminta saattaa riippua reniini-angiotensiinijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta), ACE:n estäjien käyttöön on liittynyt oliguriaa ja/tai etenevää atotemiaa ja harvinaisissa tapauksissa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolemantapauksia. Valsartaani on angiotensiini II -antagonisti, joten mahdollisuutta, että Diovanin käyttö johtaa munuaistoiminnan heikkenemiseen, ei voida sulkea pois.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Valmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

Litium

Litiumin ja ACE:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja litiumtoksisuuden lisääntymistä. Valsartaanin ja litiumin samanaikaisesta käytöstä ei ole kokemusta, joten yhdistelmän käyttö ei ole suositeltavaa. Jos yhdistelmän käyttö osoittautuu välttämättömäksi, on suositeltavaa seurata seerumin litiumpitoisuuksia huolellisesti.

Kaliumia säästävät diureetti, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut mahdollisesti kaliumpitoisuuksia suurentavat aineet

Jos jonkin mahdollisesti kaliumpitoisuuksiin vaikuttavan lääkevalmisteen käyttö yhdessä valsartaanin kanssa katsotaan tarpeelliseksi, plasman kaliumpitoisuuksien seuranta on aiheellista.

Valmisteet, joiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), mm. selektiiviset COX-2-estäjät, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vrk) ja ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet

Jos angiotensiini II -antagonisteja käytetään samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden kanssa, niiden verenpainetta alentava teho voi heikentyä. Angiotensiini II -antagonistien ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa myös suurentaa munuaistoiminnan huononemisen riskiä ja suurentaa seerumin kaliumarvoja. Näin ollen on suositeltavaa seurata potilaan munuaistoimintaa hoidon alkuvaiheessa ja huolehtia riittävästä nesteytyksestä.

Muut

Valsartaanilla tehdyissä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa valsartaanilla ei ole todettu olevan mitään kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia seuraavien aineiden kanssa: simetidiini, varfariini, furosemiidi, digoksiini, atenololi, indometasiini, hydroklooritiatsidi, amlodipiini, glibenklamidi.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Angiotensiini II -antagonistien käyttö raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -antagonistien käyttö on vasta-aiheista toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologiset tiedot ensimmäisen raskauskolmanneksen ACE:n estäjälääkitykseen liittyvästä teratogeenisuusriskistä eivät riitä lopullisten johtopäätösten tekemiseen. Riskin vähäistä suurenemista ei kuitenkaan voida sulkea pois. Angiotensiini II -antagonistien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole kontrolloituja epidemiologisia tietoja, mutta tämän ryhmän lääkkeisiin saattaa liittyä samanlaisia riskejä. Ellei angiotensiini II -antagonistihoidon jatkamista pidetä välttämättömänä, raskautta suunnittelevan potilaan tulee siirtyä johonkin toiseen verenpainelääkkeeseen, jonka turvallisuus raskauden aikana on osoitettu. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -antagonistihoido tulee lopettaa välittömästi, ja vaihtoehtoinen hoito tulee aloittaa tarvittaessa.

Toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikaisen angiotensiini II -antagonistilääkityksen tiedetään aiheuttavan ihmisellä sikiötoksisuutta (heikentynyt munuaistoiminta, lapsiveden niukkuus, hidastunut kallon luutuminen) ja neonatalitoksisuutta (munuaisten vajaatoiminta, hypotensio, hyperkalemia); ks. myös kohta 5.3.

Toisella tai kolmannella raskauskolmanneksella tapahtuvan angiotensiini II -antagonistilääkityksen yhteydessä suositellaan munuaistoiminnan ja kallon seurantaa ultraäänellä.

Jos äiti on käyttänyt angiotensiini II -antagonisteja, lasta tulee seurata tarkoin hypotension varalta (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Valsartaanin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoa, joten Diovan-hoitoa ei suositella. Sen sijasta on aiheellista käyttää vaihtoehtoisia hoitoja, joiden turvallisuusprofiili imetyksen aikana on paremmin tiedossa. Tämä koskee etenkin naisia, jotka imettävät vastasyntynyttä vauvaa tai keskosta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn ei ole tehty. Autolla ajamisen tai koneiden käytön yhteydessä on otettava huomioon, että huimausta tai väsymystä saattaa joskus esiintyä.

4.8 Haittavaikutukset

Hypertensiopotilailla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutusten kokonais-
esiintymistiheys oli samaa luokkaa kuin lumehoitoa käytettäessä ja vastasi valsartaanin farmakologiaa.
Haittavaikutusten esiintymistiheys ei nähtävästi ollut yhteydessä annokseen eikä hoidon keston, eikä
myöskään iällä, sukupuolella tai etnisellä taustalla havaittu olevan vaikutusta.

Seuraavissa taulukoissa esitetään elinjärjestelmän mukaan luokiteltuina kliinisissä tutkimuksissa,
valmisteen markkinoille tulon jälkeen ja laboratoriotutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset.

Haittavaikutukset on esitetty yleisyysluokittain haittavaikutuksen esiintymistiheyden mukaan alenevassa
järjestyksessä seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$
ja $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$ ja $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), mukaan lukien
yksittäiset raportit. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden
mukaan alenevassa järjestyksessä.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen tai laboratoriotutkimusten yhteydessä havaittujen haittavaikutusten
esiintymistiheyttä ei pystytä selvittämään, joten niiden esiintymistiheydeksi on ilmoitettu "tuntematon".

▪ Hypertensio

Veri ja imukudos	
Tuntematon	Hemoglobiiniarvojen aleneminen, hematokriitti- arvojen aleneminen, neutropenia, trombositopenia
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon	Yliherkkyys, myös seerumitauti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Tuntematon	Seerumin kaliumarvojen suureneminen
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen	Kiertohuimaus
Verisuonisto	
Tuntematon	Vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	
Melko harvinainen	Vatsakipu
Maksa ja sappi	
Tuntematon	Maksaentsyymiarvojen suureneminen, myös seerumin bilirubiiniarvojen suureneminen
Iho ja ihonalainen kudos	
Tuntematon	Angioödeema, ihottuma, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon	Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	
Tuntematon	Munuaisten vajaatoiminta ja munuaistoiminnan häiriöt, seerumin kreatiniiniarvojen suureneminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen	Väsymys

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa sydäninfarktin sairastaneilla potilailla ja/tai sydämen vaja-
toimintapotilailla todettu turvallisuusprofiili eroaa hypertensiopotilailla todetusta yleisestä turvallisuus-
profiilista. Tämä saattaa johtua potilaiden perussairaudesta. Seuraavassa taulukossa luetellaan sydän-
infarktin sairastaneilla potilailla ja/tai sydämen vajaatoimintapotilailla esiintyneet haittavaikutukset.

▪ Sydäninfarktin sairastaneet potilaat ja/tai sydämen vajaatoimintapotilaat

Veri ja imukudos	
Tuntematon	Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon	Yliherkkyys, myös seerumitauti
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	
Melko harvinainen	Hyperkalemia
Tuntematon	Seerumin kaliumarvojen suureneminen
Hermosto	
Yleinen	Huimaus, posturaalinen huimaus
Melko harvinainen	Pyörtäminen, päänsärky
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen	Kiertohuimaus
Sydän	
Melko harvinainen	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	
Yleinen	Hypotensio, ortostaattinen hypotensio
Tuntematon	Vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	
Melko harvinainen	Pahoinvointi, ripuli
Maksa ja sappi	
Tuntematon	Maksaentsyymiarvojen suureneminen
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinainen	Angioödeema
Tuntematon	Ihottuma, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon	Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta ja munuaistoiminnan häiriöt
Melko harvinainen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, seerumin kreatiniiniarvojen suureneminen
Tuntematon	Veren ureatyyppiä arvojen suureneminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen	Astenia, väsymys

4.9 Yliannostus

Oireet

Diovan-yliliannostus voi aiheuttaa voimakasta hypotensiota, joka voi johtaa tajunnan tilan alenemiseen, verenkiertokollapsiin ja/tai sokkiin.

Hoito

Hoitotoimenpiteet riippuvat lääkkeen ottamisajankohdasta ja oireiden luonteesta ja vaikeusasteesta.

Verenkierron vakauttaminen on ensisijaisen tärkeää.

Jos hypotensiota esiintyy, potilas tulee asettaa selinmakuulle ja verivolyymi tulee korjata.

Valsartaania ei todennäköisesti pystytä poistamaan hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -antagonistit, ATC-koodi: C09CA03

Valsartaani on suun kautta otettuna aktiivinen, voimakas ja spesifinen angiotensiini II -antagonisti. Se vaikuttaa selektiivisesti reseptorien AT₁-alatyyppeihin, joka aikaansaa angiotensiini II:n tunnetun vaikutuksen. AT₁-reseptorien salpautuminen suurentaa angiotensiini II:n pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa stimuloida salpautumattomia AT₂-reseptoreja. Tämä toimii nähtävästi AT₁-reseptorivaikutuksen vastavaikuttajana. Valsartaanilla ei ole osittaista agonistista vaikutusta AT₁-reseptoriin, ja sen affiniteetti AT₁-reseptoriin on huomattavasti (noin 20 000 kertaa) suurempi kuin sen affiniteetti AT₂-reseptoriin. Valsartaanin ei tiedetä sitoutuvan muihin sydän- ja verisuonitoiminnan säätelyn kannalta tärkeiksi tiedettyihin hormoni reseptoreihin eikä ionikanaviin eikä myöskään salpaavan niitä. Valsartaani ei estä ACE:tä (kininaasi II), joka muuntaa angiotensiini I:tä angiotensiini II:ksi ja hajottaa bradykiniiniä. Angiotensiini II -antagonistit eivät vaikuta ACE:hen eivätkä voimista bradykiniiniin eivätkä substanssi P:n vaikutuksia, joten niiden käyttöön ei todennäköisesti liity yskää. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa valsartaania verrattiin ACE:n estäjään, kuivaa yskää esiintyi merkitsevästi vähemmän ($p < 0,05$) valsartaaniryhmässä kuin ACE:n estäjähoitoa saaneessa ryhmässä (2,6 % valsartaaniryhmässä ja 7,9 % ACE:n estäjäryhmässä). Eräaseen kliiniseen tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli ollut kuivaa yskää ACE:n estäjähoidon aikana. Tutkimuksessa esiintyi yskää 19,5 %:lla valsartaania ja 19,0 %:lla tiatsididiureetteja saaneista potilaista, kun taas ACE:n estäjähoitoa saaneilla luku oli 68,5 % ($p < 0,05$).

Äskettäinen sydäninfarkti

VALIANT-tutkimus (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) oli satunnaistettu, kontrolloitu, kaksoissokkoutettu, monikansallinen tutkimus, johon osallistui 14 703 potilasta. Heillä oli akuutti sydäninfarkti, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan merkkejä tai oireita tai radiologista näyttöä siitä ja/tai näyttöä vasemman kammion systolisesta toimintahäiriöstä (ejektiofraktio ≤ 40 % isotooppi-ventrikulografiassa tai ≤ 35 % sydämen kaikukuvauksessa tai kammiodien varjoaineangiografiassa). Potilaat satunnaistettiin vähintään 12 tunnin ja enintään 10 päivän kuluttua sydäninfarktin oireiden alkamisesta saamaan valsartaania, kaptopriilia tai niiden yhdistelmähoitoa. Hoidon keskimääräinen kesto oli kaksi vuotta. Ensijainen päätetapahtuma oli mistä tahansa syystä johtuneeseen kuolemaan kulunut aika.

Valsartaani vähensi sydäninfarktin jälkeistä kokonaiskuolleisuutta yhtä tehokkaasti kuin kaptopriili. Kokonaiskuolleisuus oli samaa luokkaa valsartaaniryhmässä (19,9 %), kaptopriiliryhmässä (19,5 %) ja valsartaanin ja kaptopriilin yhdistelmähoitoa saaneilla (19,3 %). Valsartaanin yhdistämisestä kaptopriiliin ei saatu lisähyötyä verrattuna pelkkään kaptopriilihoitoon. Valsartaani- ja kaptopriiliryhmien välillä ei ollut eroja kokonaiskuolleisuudessa, kun ikä, sukupuoli, etninen tausta, aiemmat hoidot ja perussairaudet otettiin huomioon. Lisäksi valsartaani vähensi tehokkaasti sydän- ja verisuoniperäistä kuolleisuutta, sydämen vajaatoiminnasta johtuvia sairaalahoitoja, sydäninfarktin uusiutumista, onnistuneeseen elvytykseen johtaneita sydänpysähdyksiä ja ei-fataaleja aivohalvauksia (toissijainen yhdistetty päätetapahtuma) sekä viivytti tehokkaasti näiden tapahtumien kehittymistä.

Valsartaanin turvallisuusprofiili vastasi sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden voimien kliinistä kehitystä. Mitä munuaistoimintaan tulee, seerumin kreatiniiniarvojen kaksinkertaistumista havaittiin 4,2 %:lla valsartaaniryhmän potilaista, 4,8 %:lla yhdistelmähoitoryhmän potilaista ja 3,4 %:lla kaptopriiliryhmän potilaista. 1,1 % valsartaaniryhmän potilaista, 1,3 % yhdistelmähoitoryhmän potilaista ja 0,8 % kaptopriiliryhmän potilaista lopetti hoidon jonkin munuaistoiminnan häiriön vuoksi. Sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden munuaistoiminta tulee arvioida.

Kokonaiskuolleisuudessa, sydän- ja verisuoniperäisessä kuolleisuudessa ja sairastavuudessa ei ollut eroja, kun beetasalpaajia käytettiin joko yhdessä valsartaanin ja kaptopriilin yhdistelmän kanssa, yhdessä pelkän valsartaanin kanssa tai yhdessä pelkän kaptopriilin kanssa. Beetasalpaajia saaneiden potilaiden kuolleisuus oli vähäisempää hoitoryhmästä riippumatta, mikä viittaa siihen, että beetasalpaajien tunnetut edut tässä potilaspopulaatiossa säilyivät myös tässä tutkimuksessa.

Sydämen vajaatoiminta

Val-HeFT oli satunnaistettu, kontrolloitu, monikansallinen tutkimus, jossa valsartaania verrattiin lumehoitoon sairastavuuden ja kuolleisuuden suhteen. Tutkimukseen osallistui 5 010 potilasta, joilla oli NYHA-luokan II (62 %), III (36 %) tai IV (2 %) sydämen vajaatoiminta ja jotka saivat tavanomaista hoitoa. Potilaiden vasemman kammion ejektiofraktio oli < 40 % ja vasemman kammion sisäläpimitta diastolissa > 2,9 cm/m². Potilaat käyttivät lähtötilanteessa ACE:n estäjiä (93 %), diureetteja (86 %), digoksiinia (67 %) ja beetasalpaajia (36 %). Seurannan kesto oli keskimäärin lähes kaksi vuotta. Diovan-vuorokausiannos oli Val-HeFT-tutkimuksessa keskimäärin 254 mg. Tutkimuksessa oli kaksi ensisijaista päätetapahtumaa: kokonaiskuolleisuus (kuolemantapaukseen kulunut aika) ja kuolleisuuden ja sydämen vajaatoimintaan liittyvän sairastavuuden yhdistetty päätetapahtuma (ensimmäisen sairastumiseen kulunut aika). Yhdistettyyn päätetapahtumaan laskettiin kuolemantapaukset, äkkikuolemat elvytyksestä huolimatta, sydämen vajaatoiminnan aiheuttamat sairaalahoitot sekä inotrooppisten tai vasodilatoivien lääkkeiden anto laskimoon vähintään 4 tunnin ajan ilman sairaalahoitoa.

Kokonaiskuolleisuus oli samaa luokkaa (p ei merkitsevä) valsartaaniryhmässä (19,7 %) ja lumeryhmässä (19,4 %). Tärkein hyöty oli ensimmäiseen sydämen vajaatoiminnasta johtuneeseen sairaalahoitoon kuluneen ajan riskin pieneneminen 27,5 % (95 % lv: 17 %, 37 %; arvo valsartaaniryhmässä 13,9 %, lumeryhmässä 18,5 %). Kun joko lumehoitoa tai valsartaania käytettiin yhdessä sekä ACE:n estäjän että beetasalpaajan kanssa, lumeryhmässä saatiin valsartaaniryhmää parempia tuloksia (kuolleisuus ja sairastavuus yhteensä 21,9 % lumeryhmässä ja 25,4 % valsartaaniryhmässä).

Alaryhmässä, jonka potilaat eivät käyttäneet ACE:n estäjää (n = 366), saavutettiin sairastavuuden suhteen suurin hyöty. Tässä alaryhmässä valsartaani vähensi kokonaiskuolleisuutta merkitsevästi, 33 %, verrattuna lumehoittoon (95 % lv: -6 %, 58 %; kokonaiskuolleisuus 17,3 % valsartaaniryhmässä ja 27,1 % lumeryhmässä) ja pienensi merkitsevästi, 44 %, myös kuolleisuuden ja sairastavuuden yhteenlaskettua riskiä (24,9 % valsartaaniryhmässä ja 42,5 % lumeryhmässä).

Ryhmässä, joka sai ACE:n estäjää ilman beetasalpaajaa, valsartaania saaneiden kokonaiskuolleisuus (21,8 %) oli samaa luokkaa kuin lumeryhmässä (22,5 %; p ei merkitsevä). Valsartaani pienensi merkitsevästi, 18,3 %, kuolleisuuden ja sairastavuuden yhteenlaskettua riskiä (95 % lv: 8 %, 28 %; riski valsartaaniryhmässä 31,0 % ja lumeryhmässä 36,3 %).

Val-HeFT-tutkimuksen kokonaispopulaatiossa valsartaaniryhmän potilailla havaittiin merkitsevää paranemista NYHA-arvoissa ja sydämen vajaatoiminnan merkeissä ja oireissa (mm. hengenahdistus, väsymys, turvotus, hengityksen rahina) verrattuna lumehoittoon. Valsartaanihoitoa saaneiden elämänlaatu oli parempi, ja heidän Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life -pisteensä muuttuivat lähtötilanteen ja tutkimuksen loppumisen välillä enemmän kuin lumehoitoa saaneiden. Valsartaaniryhmän potilaiden ejektiofraktio suureni merkitsevästi ja vasemman kammion sisäläpimitta systolissa pieneni merkitsevästi lähtötilanteen ja tutkimuksen loppumisen välillä verrattuna lumehoittoon.

Hypertensio

Diovanin antaminen hypertensiopotilaille pienentää verenpainetta, mutta ei vaikuta syketiheyteen. Useimmilla potilailla verenpainetta alentava vaikutus alkaa 2 tunnin kuluessa suun kautta otetusta kerta-annoksesta, ja verenpainetta alentavan vaikutuksen huippu saavutetaan 4–6 tunnissa. Verenpainetta alentava vaikutus jatkuu 24 tunnin ajan lääkkeen annostelusta. Toistuvia annoksia käytettäessä verenpainetta alentava vaikutus tulee suurelta osin esille 2 viikossa, ja maksimaaliset vaikutukset saavutetaan 4 viikossa ja säilyvät pitkäaikaishoidon aikana. Kun valsartaania käytetään yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa, verenpaine alenee merkitsevästi enemmän kuin pelkkää valsartaania käytettäessä. Diovan-hoidon nopeaan lopettamiseen ei ole liittynyt rebound-hypertensiota eikä muita klinisiä haittatapahtumia.

Valsartaanin on osoitettu vähentävän albumiinin erittymistä virtsaan hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla, joilla on mikroalbuminuria. MARVAL-tutkimuksessa (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) arvioitiin virtsaan erittyvän albumiinin määrän vähenemistä valsartaanihoidon aikana (80–160 mg x 1) verrattuna amlodipiinihoitoon (5–10 mg x 1) 332:lla tyypin 2 diabeetikolla (ikäkeskiarvo 58 v, 265 miestä), joilla oli mikroalbuminuria (valsartaaniryhmä: 58 mikrog/min, amlodipiiniryhmä: 55,4 mikrog/min), verenpaine oli normaali tai korkea ja munuaistoiminta oli säilynyt (veren kreatiniini < 120 mikromol/l). 24 viikon kohdalla virtsaan erittyvä albumiinin määrä väheni (p < 0,001) valsartaaniryhmässä 42 % (-24,2 mikrog/min, 95 % lv: -40,4, -19,1) ja noin 3 % amlodipiiniryhmässä (-1,7 mikrog/min, 95 % lv: -5,6, 14,9), vaikka verenpaineen aleneminen oli molemmissa ryhmissä samaa luokkaa.

DROP-tutkimuksessa (Diovan Reduction of Proteinuria) tutkittiin tarkemmin valsartaanin virtsaan erittyvää albumiinimäärää vähentävää tehoa 391 hypertensiopotilaalla (verenpaine = 150/88 mmHg), joilla oli tyypin 2 diabetes ja albuminuria (keskiarvo 102 mikrog/min, 20–700 mikrog/min) ja joiden munuaistoiminta oli säilynyt (seerumin kreatiniini keskimäärin 80 mikromol/l). Potilaat satunnaistettiin saamaan jotakin kolmesta valsartaaniannoksesta (160, 320 tai 640 mg x 1), ja hoitoa jatkettiin 30 viikon ajan. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, mikä valsartaaniannos alentaisi optimaalisesti virtsaan erittyvää albumiinimäärää hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla. 30 viikon kohdalla virtsaan erittyvän albumiinin määrä oli vähentynyt lähtötilanteeseen nähden merkitsevästi, 36 %, 160 mg valsartaania saaneessa ryhmässä (95 % lv: 22 %, 47 %). 320 mg valsartaania saaneessa ryhmässä se väheni 44 % (95 % lv: 31 %, 54 %). Johtopäätöksenä todettiin, että 160–320 mg valsartaaniannokset pienensivät virtsaan erittyvää albumiinimäärää kliinisesti merkitsevässä määrin hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla.

Äskettäinen sydäninfarkti

VALIANT-tutkimus (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) oli satunnaistettu, kontrolloitu, kaksoissokkoutettu, monikansallinen tutkimus, johon osallistui 14 703 potilasta. Heillä oli akuutti sydäninfarkti, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan merkkejä tai oireita tai radiologista näyttöä siitä ja/tai näyttöä vasemman kammion systolisesta toimintahäiriöstä (ejektiofraktio ≤ 40 % isotooppi-ventrikulografiassa tai ≤ 35 % sydämen kaikukuvauksessa tai kammioiden varjoaineangiografiassa). Potilaat satunnaistettiin vähintään 12 tunnin ja enintään 10 päivän kuluttua sydäninfarktin oireiden alkamisesta saamaan valsartaania, kaptopriilia tai niiden yhdistelmähoitoa. Hoidon keskimääräinen kesto oli kaksi vuotta. Ensisijainen päätetapahtuma oli mistä tahansa syystä johtuneeseen kuolemaan kulunut aika.

Valsartaani vähensi sydäninfarktin jälkeistä kokonaiskuolleisuutta yhtä tehokkaasti kuin kaptopriili. Kokonaiskuolleisuus oli samaa luokkaa valsartaaniryhmässä (19,9 %), kaptopriiliryhmässä (19,5 %) ja valsartaanin ja kaptopriilin yhdistelmähoitoa saaneilla (19,3 %). Valsartaanin yhdistämisestä kaptopriiliin ei saatu lisähyötyä verrattuna pelkkään kaptopriilihoitoon. Valsartaani- ja kaptopriiliryhmien välillä ei ollut eroja kokonaiskuolleisuudessa, kun ikä, sukupuoli, etninen tausta, aiemmat hoidot ja perussairaudet otettiin huomioon. Lisäksi valsartaani vähensi tehokkaasti sydän- ja verisuoniperäistä kuolleisuutta, sydämen vajaatoiminnasta johtuvia sairaalahoitoja, sydäninfarktin uusiutumista, onnistuneeseen elvytykseen johtaneita sydänpysähdyksiä ja ei-fataaleja aivohalvauksia (toissijainen yhdistetty päätetapahtuma) sekä viivytti tehokkaasti näiden tapahtumien kehittymistä.

Valsartaanin turvallisuusprofiili vastasi sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden voimien kliinistä kehitystä. Munuaisten toiminnan suhteen taas havaittiin seerumin kreatiniiniarvojen kaksinkertaistumista 4,2 %:lla valsartaaniryhmän potilaista, 4,8 %:lla yhdistelmähoitoryhmän potilaista ja 3,4 %:lla kaptopriiliryhmän potilaista. 1,1 % valsartaaniryhmän potilaista, 1,3 % yhdistelmähoitoryhmän potilaista ja 0,8 % kaptopriiliryhmän potilaista lopetti hoidon jonkin munuaistoiminnan häiriön vuoksi. Sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden munuaistoiminta tulee arvioida.

Kokonaiskuolleisuudessa, sydän- ja verisuoniperäisessä kuolleisuudessa ja sairastavuudessa ei ollut eroja, kun beetasalpaajia käytettiin joko yhdessä valsartaanin ja kaptopriilin yhdistelmän kanssa, yhdessä pelkän valsartaanin kanssa tai yhdessä pelkän kaptopriilin kanssa. Beetasalpaajia saaneiden potilaiden kuolleisuus oli vähäisempää hoitoryhmästä riippumatta, mikä viittaa siihen, että beetasalpaajien tunnetut edut tässä potilaspopulaatiossa säilyivät myös tässä tutkimuksessa.

Sydämen vajaatoiminta

Val-HeFT oli satunnaistettu, kontrolloitu, monikansallinen tutkimus, jossa valsartaania verrattiin lumehoitoon sairastavuuden ja kuolleisuuden suhteen. Tutkimukseen osallistui 5 010 potilasta, joilla oli NYHA-luokan II (62 %), III (36 %) tai IV (2 %) sydämen vajaatoiminta ja jotka saivat tavanomaista hoitoa. Potilaiden vasemman kammion ejektiofraktio oli < 40 % ja vasemman kammion sisäläpimitta diastoleissa $> 2,9$ cm/m². Potilaat käyttivät lähtötilanteessa ACE:n estäjiä (93 %), diureetteja (86 %), digoksiinia (67 %) ja beetasalpaajia (36 %). Seurannan kesto oli keskimäärin lähes kaksi vuotta. Diovan-vuorokausiannos oli Val-HeFT-tutkimuksessa keskimäärin 254 mg. Tutkimuksessa oli kaksi ensisijaista päätetapahtumaa: kokonaiskuolleisuus (kuolemantapaukseen kulunut aika) ja kuolleisuuden ja sydämen vajaatoimintaan liittyvän sairastavuuden yhdistetty päätetapahtuma (ensimmäisen sairastumiseen kulunut aika). Yhdistettyyn päätetapahtumaan laskettiin kuolemantapaukset, äkkikuolemat elvytyksestä

huolimatta, sydämen vajaatoiminnan aiheuttamat sairaalahoidot sekä inotrooppisten tai vasodilatoivien lääkkeiden anto laskimoon vähintään 4 tunnin ajan ilman sairaalahoitoa.

Kokonaiskuolleisuus oli samaa luokkaa (p ei merkitsevä) valsartaaniryhmässä (19,7 %) ja lumeryhmässä (19,4 %). Tärkein hyöty oli ensimmäiseen sydämen vajaatoiminnasta johtuneeseen sairaalahoitoon kuluneen ajan riskin pieneminen 27,5 % (95 % lv: 17 %, 37 %; arvo valsartaaniryhmässä 13,9 %, lumeryhmässä 18,5 %). Kun joko lumehoitoa tai valsartaania käytettiin yhdessä sekä ACE:n estäjän että beetasalpaajan kanssa, lumeryhmässä saatiin valsartaaniryhmää parempia tuloksia (kuolleisuus ja sairastavuus yhteensä 21,9 % lumeryhmässä ja 25,4 % valsartaaniryhmässä).

Alaryhmässä, jonka potilaat eivät käyttäneet ACE:n estäjää (n = 366), saavutettiin sairastavuuden suhteen suurin hyöty. Tässä alaryhmässä valsartaani vähensi kokonaiskuolleisuutta merkitsevästi, 33 %, verrattuna lumehoittoon (95 % lv: -6 %, 58 %; kokonaiskuolleisuus oli 17,3 % valsartaaniryhmässä ja 27,1 % lumeryhmässä) ja pienensi merkitsevästi, 44 %, myös kuolleisuuden ja sairastavuuden yhteenlaskettua riskiä (24,9 % valsartaaniryhmässä ja 42,5 % lumeryhmässä).

Ryhmässä, joka sai ACE:n estäjää ilman beetasalpaajaa, valsartaania saaneiden kokonaiskuolleisuus (21,8 %) oli samaa luokkaa kuin lumeryhmässä (22,5 %; p ei merkitsevä). Valsartaani pienensi merkitsevästi, 18,3 %, kuolleisuuden ja sairastavuuden yhteenlaskettua riskiä (95 % lv: 8 %, 28 %; riski valsartaaniryhmässä 31,0 % ja lumeryhmässä 36,3 %).

Val-HeFT-tutkimuksen kokonaispopulaatiossa valsartaaniryhmän potilailla havaittiin merkitsevää paranemista NYHA-arvoissa ja sydämen vajaatoiminnan merkeissä ja oireissa (mm. hengenahdistus, väsymys, turvotus, hengityksen rahina) verrattuna lumehoittoon. Valsartaanihoitoa saaneiden elämänlaatu oli parempi, ja heidän Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life -pisteensä muuttuivat lähtötilanteen ja tutkimuksen loppumisen välillä enemmän kuin lumehoitoa saaneiden. Valsartaaniryhmän potilaiden ejektiofraktio suureni merkitsevästi ja vasemman kammion sisäläpimitta systoleissa pieneni merkitsevästi lähtötilanteen ja tutkimuksen loppumisen välillä verrattuna lumehoittoon.

Hypertensio

Diovanin antaminen hypertensiopotilaille pienentää verenpainetta, mutta ei vaikuta syketiheyteen. Useimmilla potilailla verenpainetta alentava vaikutus alkaa 2 tunnin kuluessa suun kautta otetusta kerta-annoksesta, ja verenpainetta alentavan vaikutuksen huippu saavutetaan 4–6 tunnissa. Verenpainetta alentava vaikutus jatkuu 24 tunnin ajan lääkkeen annostelusta. Toistuvia annoksia käytettäessä verenpainetta alentava vaikutus tulee suurelta osin esille 2 viikossa, ja maksimaaliset vaikutukset saavutetaan 4 viikossa ja säilyvät pitkäaikaishoidon aikana. Kun valsartaania käytetään yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa, verenpaine alenee merkitsevästi enemmän kuin pelkkää valsartaania käytettäessä. Diovan-hoidon nopeaan lopettamiseen ei ole liittynyt rebound-hypertensiota eikä muita kliinisiä haittatapahtumia.

Valsartaanin on osoitettu vähentävän albumiinin erittymistä virtsaan hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla, joilla on mikroalbuminuria. MARVAL-tutkimuksessa (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) arvioitiin virtsaan erittyvän albumiinin määrän vähenemistä valsartaanihoidon aikana (80–160 mg x 1) verrattuna amlodipiinihoitoon (5–10 mg x 1) 332:lla tyypin 2 diabeetikolla (ikäkeskiarvo 58 v, 265 miestä), joilla oli mikroalbuminuria (valsartaaniryhmä: 58 mikrog/min, amlodipiiniryhmä: 55,4 mikrog/min), verenpaine oli normaali tai korkea ja munuaistoiminta oli säilynyt (veren kreatiniini < 120 mikromol/l). 24 viikon kohdalla virtsaan erittyvä albumiinin määrä väheni (p < 0,001) valsartaaniryhmässä 42 % (-24,2 mikrog/min, 95 % lv: -40,4, -19,1) ja noin 3 % amlodipiiniryhmässä (-1,7 mikrog/min, 95 % lv: -5,6, 14,9), vaikka verenpaineen aleneminen oli molemmissa ryhmissä samaa luokkaa.

DROP-tutkimuksessa (Diovan Reduction of Proteinuria) tutkittiin tarkemmin valsartaanin virtsaan erittyvää albumiinin määrää vähentävää tehoa 391 hypertensiopotilaalla (verenpaine = 150/88 mmHg), joilla oli tyypin 2 diabetes ja albuminuria (keskiarvo 102 mikrog/min, 20–700 mikrog/min) ja joiden munuaistoiminta oli säilynyt (seerumin kreatiniini keskimäärin 80 mikromol/l). Potilaat satunnaistettiin saamaan jotakin kolmesta valsartaaniannoksesta (160, 320 tai 640 mg x 1), ja hoitoa jatkettiin 30 viikon ajan. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, mikä valsartaaniannos alentaisi optimaalisesti virtsaan erittyvää albumiinin määrää hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla. 30 viikon kohdalla virtsaan erittyvän albumiinin määrä oli vähentynyt lähtötilanteeseen nähden merkitsevästi, 36 %, 160 mg valsartaania saaneessa ryhmässä (95 % lv: 22 %, 47 %). 320 mg valsartaania saaneessa ryhmässä se väheni 44 % (95 % lv: 31 %, 54 %). Johtopäätöksenä todettiin, että 160–320 mg valsartaaniannokset pienensivät

virtsaan erittyvää albumiini määrää kliinisesti merkitsevässä määrin hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Kun pelkkää valsartaania otetaan suun kautta, valsartaanin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2–4 tunnissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on keskimäärin 23 %. Ruoka vähentää (AUC-arvona mitattua) valsartaanialtistusta noin 40 % ja plasman huippupitoisuuksia ($C_{\max}$) noin 50 %, mutta noin 8 tunnin kuluttua annostelusta plasman valsartaanipitoisuudet ovat samankaltaiset riippumatta siitä, otettiinko lääke ruoan kanssa vai tyhjään mahaan. AUC-arvon aleneminen ei kuitenkaan johda hoitovaikutuksen kliinisesti merkitsevään heikkenemiseen, joten valsartaani voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen:

Laskimoon annetun valsartaanin vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 17 litraa, mikä viittaa siihen, että lääke ei jakaudu suuressa määrin kudoksiin. Valsartaani sitoutuu voimakkaasti (94–97 %) seerumin proteiineihin, lähinnä seerumin albumiiniin.

Biotransformaatio:

Valsartaanin biotransformaatio on melko vähäistä, sillä vain noin 20 % annoksesta eliminoituu metaboliittien muodossa. Plasmassa on todettu pieniä pitoisuuksia hydroksimetaboliittia (alle 10 % valsartaanin AUC-arvosta). Kyseinen metaboliitti ei ole farmakologisesti aktiivinen.

Eliminaatio:

Valsartaanin eliminaatiokinetiikka on multieksponentiaalinen ($t_{1/2\alpha} < 1$ h ja $t_{1/2\beta}$ noin 9 h). Valsartaani eliminoituu lähinnä sapen kautta ulosteeseen (noin 83 % annoksesta) ja munuaisteitse virtsaan (noin 13 % annoksesta) pääasiassa kanta-aineen muodossa. Laskimoon annetun valsartaanin puhdistuma plasmasta on noin 2 l/h ja sen munuaispuhdistuma noin 0,62 l/h (noin 30 % kokonaispuhdistumasta). Valsartaanin puoliintumisaika on 6 tuntia.

Sydämen vajaatoimintapotilailla:

Valsartaanin huippupitoisuuden saavuttamisen kuluva keskimääräinen aika ja eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika ovat sydämen vajaatoimintapotilailla samaa luokkaa kuin terveillä vapaaehtoisilla. Valsartaanin AUC- ja $C_{\max}$ -arvot suurenevät lähes lineaarisesti suhteessa annokseen kliinisessä käytössä olevia annoksia käytettäessä (40–160 mg kahdesti vuorokaudessa). Kumulaatiokerroin on keskimäärin noin 1,7. Suun kautta otetun valsartaanin näennäinen puhdistuma on noin 4,5 l/h. Ikä ei vaikuta lääkkeen näennäiseen puhdistumaan sydämen vajaatoimintapotilailla.

Sydämen vajaatoimintapotilailla:

Valsartaanin huippupitoisuuden saavuttamisen kuluva keskimääräinen aika ja eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika ovat sydämen vajaatoimintapotilailla samaa luokkaa kuin terveillä vapaaehtoisilla. Valsartaanin AUC- ja $C_{\max}$ -arvot suurenevät lähes lineaarisesti suhteessa annokseen kliinisessä käytössä olevia annoksia käytettäessä (40–160 mg kahdesti vuorokaudessa). Kumulaatiokerroin on keskimäärin noin 1,7. Suun kautta otetun valsartaanin näennäinen puhdistuma on noin 4,5 l/h. Ikä ei vaikuta lääkkeen näennäiseen puhdistumaan sydämen vajaatoimintapotilailla.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Systeemisen valsartaanialtistuksen on todettu olevan iäkkäillä potilailla hieman suurempi kuin nuoremmilla. Tällä ei kuitenkaan ole osoitettu olevan kliinistä merkitystä.

Munuaisten vajaatoiminta

Vain 30 % valsartaanin kokonaispuhdistumasta plasmasta tapahtuu munuaisten kautta. Kuten voidaan siis olettaakin, systeeminen valsartaanialtistus ei korreloi munuaistoiminnan kanssa. Näin ollen annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilailla (kreatiniinipuhdistuma > 10 ml/min). Toistaiseksi ei

ole kokemusta siitä, onko valsartaanin käyttö turvallista potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 10 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Näin ollen valsartaanin käytössä on noudatettava varovaisuutta näillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Valsartaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, eikä sitä todennäköisesti voida poistaa dialyysin avulla.

Maksan vajaatoiminta

Noin 70 % imeytyneestä annoksesta erittyy sappeen lähinnä kanta-aineen muodossa. Valsartaani ei biotransformoidu olennaisessa määrin. Altistuksen (AUC) todettiin kaksinkertaistuvan potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, verrattuna terveisiin henkilöihin. Plasman valsartaanipitoisuuksien ei kuitenkaan havaittu korreloivan maksan vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Diovania ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotalla emolle toksiset annokset (600 mg/kg/vrk) tiineyden viimeisten päivien ja imetyksen aikana johtivat poikasten eloonjäämisprosentin pienenemiseen, poikasten painonnousun vähenemiseen ja niiden kehityksen (ulkokorvien ja korvakäytävän aukeaminen) viivästymiseen (ks. kohta 4.6). Nämä rotalle annetut annokset (600 mg/kg/vrk) ovat mg/m² -vertailussa noin 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa suuret valsartaaniannokset (200–600 mg/kg) johtivat rotilla veren punasoluarvojen (punasolut, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemiseen ja munuaisten hemodynamiikassa havaittaviin muutoksiin (hieman suurentunut plasman ureapitoisuus, urosten munuaistubulusten hypoplasia ja basofilia). Nämä rotalle annetut annokset (200–600 mg/kg/vrk) ovat mg/m² -vertailussa noin 6 ja 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Marmoseteilla todettiin samanlaisilla annoksilla samankaltaisia, joskin vaikeampia muutoksia etenkin munuaisissa, joissa muutokset johtivat nefropatiaan ja aiheuttivat urea- ja kreatiniiniarvojen suurenemista. Molemmilla lajeilla todettiin myös munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiaa. Kaikkien muutosten katsottiin johtuvan valsartaanin farmakologisista vaikutuksista, sillä lääke aiheuttaa etenkin marmoseteilla pitkittynyttä hypotensiota. Ihmisen terapeuttisia valsartaaniannoksia käytettäessä munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiolla ei nähtävästi ole lainkaan merkitystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

[Täytetään kansallisesti]

6.2 Yhteensopimattomuudet

[Täytetään kansallisesti]

6.3 Kesto aika

[Täytetään kansallisesti]

6.4 Säilytys

[Täytetään kansallisesti]

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

[Täytetään kansallisesti]

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks. Liite I - Täytetään kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMERO

[Täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diovan ja muut nimet (ks. liite I) 40 mg kalvopäällysteinen tabletti
Valsartaani

Diovan ja muut nimet (ks. liite I) 40 mg kapseli, kova
Valsartaani

Diovan ja muut nimet (ks. liite I) 80 mg kalvopäällysteinen tabletti
Valsartaani

Diovan ja muut nimet (ks. liite I) 80 mg kapseli, kova
Valsartaani

Diovan ja muut nimet (ks. liite I) 160 mg kalvopäällysteinen tabletti
Valsartaani

Diovan ja muut nimet (ks. liite I) 160 mg kapseli, kova
Valsartaani

Diovan ja muut nimet (ks. liite I) 320 mg kalvopäällysteinen tabletti
Valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg valsartaania.

Yksi kapseli sisältää 40 mg valsartaania.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg valsartaania.

Yksi kapseli sisältää 80 mg valsartaania.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 160 mg valsartaania.

Yksi kapseli sisältää 160 mg valsartaania.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 320 mg valsartaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

[Täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[Täytetään kansallisesti]

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. Liite I - Täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[Täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[Täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[Täytetään kansallisesti]

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diovan ja muut nimet (ks. liite I) 40 mg kalvopäällysteinen tabletti
Valsartaani

Diovan ja muut nimet (ks. liite I) 40 mg kapseli, kova
Valsartaani

Diovan ja muut nimet (ks. liite I) 80 mg kalvopäällysteinen tabletti
Valsartaani

Diovan ja muut nimet (ks. liite I) 80 mg kapseli, kova
Valsartaani

Diovan ja muut nimet (ks. liite I) 160 mg kalvopäällysteinen tabletti
Valsartaani

Diovan ja muut nimet (ks. liite I) 160 mg kapseli, kova
Valsartaani

Diovan ja muut nimet (ks. liite I) 320 mg kalvopäällysteinen tabletti
Valsartaani

[Ks. Liite I - Täytetään kansallisesti]

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks. Liite I - Täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

[Täytetään kansallisesti]

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Diovan ja muut nimet (ks. liite I) 40 mg kalvopäällysteinen tabletti

Diovan ja muut nimet (ks. liite I) 40 mg kapseli, kova

Diovan ja muut nimet (ks. liite I) 80 mg kalvopäällysteinen tabletti

Diovan ja muut nimet (ks. liite I) 80 mg kapseli, kova

Diovan ja muut nimet (ks. liite I) 160 mg kalvopäällysteinen tabletti

Diovan ja muut nimet (ks. liite I) 160 mg kapseli, kova

Diovan ja muut nimet (ks. liite I) 320 mg kalvopäällysteinen tabletti

[Ks. Liite I - Täytetään kansallisesti]

Valsartaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käännä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Diovan on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Diovania
3. Miten Diovania käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Diovanin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ DIOVAN ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Diovanin sisältämä valsartaani kuuluu angiotensiini II -antagonisteihin, jotka ovat korkeaa verenpainetta alentavia lääkkeitä. Angiotensiini II on elimistössä luontaisesti esiintyvä aine, joka supistaa verisuonia ja suurentaa siten verenpainetta. Diovan vaikuttaa estämällä angiotensiini II:n toimintaa. Tällöin verisuonten seinämät rentoutuvat ja verenpaine alenee.

Diovan 40 mg kalvopäällysteisiä tabletteja **voidaan käyttää kahteen eri tarkoitukseen:**

- **sydänkohtauksen** (sydäninfarktin) **äskettäin saaneiden potilaiden hoitoon.** "Äskettäin" tarkoittaa tässä tapauksessa, että sydäninfarktista on kulunut vähintään 12 tuntia, mutta alle 10 päivää.
- **oireisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon.** Diovania käytetään tilanteissa, joissa ACE:n estäjiä (angiotensiinikonvertaasin estäjälääkkeitä; eräs sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettävä lääke-tyyppi) ei voida käyttää, tai ACE:n estäjien lisänä, kun beetasalpaajia (toinen sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettävä lääke-tyyppi) ei voida käyttää.
Sydämen vajaatoiminnan oireita ovat hengenahdistus ja jalkaterien ja jalkojen turvotus, joka johtuu nesteiden kertymisestä elimistöön. Oireet johtuvat siitä, että sydänlihas ei jaksa pumpata riittävästi verta elimistön tarpeisiin.

Diovan 40 mg kapseleita **voidaan käyttää kahteen eri tarkoitukseen:**

- **sydänkohtauksen** (sydäninfarktin) **äskettäin saaneiden potilaiden hoitoon.** "Äskettäin" tarkoittaa tässä tapauksessa, että sydäninfarktista on kulunut vähintään 12 tuntia, mutta alle 10 päivää.
- **oireisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon.** Diovania käytetään tilanteissa, joissa ACE:n estäjiä (angiotensiinikonvertaasin estäjälääkkeitä; eräs sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettävä lääke-tyyppi) ei voida käyttää, tai ACE:n estäjien lisänä, kun beetasalpaajia (toinen sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettävä lääke-tyyppi) ei voida käyttää.
Sydämen vajaatoiminnan oireita ovat hengenahdistus ja jalkaterien ja jalkojen turvotus, joka johtuu

nesteen kertymisestä elimistöön. Oireet johtuvat siitä, että sydänlihas ei jaksa pumpata riittävästi verta elimistön tarpeisiin.

Diovan 80 mg kalvopäällysteisiä tabletteja **voidaan käyttää kolmeen eri tarkoitukseen:**

- **korkean verenpaineen hoitoon.** Korkea verenpaine kuormittaa sydäntä ja valtimoita. Jos verenpaine pysyy pitkään korkeana, aivojen, sydämen ja munuaisten verisuonet saattavat vaurioitua, ja seurauksena voi olla aivohalvaus tai sydämen tai munuaisten vajaatoiminta. Korkea verenpaine suurentaa sydänkohtausriskiä. Kun verenpaine saadaan alenemaan normaaliksi, myös näiden sairauksien riski pienenee.
 - **sydänkohtauksen (sydäninfarktin) äskettäin saaneiden potilaiden hoitoon.** “Äskettäin” tarkoittaa tässä tapauksessa, että sydäninfarktista on kulunut vähintään 12 tuntia, mutta alle 10 päivää.
 - **oireisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon.** Diovania käytetään tilanteissa, joissa ACE:n estäjiä (angiotensiinikonvertaasin estäjälääkkeitä; eräs sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettävä lääke-tyyppi) ei voida käyttää, tai ACE:n estäjien lisänä, kun beetasalpaajia (toinen sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettävä lääketyyppi) ei voida käyttää.
- Sydämen vajaatoiminnan oireita ovat hengenahdistus ja jalkaterien ja jalkojen turvotus, joka johtuu nesteen kertymisestä elimistöön. Oireet johtuvat siitä, että sydänlihas ei jaksa pumpata riittävästi verta elimistön tarpeisiin.

Diovan 80 mg kapseleita **voidaan käyttää kolmeen eri tarkoitukseen:**

- **korkean verenpaineen hoitoon.** Korkea verenpaine kuormittaa sydäntä ja valtimoita. Jos verenpaine pysyy pitkään korkeana, aivojen, sydämen ja munuaisten verisuonet saattavat vaurioitua, ja seurauksena voi olla aivohalvaus tai sydämen tai munuaisten vajaatoiminta. Korkea verenpaine suurentaa sydänkohtausriskiä. Kun verenpaine saadaan alenemaan normaaliksi, myös näiden sairauksien riski pienenee.
 - **sydänkohtauksen (sydäninfarktin) äskettäin saaneiden potilaiden hoitoon.** “Äskettäin” tarkoittaa tässä tapauksessa, että sydäninfarktista on kulunut vähintään 12 tuntia, mutta alle 10 päivää.
 - **oireisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon.** Diovania käytetään tilanteissa, joissa ACE:n estäjiä (angiotensiinikonvertaasin estäjälääkkeitä; eräs sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettävä lääke-tyyppi) ei voida käyttää, tai ACE:n estäjien lisänä, kun beetasalpaajia (toinen sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettävä lääketyyppi) ei voida käyttää.
- Sydämen vajaatoiminnan oireita ovat hengenahdistus ja jalkaterien ja jalkojen turvotus, joka johtuu nesteen kertymisestä elimistöön. Oireet johtuvat siitä, että sydänlihas ei jaksa pumpata riittävästi verta elimistön tarpeisiin.

Diovan 160 mg kalvopäällysteisiä tabletteja **voidaan käyttää kolmeen eri tarkoitukseen:**

- **korkean verenpaineen hoitoon.** Korkea verenpaine kuormittaa sydäntä ja valtimoita. Jos verenpaine pysyy pitkään korkeana, aivojen, sydämen ja munuaisten verisuonet saattavat vaurioitua, ja seurauksena voi olla aivohalvaus tai sydämen tai munuaisten vajaatoiminta. Korkea verenpaine suurentaa sydänkohtausriskiä. Kun verenpaine saadaan alenemaan normaaliksi, myös näiden sairauksien riski pienenee.
 - **sydänkohtauksen (sydäninfarktin) äskettäin saaneiden potilaiden hoitoon.** “Äskettäin” tarkoittaa tässä tapauksessa, että sydäninfarktista on kulunut vähintään 12 tuntia, mutta alle 10 päivää.
 - **oireisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon.** Diovania käytetään tilanteissa, joissa ACE:n estäjiä (angiotensiinikonvertaasin estäjälääkkeitä; eräs sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettävä lääke-tyyppi) ei voida käyttää, tai ACE:n estäjien lisänä, kun beetasalpaajia (toinen sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettävä lääketyyppi) ei voida käyttää.
- Sydämen vajaatoiminnan oireita ovat hengenahdistus ja jalkaterien ja jalkojen turvotus, joka johtuu nesteen kertymisestä elimistöön. Oireet johtuvat siitä, että sydänlihas ei jaksa pumpata riittävästi verta elimistön tarpeisiin.

Diovan 160 mg kapseleita **voidaan käyttää kolmeen eri tarkoitukseen:**

- **korkean verenpaineen hoitoon.** Korkea verenpaine kuormittaa sydäntä ja valtimoita. Jos verenpaine pysyy pitkään korkeana, aivojen, sydämen ja munuaisten verisuonet saattavat vaurioitua, ja seurauksena voi olla aivohalvaus tai sydämen tai munuaisten vajaatoiminta. Korkea verenpaine

suurentaa sydänkohtausriskiä. Kun verenpaine saadaan alenemaan normaaliksi, myös näiden sairauksien riski pienenee.

- **sydänkohtauksen** (sydäninfarktin) **äskettäin saaneiden potilaiden hoitoon.** “Äskettäin” tarkoittaa tässä tapauksessa, että sydäninfarktista on kulunut vähintään 12 tuntia, mutta alle 10 päivää.
- **oireisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon.** Diovania käytetään tilanteissa, joissa ACE:n estäjiä (angiotensiinikonverteasin estäjälääkkeitä; eräs sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettävä lääke-tyyppi) ei voida käyttää, tai ACE:n estäjien lisänä, kun beetasalpaajia (toinen sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettävä lääketyyppi) ei voida käyttää.
Sydämen vajaatoiminnan oireita ovat hengenahdistus ja jalkaterien ja jalkojen turvotus, joka johtuu nesteen kertymisestä elimistöön. Oireet johtuvat siitä, että sydänlihas ei jaksaa pumpata riittävästi verta elimistön tarpeisiin.

Diovan 320 mg kalvopäällysteisiä tabletteja **voidaan käyttää**

- **korkean verenpaineen hoitoon.** Korkea verenpaine kuormittaa sydäntä ja valtimoita. Jos verenpaine pysyy pitkään korkeana, aivojen, sydämen ja munuaisten verisuonet saattavat vaurioitua, ja seurauksena voi olla aivohalvaus tai sydämen tai munuaisten vajaatoiminta. Korkea verenpaine suurentaa sydänkohtausriskiä. Kun verenpaine saadaan alenemaan normaaliksi, myös näiden sairauksien riski pienenee.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT DIOVANIA

Älä käytä Diovania

- jos olet **allerginen** (yliherkkä) valsartaanille tai Diovanin jollekin muulle aineelle.
- jos sinulla on **vaikea maksasairaus**.
- jos olet **raskaana (4. raskauskuukaudesta alkaen; Diovanin käyttöä on hyvä välttää myös alkuraskauden aikana – ks. raskautta koskeva kohta).**

Älä käytä Diovania, jos jokin näistä koskee sinua.

Ole erityisen varovainen Diovanin suhteen

- jos sinulla on maksasairaus.
- jos sinulla on vaikea munuaissairaus tai saat dialyysihoitoa.
- jos sinulla on munuaisvaltimon ahtauma.
- jos olet äskettäin saanut munuaissiirteen (uuden munuaisen).
- jos saat hoitoa sydänkohtauksen jälkeen tai sydämen vajaatoiminnan vuoksi, lääkäri saattaa tarkistaa munuaistoimintasi.
- jos sinulla on jokin vaikea sydänsairaus (sydämen vajaatoimintaa tai sydänkohtausta lukuun ottamatta).
- jos käytät lääkkeitä, jotka suurentavat veren kaliumpitoisuuksia. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät lääkkeet ja hepariini. Veren kaliumarvot on ehkä tarkistettava säännöllisesti.
- jos sinulla on aldosteronismi eli sairaus, jonka yhteydessä lisämunuaiset tuottavat liikaa aldosteronihormonia. Siinä tapauksessa Diovanin käyttö ei ole suositeltavaa.
- jos sinulla on nestehukkaa esimerkiksi ripulin tai oksentelun vuoksi tai siksi, että käytät suuria annoksia nesteenpoistolääkkeitä (diureetteja).
- Diovanin käyttöä ei suositella lapsille eikä nuorille (alle 18 vuotta).
- Kerro lääkärillesi, jos epäilet olevasi raskaana (tai saatat tulla raskaaksi). Diovanin käyttö alkuraskauden aikana ei ole suositeltavaa, eikä sitä saa käyttää lainkaan 4. raskauskuukaudesta alkaen, sillä se voi tuolloin aiheuttaa lapselle vakavaa haittaa (ks. kohta Raskaus).

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro siitä lääkärillesi ennen Diovanin käyttämistä.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Hoidon teho voi muuttua, jos Diovania käytetään samanaikaisesti tiettyjen muiden lääkkeiden kanssa. Tällöin voi olla aiheellista muuttaa annosta, ryhtyä tiettyihin varotoimiin tai mahdollisesti lopettaa jonkin lääkkeen käyttö. Tämä koskee sekä reseptilääkkeitä että itsehoitolääkkeitä, etenkin seuraavia lääkkeitä:

- **muut verenpainetta alentavat lääkkeet**, etenkin **nesteenpoistolääkkeet** (diureetit).
- veren **kaliumarvoja suurentavat lääkkeet**. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät lääkkeet ja hepariini.
- **tietty kipulääkkeet**, ns. ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (**NSAID-lääkkeet**).
- **litium** (psykykenlääke).

Lisäksi:

- jos saat hoitoa **sydäninfarktin jälkeen, ACE:n estäjien** (sydänkohtauspotilaiden lääke) samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.
- jos saat hoitoa **sydämen vajaatoiminnan vuoksi, ACE:n estäjien ja beetasalpaajien yhdistelmän** (sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettäviä lääkkeitä) samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.

Lisäksi:

- jos saat hoitoa **sydäninfarktin jälkeen, ACE:n estäjien** (sydänkohtauspotilaiden lääke) samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.
- jos saat hoitoa **sydämen vajaatoiminnan vuoksi, ACE:n estäjien ja beetasalpaajien yhdistelmän** (sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettäviä lääkkeitä) samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.

Diovanin käyttö ruuan ja juoman kanssa

Diovan voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Raskaus ja imetys

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

- **Kerro lääkärillesi, jos epäilet olevasi raskaana (tai saatat tulla raskaaksi).** Normaalisti lääkäri neuvoo sinua lopettamaan Diovanin käytön ennen raskauden alkua tai heti, kun huomaat olevasi raskaana. Hän kehottaa sinua vaihtamaan Diovanin johonkin toiseen lääkkeeseen. Diovanin käyttö alkuraskauden aikana ei ole suositeltavaa, eikä sitä saa käyttää lainkaan 4. raskauskuukaudesta alkaen, sillä sen käyttö 4. raskauskuukauden aikana tai sen jälkeen voi aiheuttaa lapselle vakavaa haittaa.
- **Kerro lääkärillesi, jos imetät tai aiot imettää.** Diovanin käyttö imetyksen aikana ei ole suositeltavaa. Jos haluat imettää, lääkärisi voi määrätä sinulle jotakin muuta hoitoa. Tämä on erityisen tärkeää, jos kyseessä on vastasyntynyt tai keskoslapsi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Vältä ajamista, koneiden ja työkalujen käyttöä ja muita keskittymistä vaativia tehtäviä, kunnes tiedät, miten Diovan vaikuttaa sinuun. Kuten monet muutkin verenpainelääkkeet, Diovan voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa huimausta ja vaikuttaa keskittymiskykyyn.

Tärkeää tietoa Diovanin aineista

[Täytetään kansallisesti]

3. MITEN DIOVANIA KÄYTETÄÄN

Käytä Diovania juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt, jotta hoito onnistuisi mahdollisimman hyvin ja haittavaikutusten riski pieneneisi. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Korkean verenpaineen oireita ei välttämättä huomaa, vaan olo voi tuntua suhteellisen normaalilta. Siksi on erityisen tärkeää, että käyt sovitusti lääkärin vastaanotolla, vaikka vointisi olisikin hyvä.

Äskettäin sairastetun sydänkohtauksen jälkeen: Sydänkohtauksen jälkeen hoito aloitetaan yleensä jo 12 tunnin kuluttua, ja aloitusannos on yleensä pieni, 20 mg kahdesti vuorokaudessa. 20 mg annokset saadaan puolittamalla 40 mg tabletti. Lääkäri suurentaa annosta vähitellen useiden viikkojen mittaan enintään

160 milligrammaan kahdesti vuorokaudessa. Lopullinen annos riippuu lääkkeen siedettävyydestä omalla kohdallasi.

Diovania voidaan käyttää yhdessä sydänkohtauspotilaiden muiden lääkkeiden kanssa. Lääkäri päättää, mikä hoito sopii sinulle.

Sydämen vajaatoiminta: Hoito aloitetaan yleensä 40 mg annoksella kahdesti vuorokaudessa. Lääkäri suurentaa annosta vähitellen useiden viikkojen mittaan enintään 160 milligrammaan kahdesti vuorokaudessa. Lopullinen annos riippuu lääkkeen siedettävyydestä omalla kohdallasi.

Diovania voidaan käyttää yhdessä muiden sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa. Lääkäri päättää, mikä hoito sopii sinulle.

Korkea verenpaine: Tavanomainen annos on 80 mg vuorokaudessa. Joissakin tapauksissa lääkäri voi määrätä suuremman annoksen (esim. 160 mg tai 320 mg). Hän voi myös määrätä Diovanin lisäksi jotakin muuta lääkettä (esim. nesteenpoistolääkettä).

Äskettäin sairastetun sydänkohtauksen jälkeen: Sydänkohtauksen jälkeen hoito aloitetaan yleensä jo 12 tunnin kuluttua, ja aloitusannos on yleensä pieni, 20 mg kahdesti vuorokaudessa. 20 mg annokset saadaan puolittamalla 40 mg tabletti. Lääkäri suurentaa annosta vähitellen useiden viikkojen mittaan enintään 160 milligrammaan kahdesti vuorokaudessa. Lopullinen annos riippuu lääkkeen siedettävyydestä omalla kohdallasi.

Diovania voidaan käyttää yhdessä sydänkohtauspotilaiden muiden lääkkeiden kanssa. Lääkäri päättää, mikä hoito sopii sinulle.

Sydämen vajaatoiminta: Hoito aloitetaan yleensä 40 mg annoksella kahdesti vuorokaudessa. Lääkäri suurentaa annosta vähitellen useiden viikkojen mittaan enintään 160 milligrammaan kahdesti vuorokaudessa. Lopullinen annos riippuu lääkkeen siedettävyydestä omalla kohdallasi.

Diovania voidaan käyttää yhdessä muiden sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa. Lääkäri päättää, mikä hoito sopii sinulle.

Korkea verenpaine: Tavanomainen annos on 80 mg vuorokaudessa. Joissakin tapauksissa lääkäri voi määrätä suuremman annoksen (esim. 160 mg tai 320 mg). Hän voi myös määrätä Diovanin lisäksi jotakin muuta lääkettä (esim. nesteenpoistolääkettä).

Diovan voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Nielaise Diovan vesilasillisen kera.

Ota Diovan suurin piirtein samaan aikaan joka päivä.

Jos otat enemmän Diovania kuin sinun pitäisi

Jos sinua huimaa voimakkaasti ja/tai pyörryt, asetu makuulle ja ota välittömästi yhteys lääkäriin. Jos olet vahingossa ottanut liikaa tabletteja, ota yhteys lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaalaan.

Jos unohdat ottaa Diovania

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat. Jos on kuitenkin jo melkein aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin.

Jos lopetat Diovanin käytön

Diovan-hoidon lopettaminen voi saada sairautesi pahenemaan. Älä lopeta lääkkeen käyttöä, ellei lääkärisi kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Diovanin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

- hyvin yleiset: yli 1 käyttäjällä 10:stä
- yleiset: 1–10 käyttäjällä 100:sta
- melko harvinaiset: 1–10 käyttäjällä 1 000:sta
- harvinaiset: 1–10 käyttäjällä 10 000:sta
- hyvin harvinaiset: alle 1 käyttäjällä 10 000:sta
- tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

Jotkin oireet vaativat välitöntä lääkärinhoitoa:

Sinulla saattaa esiintyä angioedeeman oireita, esimerkiksi seuraavia oireita:

- kasvojen, kielen tai nielun turvotusta
- nielemisvaikeuksia
- nokkosihottumaa ja hengitysvaikeuksia

Jos sinulle kehittyy jokin näistä oireista, ota heti yhteys lääkäriin.

Muita haittavaikutuksia ovat:

Yleiset:

- huimaus, asentohuimaus
- alhainen verenpaine, joka voi aiheuttaa esimerkiksi huimausta
- munuaistoiminnan heikkeneminen (munuaisten vajaatoiminnan merkki)

Melko harvinaiset:

- allerginen reaktio, jonka oireena voi olla ihottumaa, kutinaa, huimausta, kasvojen, huulten, kielen tai nielun turvotusta, hengitys- tai nielemisvaikeuksia, huimausta (angioedeeman merkkejä)
- äkillinen tajuttomuus
- kierto huimaus eli tunne, että ympäristö kieppuu silmissä
- munuaistoiminnan voimakas heikkeneminen (jonka syynä voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta)
- lihaskrampit, sydämen rytmihäiriöt (joiden syynä voi olla veren suurentunut kaliumpitoisuus)
- hengenahdistus, hengitysvaikeudet makuulla ollessa, jalkaterien tai jalkojen turpoaminen (joiden syynä voi olla sydämen vajaatoiminta)
- päänsärky
- yskä
- vatsakipu
- pahoinvointi
- ripuli
- väsymys
- heikotus

Tuntematon

- ihottuma ja kutina, johon liittyy myös seuraavia oireita tai merkkejä: kuume, nivelkipu, lihaskipu, imusolmukkeiden turvotus ja/tai flunssankaltaiset oireet (joiden syynä voi olla seerumitauti)
- sinipunaista täplät iholla, kuume, kutina (joiden syynä voi olla verisuonitulehdus)
- epätavallinen verenvuoto tai mustelmanmuodostus (jonka syynä voi olla verihiutalemäärän alhaisuus)
- lihaskipu
- infektioista johtuva kuume, kurkkukipu tai suun haavaumat (joiden syynä voi olla veren valkosolumäärän alhaisuus eli neutropenia)
- hemoglobiiniarvojen ja veren punasoluarvojen aleneminen (joka voi vaikeissa tapauksissa aiheuttaa anemiaa)
- veren kaliumarvojen suureneminen (joka voi vaikeissa tapauksissa aiheuttaa lihaskramppeja ja sydämen rytmihäiriöitä)
- maksan toimintakoearvojen suureneminen (joka voi viitata maksavaurioon), myös veren bilirubiiniarvojen suureneminen (joka voi vaikeissa tapauksissa aiheuttaa ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuutta)
- veren ureatyypiarvojen ja seerumin kreatiniiniarvojen suureneminen (joka voi viitata munuaistoiminnan häiriöihin)

Joidenkin haittavaikutusten esiintymistiheys saattaa vaihdella eri potilasryhmissä. Esimerkiksi huimausta ja munuaistoiminnan heikkenemistä esiintyi harvemmin potilailla, jotka saivat hoitoa korkean verenpaineen vuoksi, kuin potilailla, joilla hoidon syynä oli sydämen vajaatoiminta tai äskettäin sairastettu sydänkohtaus.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. DIOVANIN SÄILYTTÄMINEN

- [Säilytystiedot – Täytetään kansallisesti]
- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä Diovania pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Älä käytä Diovania, jos pakkaus on vahingoittunut tai näyttää avatulta.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Diovan sisältää

[Täytetään kansallisesti]

Diovanin kuvaus ja pakkauskoot

[Täytetään kansallisesti]

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[Ks. Liite I - Täytetään kansallisesti]

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

[Täytetään kansallisesti]