

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITISTÄ JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 40 mg Filmtabletten	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 40 mg Filmtabletten	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 80 mg Filmtabletten	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 80 mg Filmtabletten	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 160 mg Filmtabletten	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 160 mg Filmtabletten	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 320 mg Filmtabletten	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 320 mg Filmtabletten	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 40 mg	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 80 mg	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 160 mg	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 320 mg	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kypros	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kypros	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kypros	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kypros	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tšekki	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 40 mg	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Tšekki	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 160 mg	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tanska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 40 mg	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tanska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 80 mg	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tanska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 160 mg	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tanska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 320 mg	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Viro	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Viro	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Viro	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Viro	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 40 mg	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 80 mg	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 160 mg	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 320 mg	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ranska	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON (Tel: +33-1-5547 60 00)	Tareg 40 mg	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</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 (Tel: +33-1-5547 60 00)	Tareg 80 mg	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ranska	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON (Tel: +33-1-5547 60 00)	Tareg 160 mg	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 40 mg	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 40 mg	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 80 mg	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 80 mg	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg protect	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 160 mg	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 160 mg	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg forte	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 320 mg	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 320 mg	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 40 mg	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</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 (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzac 40 mg	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 80 mg	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzac 80 mg	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 160 mg	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzac 160 mg	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 320 mg	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</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 (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalзад 320 mg	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Unkari	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00)	Diovan 40 mg	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Unkari	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00)	Diovan 80 mg	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Unkari	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00)	Diovan 160 mg	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Unkari	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00)	Diovan 320 mg	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Islanti	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denmark (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 40 mg	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Islanti	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denmark (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 80 mg	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Islanti	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denmark (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 160 mg	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Islanti	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denmark (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 320 mg	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Irlanti	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Irlanti	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Irlanti	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Irlanti	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 40 mg	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 40 mg	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 80 mg	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 80 mg	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 160 mg	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 160 mg	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 320 mg	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 320 mg	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Latvia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 40 mg	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Latvia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 80 mg	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Latvia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 160 mg	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Latvia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 320 mg	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Liettua	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 80 mg plèvele dengtos tabletès	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Liettua	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 160 mg plèvele dengtos tabletès	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Liettua	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 320 mg plèvele dengtos tabletès	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 40	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6800 LZ Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 80	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 160	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 320	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Norja	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00)	Diovan 40 mg	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Norja	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00)	Diovan 80 mg	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Norja	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00)	Diovan 160 mg	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Norja	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00)	Diovan 320 mg	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Puola	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Puola	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Puola	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Puola	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Laboratório Normal-Produtos Farmacêuticos, Lda Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Tareg	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Portugali	Laboratório Normal-Produtos Farmacêuticos, Lda Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Tareg	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Laboratório Normal-Produtos Farmacêuticos, Lda Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Tareg	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Romania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg, film coated tablets	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Romania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg, film coated tablets	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Romania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg, film coated tablets	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovakia	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 40 mg	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovakia	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 80 mg	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovakia	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 160 mg	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovakia	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 320 mg	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg filmsko obložene tablete	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg filmsko obložene tablete	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg filmsko obložene tablete	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg filmsko obložene tablete	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován Cardio 40 mg comprimidos recubiertos con película	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress Cardio 40 mg comprimidos recubiertos con película	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Espanja	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten Cardio 40 mg comprimidos recubiertos con película	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován 160 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress 160 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Espanja	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten 160 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován 320 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress 320 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten 320 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ruotsi	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ruotsi	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

LIITE II

**MUUTOKSET VALMISTEYHTEENVETOON,
MYYNTPÄÄLLYSMERKINTÖIHIN JA
PAKKAUSSELOSTEeseen**

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diovan ja muut nimet 3 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 3 mg valsartaania.

Apuaineet:

Yksi ml liuosta sisältää 0,3 g sakkaroosia, 1,62 mg metyyliiparahydroksibentsoattia (E218) ja 5 mg poloksameeria (188).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertension hoito 6–18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

6–18-vuotiaat lapset ja nuore

Lapsille, jotka eivät kykene nielemään tabletteja, suositellaan Diovan-oraaliliuoksen käyttöä aina 80 mg:n (vastaa 27 ml) valsartaaniannoksiin saakka. Liuosta käytettäessä systeeminen altistus valsartaanille ja valsartaanin huippupitoisuus plasmassa ovat suuremmat kuin tabletteja käytettäessä.

Diovan-oraaliliuoksen aloitusannos on 20 mg (vastaa 7 ml liuosta) kerran vuorokaudessa alle 35 kg painaville lapsille ja 40 mg (vastaa 13 ml liuosta) kerran vuorokaudessa 35 kg tai sitä enemmän painaville lapsille. Annos tulee säätää verenpainevasteen mukaan, ja enimmäisannos on 80 mg valsartaania (vastaa 27 ml liuosta).

Vaihtoa Diovan tablettien ja oraaliliuoksen välillä ei suositella ellei se ole kliinisesti välttämätöntä, sillä tietoa oikeasta annosvaihdesta kahden eri annosmuodon välillä ei ole riittävästi. Epäsuora vertailu viittaa siihen että suun kautta otetun valsartaanin hyötyosuus liuoksen kohdalla on suunnilleen kaksi kertaa suurempi kuin tableteilla.

Siksi, jos vaihtoa Diovan tableteista Diovan oraaliliuokseen pidetään välttämättömänä kliinisistä syistä, valsartaanin annos tulisi sovittaa alla olevan taulukon kuvaamalla tavalla ja verenpainetta tulisi seurata tarkoin. Annos tulisi titrata verenpaineen ja siedettävyyden perusteella.

Tabletit	Liuos	
Valsartaaniannos	Valsartaanin annos vaihdon yhteydessä	Määrä
40 mg	20 mg	7 ml
80 mg	40 mg	13 ml
160 mg	80 mg	27 ml
320 mg	Tarvittavan liuosvolyymin suuruudesta johtuen liuoksen käyttöä ei suositella	Ei käyttökelpoinen

Mikäli vaihtoa Diovan oraalilioksesta Diovan tabletteihin pidetään kliinisesti välttämättömänä, tulisi aluksi antaa sama annos milligrammoissa. Jatkossa verenpainetta tulisi monitoroida säännöllisesti ottaen huomioon mahdollinen aliannostelu ja annos tulisi edelleen titrata verenpainevasteeseen ja siedettävyyteen pohjautuen.

Alle 6-vuotiaat lapset

Käytettävissä olevat tiedot on esitetty kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2. Diovanin tehoa ja turvallisuutta 1–6-vuotiailla lapsilla ei kuitenkaan ole osoitettu.

6–18-vuotiaat pediatriiset potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Valmisteen käyttöä ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min ja jotka saavat dialyysihoitoa. Valsartaania ei siksi suositella käytettävän näillä potilailla. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos pediatriisen potilaan kreatiniinipuhdistuma on > 30 ml/min. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta tulisi seurata tarkoin (k. kohdat 4.4 ja 5.2).

6–18-vuotiaat pediatriiset potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Diovan-hoito on, samoin kuin aikuispotilailla, vasta-aiheista pediatriisille potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai joilla on kolestaasi (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2). Kliininen kokemus Diovan-hoidosta pediatriisilla potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, on vähäistä. Tämän potilasryhmän valsartaaniannos saa olla enintään 80 mg.

Pediatriiset potilaat, joilla on sydämen vajaatoiminta ja äskettäinen sydäninfarkti

Diovan-tablettien käyttöä sydämen vajaatoiminnan tai äskettäisen sydäninfarktin hoitoon alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Antotapa

Diovan voidaan ottaa aterian kanssa tai ilman ruokaa.

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.

Munuaisten vajaatoiminta

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. Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos aikuisen potilaan kreatiniinipuhdistuma on > 10 ml/min. (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).

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-angiotensiinijärjestelmään 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 aorta- tai hiippaläpän stenoosi tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Diabetes

Diovan-oraaliliuos sisältää 0,3 g sakkaroosia per millilitra. Tämä tulee ottaa huomioon potilailla, joilla on diabetes mellitus.

Perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoimintaa

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoimintaa, ei tule käyttää Diovan-oraaliliuosta, sillä liuos sisältää sakkaroosia.

Metyyliparahydroksibentsoatti

Diovan-oraaliliuos sisältää metyyli parahydroksibentsoattia, mikä voi aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Diovan-oraaliliuos sisältää poloksameeria (188), mikä voi aiheuttaa löysiä ulosteita.

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).

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.

Pediatriiset potilaat

Lääkemuodon muutos

Diovan oraaliliuos ei ole bioekvivalentti tablettimuodon kanssa eikä potilaita tulisi vaihtaa annosmuodosta toiseen ellei tämä ole kliinisesti välttämätöntä. Näissä tapauksissa annossuosituksia varten katso kohta 4.2.

Munuaisten vajaatoiminta

Valmisteen käyttöä ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min ja jotka saavat dialyysihoitoa. Valsartaania ei siksi suositella käytettävän näille potilaille. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos pediatriisen potilaan kreatiniinipuhdistuma on > 30 ml/min (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta tulisi seurata tarkoin valsartaani- hoidon aikana etenkin, jos valsartaania annetaan muiden mahdollisesti munuaistoimintaa heikentävien tilojen (kuume, dehydraatio) yhteydessä.

Maksan vajaatoiminta

Diovan-hoito on, samoin kuin aikuispotilailla, vasta-aiheista pediatriisille potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, sappikiirrosi tai joilla on kolestaasi (ks. kohdat 4.3 ja 5.2). Kliininen kokemus Diovan-hoidosta pediatriisilla potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, on vähäistä. Tämän potilasryhmän valsartaaniannos saa olla enintään 80 mg.

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.

Pediatriiset potilaat

Lasten ja nuorten hypertensiossa, jossa munuaisten poikkeavuudet ovat perussairautena yleisiä, suositellaan noudattamaan varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti valsartaania ja muita reniini-

angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estäviä lääkkeitä, jotka saattavat suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta tulisi seurata tarkoin.

4.6 Fertilitiitti, 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 estäjältistukseen 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 -antagonistialtistuksen tiedetään aiheuttavan ihmisellä sikiötoksisuutta (heikentynyt munuaistoiminta, lapsiveden niukkuus, hidastunut kallon luutumisen) ja neonataalitoksisuutta (munuaisten vajaatoiminta, hypotensio, hyperkalemia); ks. myös kohta 5.3.

Toisella tai kolmannella raskauskolmanneksella tapahtuvan angiotensiini II -antagonistialtistuksen yhteydessä suositellaan munuaistoiminnan ja kallon seuranta 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 vastasyntyntä vauvaa tai keskosta.

Hedelmällisyys

Valsartaanilla ei esiintynyt haitallisia vaikutuksia uros- ja naarasrottien lisääntymiskykyyn suun kautta annetuilla annoksilla 200 mg/kg/vrk saakka. Tämä annos on kuusinkertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/m^2) nähden (laskelmat perustuvat 60 kg:n painoiselle potilaalle suun kautta annettavaan annokseen 320 mg/vrk).

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

Aikuisilla hypertensiopotilailla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutusten kokonaisesiintymistiheys 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, hematokriittiarvojen aleneminen, neutropenia, trombosytopenia
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	Maksaentsyymiäarvojen suureneminen, myös seerumin bilirubiiniarvojen suureneminen
Iho ja ihonalainen kudος	
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	Väsytys

Pediatriset potilaat

Hypertensio

Valsartaanin verenpainetta alentavaa tehoa on arvioitu kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa 561 pediatrisella potilaalla, jotka olivat iältään 6–18-vuotiaita. Yksittäisiä gastrointestinaalisia häiriöitä (kuten vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu) ja huimausta lukuun ottamatta, haittavaikutusten luonteessa, esiintyvyydessä ja vaikeusasteessa ei todettu merkityksellisiä eroja 6–18-vuotiaiden pediatrien potilaiden haittavaikutusprofiilin ja aikuisilla aiemmin raportoitujen haittavaikutusten välillä.

Iältään 6–16-vuotiailla pediatrisilla potilailla tehdyissä neurokognitiivisissa ja kehitykseen liittyvissä arvioinneissa ei havaittu enintään vuoden kestäneen Diovan-hoidon jälkeen yleisesti kliinisesti merkityksellisiä haitallisia vaikutuksia.

90 lapsella (1–6-vuotiailla) tehdyssä kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa tutkimuksessa, jota seurasi vuoden mittainen avoin jatkotutkimus, havaittiin kaksi kuolemantapausta ja yksittäisinä tapauksina huomattavaa maksan transaminaasiarvojen kohoamista. Nämä tapaukset esiintyivät potilailla, joilla oli muita merkittäviä samanaikaisia sairauksia. Syy-yhteyttä Diovan-hoitoon ei ole varmistettu. Toisessa 75 lapsella (1–6-vuotiailla) tehdyssä satunnaistetussa tutkimuksessa

valsartaanhoidon yhteydessä ei esiintynyt merkittävää maksan transaminaasiarvojen kohoamista eikä kuolemia.

Hyperkalemiaa havaittiin useammin 6–18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla oli perussairautena krooninen munuaissairaus.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa sydäninfarktin sairastaneilla aikuispotilailla ja/tai sydämen vajaatoimintapotilailla todettu turvallisuusprofiili eroaa hypertensiopotilailla todetusta yleisestä turvallisuusprofiilista. Tämä saattaa johtua potilaiden perussairaudesta. Seuraavassa taulukossa luetellaan sydäninfarktin sairastaneilla aikuisilla potilailla ja/tai sydämen vajaatoimintapotilailla esiintyneet haittavaikutukset.

- Sydäninfarktin sairastaneet potilaat ja/tai sydämen vajaatoimintapotilaat (tutkittu vain aikuispotilailla)

Veri ja imukudos	
Tuntematon	Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon	Yliherkkyys, myös seerumitauti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Melko harvinainen	Hyperkalemia
Tuntematon	Seerumin kaliumarvojen suureneminen
Hermosto	
Yleinen	Huimaus, posturaalinen huimaus
Melko harvinainen	Pyörtyminen, 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-yliannostus 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-alatyypin, 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-reseptori-vaikutuksen 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 säätely 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 % ($p < 0,05$).

Lääkkeen käyttö aikuispotilailla

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 valsartaanin hoidon 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 albuminuriaa (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.

Hypertensio (pediatriset potilaat)

Valsartaanin antihypertensiivistä tehoa arvioitiin neljässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa 561:llä iältään 6–18-vuotiaalla pediatriisella potilaalla ja 165:llä iältään 1–6-vuotiaalla pediatriisella potilaalla. Munuais- ja virtsatie-sairaudet sekä ylipaino olivat näissä tutkimuksissa mukana olleiden lasten yleisimmät hypertension esiintymistä edistävät perussairaudet.

Kliininen kokemus 6-vuotiaista ja vanhemmista lapsista

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 261 hypertensiivistä iältään 6–16-vuotiasta pediatriasta potilasta, < 35 kg:n painoiset potilaat saivat 10, 40 tai 80 mg:n valsartaanitabetteja päivittäin (pieni, keskisuuri ja suuri annos) ja \geq 35 kg:n painoiset potilaat saivat 20, 80 tai 160 mg:n valsartaanitabetteja päivittäin (pieni, keskisuuri ja suuri annos). Kahden viikon mittaisen jakson päättyessä valsartaani alensi sekä systolista että diastolista verenpainetta annosriippuvaisesti. Kaikki nämä kolme valsartaaniannosta alensivat systolista verenpainetta merkittävästi (pieni annos 8 mmHg, keskisuuri annos 10 mmHg ja suuri annos 12 mmHg) lähtötilanteeseen verrattuna. Potilaat satunnaistettiin uudelleen joko jatkamaan hoitoa samalla valsartaaniannoksella tai sen tilalle vaihdettiin lumelääke. Keskisuurten valsartaaniannosten käyttöä jatkaneilla potilailla matalimman pitoisuuden aikana mitattu systolinen verenpaine oli 4 mmHg ja suurten valsartaaniannosten käyttöä jatkaneilla 7 mmHg alempi kuin potilailla, jotka saivat lumelääkettä. Pientä valsartaaniannosta saaneilla potilailla matalimman pitoisuuden aikainen systolinen verenpaine oli samankaltainen kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Valsartaanin annosriippuvainen antihypertensiivinen vaikutus oli yleisesti ottaen yhdenmukainen kaikissa demografisissa alaryhmissä.

Toiseen kliiniseen tutkimukseen osallistui 300 hypertensiivistä, iältään 6–18-vuotiasta pediatriasta potilasta. Soveltuvat potilaat satunnaistettiin saamaan joko valsartaani- tai enalapriilitabetteja 12 viikon ajan. \geq 18 ja <35 kg:n painoiset lapset saivat 80 mg valsartaania tai 10 mg enalapriilia, \geq 35 ja <80 kg:n painoiset saivat 160 mg valsartaania tai 20 mg enalapriilia ja \geq 80 kg:n painoiset saivat 320 mg valsartaania tai 40 mg enalapriilia. Systolisen verenpaineen aleneminen oli samansuuruista valsartaania (15 mmHg) ja enalapriilia (14 mmHg) saaneilla potilailla (yhdenvertaisuuden p-arvo < 0,0001). Tulokset olivat samansuuntaiset diastolisen verenpaineen osalta (9,1 mmHg valsartaanilla ja 8,5 mmHg enalapriililla).

Kliininen kokemus alle 6-vuotiaista lapsista

Iältään 1–6-vuotiailla potilailla on tehty kaksi kliinistä tutkimusta, joista toiseen osallistui 90 (1-vuotiaat) ja toiseen 75 (6-vuotiaat) potilasta. Tutkimuksiin ei osallistunut alle 1-vuotiaita lapsia. Ensimmäisessä tutkimuksessa varmistettiin valsartaanin teho lumelääkkeeseen verrattuna, mutta annosvastetta ei voitu osoittaa. Toisessa tutkimuksessa suurempiin valsartaaniannoksiin liittyi verenpaineen huomattavampi aleneminen, mutta tilastollisesti merkitsevää annosvastetta ei havaittu eikä hoidon ero lumelääkkeeseen verrattuna ollut merkitsevää. Valsartaania ei näiden ristiriitaisuusien vuoksi suositella käytettäväksi tämän ikäryhmän hoitoon (ks. kohta 4.8).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Diovan-valmisteen käytöstä kaikkien sydämen vajaatoimintaa ja äskettäisen sydäninfarktin seurauksena

sydämen vajaatoimintaa sairastavien pediatrien potilasalaryhmien hoidossa. Ks. Kohta 4.2 tietoa pediatriesta käytöstä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Kun pelkkää valsartaania otetaan suun kautta, valsartaanin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan tableteilla 2–4 tunnissa ja oraalliliuoksella 1–2 tunnissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on tableteilla keskimäärin 23 % ja oraalliliuoksella keskimäärin 39 %. 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 multiekspontiaalinen ($t_{1/2\alpha} < 1$ 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.

Erityisryhmät

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).

Pediatriset potilaat

Tutkimuksessa, jossa 26 pediatriselle hypertensiotilaille (1–16-vuotiaita) annettiin kerta-annos valsartaanisuspensiota (keskiarvo: 0,9–2 mg/kg, enimmäisannos 80 mg), oli valsartaanin puhdistuma (litraa/h/kg) yhdenmukainen koko 1–16-vuotiaiden ikäryhmässä ja samankaltainen kuin samaa lääkemuotoa saaneilla aikuisilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Valmisteen käyttöä ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min ja jotka saavat dialyysihoitoa. Valsartaania ei siksi suositella käytettävän näillä potilailla. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos pediatriisen potilaan kreatiniinipuhdistuma on > 30 ml/min. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta tulisi seurata tarkoin (ks. kohdat 4.2 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 terapeutisia valsartaaniannoksia käytettäessä munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiolla ei nähtävästi ole lainkaan merkitystä.

Pediatriiset potilaat

Vastasyntyneille/nuorille rotille (7. syntymän jälkeisestä päivästä 70. syntymän jälkeiseen päivään) päivittäin suun kautta annetut niinkin pienet valsartaaniannokset kuin 1 mg/kg/vrk (systemisen altistuksen perusteella noin 10–35 % pediatriisille potilaille suositellusta enimmäisannoksesta 4 mg/kg/vrk) aiheuttivat pysyvän, korjaantumattoman munuaisvaurion. Edellä mainitut vaikutukset ovat angiotensiinikonvertaasin estäjien ja angiotensiini II tyyppin 1 -reseptorin salpaajien odotettavissa oleva liioiteltu farmakologinen vaikutus. Tällaisia vaikutuksia havaitaan, jos rotat saavat hoitoa 13 syntymänjälkeisen päivän aikana. Tämä ajanjakso vastaa kuin 36. raskausviikkoa ihmisellä, ja se saattaa toisinaan jatkua ihmisellä 44. hedelmöittymisen jälkeiseen viikkoon saakka. Nuorilla rotilla tehdyssä valsartaanitutkimuksessa lääkettä annettiin päivään 70 saakka eikä vaikutuksia munuaisten kypsymiseen (4-6 viikkoa syntymän jälkeen) voida sulkea pois. Munuaisten toiminnallinen kypsyminen on ihmisen ensimmäisen elinvuoden ajan jatkuva prosessi. Siksi kliinistä merkitystä alle 1 vuoden ikäisille lapsille ei voida sulkea pois, mutta prekliiniset tiedot eivät kuitenkaan viittaa mihinkään turvallisuusriskiin yli 1 vuoden ikäisillä lapsilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkarooosi,
metyyliparahydroksibentsoaatti (E218),
kaliumsorbaatti,
poloksameeri (188),
vedetön sitruunahappo,
natriumsitraatti,

keinotekoinen mustikka-aromi (538926 C),
propyleeniglykoli (E1520),
natriumhydroksidi,
kloorivetyhappo,
puhdistettu vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen pullon voi säilyttää enintään 3 kuukauden ajan alle 30 °C:ssa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kullanruskea, tyyppin III lasista valmistettu, 180 ml:n pullo, jossa on lapsiturvallinen, polypropyleenistä valmistettu kierrekorkki, polyetyleenistä valmistettu tiivistelevy ja keltainen sinettirengas. Lisäksi pakkaus sisältää yhden annosteluvälinesetin, johon kuuluu yksi polypropyleenistä valmistettu 5 ml:n annosteluruisku, yksi pullon sisälle painettava adapteri ja yksi polypropyleenistä valmistettu 30 ml:n lääkemitta.
Pakkauskoko: 1 pullo, jossa 160 ml oraaliuosta.

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 JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PAHVIPAKKAUS/PULLOETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diovan ja muut nimet 3 mg/ml oraaliliuos
Valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml sisältää 3 mg valsartaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sakkaroosia, metyyliiparahydroksibentsoattia (E218) ja poloksameeria (188) (lisätiedot, ks. pakkausseloste).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 pullo sisältää 160 ml oraaliliuosta.
1 annosteluvälinesetti, johon kuuluu yksi pullon sisälle painettava adapteri, yksi 5 ml:n, suun kautta annosteluun käytettäväksi tarkoitettu ruisku ja yksi 30 ml:n lääkemitta.

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

Säilytä alle 30 °C. Ensimmäisen avaamisen jälkeen pullon voi säilyttää enintään 3 kuukauden ajan alle 30 °C:ssa.

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 PISTEKIRJOITUKSELLE

[Täytetään kansallisesti]

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Diovan ja muut nimet 3 mg/ml oraaliliuos Valsartaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny 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
Suun kautta annosteluun tarkoitetun ruiskun ja lääkemitan käyttöohjeet

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 3 mg/ml oraaliliuosta **voidaan käyttää korkean verenpaineen hoitoon 6–18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla**. 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, jotka on lueteltu tämän pakkausselosteen lopussa.
- 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 sinulla on jokin vaikea sydänsairaus, lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan.

- 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 olet alle 18-vuotias ja käytät Diovania yhdessä muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toimintaa estävien (verenpainetta alentavien) lääkkeiden kanssa, lääkäri saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan ja veresi kaliumpitoisuuden säännöllisin väliajoin.
- 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).
- 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.
- **tietyt kipulääkkeet**, ns. ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (**NSAID-lääkkeet**).
- **litium** (psykykenlääke).

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 Diovan oraaliliuoksen sisältämistä aineista

- Diovan-oraaliliuos sisältää 0,3 g **sakkaroosia** yhdessä millilitrassa. Huomioi tämä, jos sinulla on diabetes (sokeritauti). Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi,

- Diovan-oraaliliuos sisältää **metyyliparahydroksibentsoattia** (E218). Tämä voi aiheuttaa allergisia reaktioita, jotka saattavat ilmaantua vasta jonkin ajan kuluttua siitä, kun olet ottanut lääkkeen. Merkkejä allergiasta voivat olla ihottuma, kutina, nokkosihottuma. Jos jokin haittavaikutus on vakava, ota yhteys lääkäriin.
- Diovan-oraaliliuos sisältää **poloksameeria (188)**, mikä saattaa aiheuttaa löysiä ulosteita.

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.

Lue tämän pakkausselosteen lopussa olevat käyttöohjeet ennen kuin käytät suun kautta annosteluun tarkoitettua ruiskua tai lääkemittaa.

Paljonko lääkettä otetaan?

Ota Diovan-liuosta kerran vuorokaudessa

- Jos painat alle 35 kg,
 - tavanomainen annos on 20 mg valsartaania (vastaa 7 ml liuosta).
- Jos painat 35 kg tai enemmän,
 - tavanomainen annos on 40 mg valsartaania (vastaa 13 ml liuosta).

Joissakin tapauksissa lääkäri saattaa kehottaa sinua ottamaan jopa 80 mg valsartaania (vastaa 27 ml liuosta).

Diovan voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.
Ota Diovan suurin piirtein samaan aikaan joka päivä.

Jos otat enemmän Diovania kuin sinun pitäisi

Jos sinua huimaa voimakkaasti ja/tai pyörryt, ota välittömästi yhteys lääkäriin ja asetu makuulle. Jos olet vahingossa ottanut enemmän Diovan liuosta kuin sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaalaan.

Jos unohdat ottaa Diovania

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

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

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 lääkärihoitoa:

Sinulla saattaa esiintyä angioedeeman oireita (tietyn tyyppinen allerginen reaktio), esimerkiksi seuraavia oireita:

- kasvojen, kielen, huulten tai nielun turvotusta
- hengitys- tai nielemisvaikeuksia
- nokkosihottumaa, kutinaa

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

Haittavaikutuksia ovat:

Yleiset

- huimaus
- alhainen verenpaine, joka voi aiheuttaa esimerkiksi huimausta ja pyörtymisen seisomaan noustaessa
- munuaistoiminnan heikkeneminen (munuaisten vajaatoiminnan merkki)

Melko harvinaiset

- angioedeema (ks. kohta ”Jotkin oireet vaativat välitöntä lääkärihoitoa”)
- äkillinen tajuttomuus (synkopee)
- kiertohuimaus eli tunne, että ympäristö kieppuu silmissä (vertigo)
- 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

- allerginen reaktio, jonka oireita ovat ihottuma, kutina ja nokkosihottuma; oireina voi esiintyä myös kuumetta, nivelten turpoamista ja nivelkipua, lihaskipua, imusolmukkeiden turvotusta ja/tai flunssankaltaisia oireita (joiden syynä voi olla seerumitauti)
- sinipunaiset 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 valkosolun määrän alhaisuus eli neutropenia)
- hemoglobiiniarvojen ja veren punasoluarvojen aleneminen (joka voi vaikeissa tapauksissa aiheuttaa anemiaa)
- veren kaliumarvojen suureneminen (joka voi vaikeissa tapauksissa aiheuttaa lihaskrampeja ja sydämen rytmihäiriöitä)

- maksan toimintakoearvojen suureneminen (joka voi viitata maksavaurioon), myös veren bilirubiiniarvojen suureneminen (joka voi vaikeissa tapauksissa aiheuttaa ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuutta)
- veren ureatyyppiarvojen ja seerumin kreatiniiniarvojen suureneminen (joka voi viitata munuaistoiminnan häiriöihin)

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

Lapsilla ja nuorilla havaitut haittavaikutukset ovat samankaltaisia kuin aikuisilla.

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

5. DIOVANIN SÄILYTTÄMINEN

- Säilytä alle 30 °C.
- Ensimmäisen avaamisen jälkeen pullon voi säilyttää enintään 3 kuukauden ajan alle 30 °C:ssa.
- 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

- Vaikuttava aine on valsartaani.
- 1 ml oraaliliuosta sisältää 3 mg valsartaania.
- Muut aineet ovat sakkaroosi, metyyli parahydroksibentsoatti (E218), kaliumsorbaatti, poloksameeri (188), vedetön sitruunahappo, natriumsitraatti, keinotekoinen mustikka-aromi, propyleeniglykoli (E1520), natriumhydroksidi, kloorivetyhappo, puhdistettu vesi.

Diovanin kuvaus ja pakkauskoot

Diovan 3 mg/ml oraaliliuos on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

- Liuos toimitetaan pakkauksessa, jossa on 180 ml:n kullanuskea lasipullo. Pullossa on lapsiturvallinen kierrekorkki ja keltainen sinettirengas. Pullo sisältää 160 ml liuosta. Pakkauksessa on annosteluvälinesetti, johon kuuluu yksi pullon sisälle painettava adapteri, yksi polypropyleenistä valmistettu, 5 ml:n ruisku suun kautta annostelua varten, ja yksi 30 ml:n polypropyleenistä valmistettu lääkemitta.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[Täytetään kansallisesti]

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

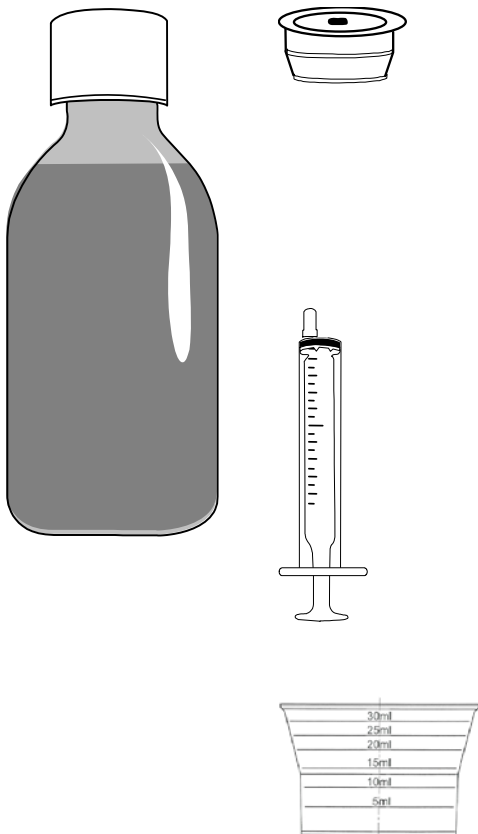
Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

[Täytetään kansallisesti]

OHJEET LÄÄKKEEN ANNOSTELULLE RUISKULLA SUUN KAUTTA JA ANNOSMITALLA

Lue nämä ohjeet huolellisesti, ennen kuin otat tätä lääkettä. Ohjeet opastavat lääkkeen annosteluun tarkoitetun ruiskun ja annosmitan oikeassa käytössä.

Näitä tulet käyttämään



Pullon sisälle painettava adapteri:

- jonka painat sisälle pullon kaulaan.
- Älä enää poista adapteria, kun olet painanut sen paikoilleen.

Lääkettä sisältävä pullo:

- jossa on lapsiturvallinen kierrekorkki.
- Kierrä aina korkki kiinni, kun olet ottanut lääkettä.

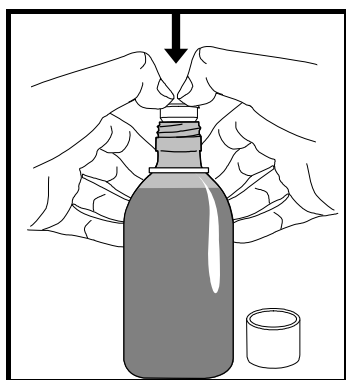
Annostelu­ruisku:

- joka koostuu kirkkaasta muoviputkesta ja sen sisällä olevasta männästä.
- Ruisku sopii pullon sisälle painettuun adapteriin, ja ruiskua käytetään oikean lääkemäärän vetämiseksi pullosta. Käytä aina uutta adapteria ja ruiskua, kun aloitat uuden lääkepullan.

Lääkemitta:

- jota voit käyttää, jos lääkärin määräämä lääkeannos edellyttää ruiskun täyttämistä useampaan kertaan.
- Laita aina lääkemitta takaisin pullon korkin päälle käytön ja puhdistamisen jälkeen.

Pullon sisälle painettavan adapterin asettaminen uuteen lääkepulloon

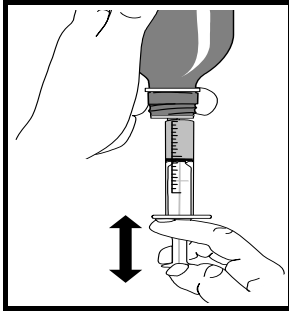
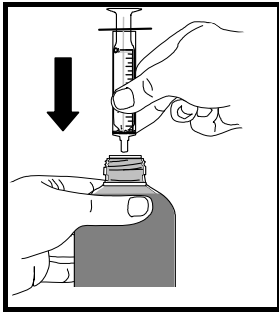


1. Poista pullon korkki painamalla sitä **lujasti** alaspäin ja kiertämällä sitä vastapäivään (kuten kuvio korkin päällä osoittaa).
2. Pidä avattu pullo pystyasennossa pöydällä, ja työnnä adapteri **tiivisti** sisälle pullon kaulaan niin pitkälle alas kuin se menee.

Huom! Et ehkä pysty painamaan pullon adapteria ihan alas paikoilleen asti, mutta tällä ei ole merkitystä, sillä adapteri työntyy paikoilleen, kun kierrät korkin takaisin kiinni.

3. Kierrä korkki takaisin kiinni.

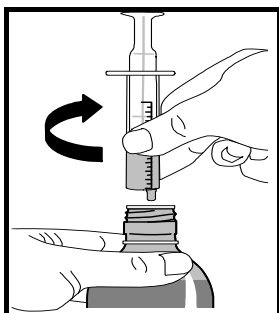
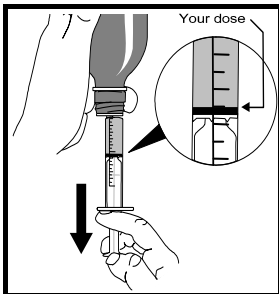
Lääkeannoksen oton valmistelu



4. Poista pullon korkki painamalla sitä **lujasti** alaspäin ja kiertämällä sitä vastapäivään (kuten kuvio korkin päällä osoittaa).
5. Tarkista, että mäntä on painettuna niin syväälle ruiskun rungon sisään kuin se menee.
6. Pidä pullo pystyasennossa ja työnnä ruisku **tiivisti** pullon adapterin sisään.
7. Pidä ruisku paikoillaan ja käännä pullo ja ruisku varovasti ylösalaisin.
8. Ennen kuin vedät tarvitsemasi annoksen ruiskuun, sinun on poistettava mahdolliset isot ilmakuplat ruiskusta. Ilma poistetaan:
 - vetämällä mäntä hitaasti täysin ulos siten, että ruisku täyttyy lääkkeellä,
 - ja sitten painamalla mäntä täysin sisälle uudestaan kunnes ruisku on jälleen tyhjä.

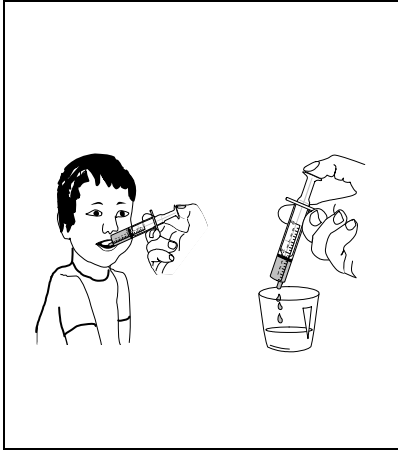
Lääkeannoksen mittaaminen

Huom! Ruiskun avulla voi kerrallaan mitata enintään 5 ml liuosta. Sinulle määrätystä annoksesta riippuen voit joutua toistamaan vaiheita 10 - 16 useampia kertoja. Esim. jos määrätty annos on 13 ml, kokonaisannos on mitattava kolmessa erässä: 5 ml + 5 ml + 3 ml.



9. Etsi ruiskun pinnassa oleva, tarvitsemaasi annosta vastaava merkkiviiva.
10. Vedä mäntää hitaasti alaspäin, kunnes männässä olevan mustan renkaan yläpinta on juuri merkkiviivan kohdalla.
11. Käännä pullo ja ruisku takaisin pystyasentoon.
12. Poista ruisku pullon adapterista varovasti kiertäen.

Lääkkeen otto



13. Istu pystyasennossa.
 14. Laita ruiskun pää suuhun.
 15. Paina mäntää hitaasti ja niele lääke suoraan ruiskusta.
 16. Jos lääkärin määräämä annos vaatii ruiskun täyttämistä useampaan otteeseen, **voit tyhjentää valmiiksi mitatut osat ruiskusta lääkemittaan** ja tarkistaa liuoksen kokonaismäärä siitä.
 17. Niele koko liuosmäärä välittömästi.
 18. Kierrä lapsiturvallinen korkki takaisin paikoilleen käytön jälkeen.
19. **Ruiskun puhdistus:**
- Pyyhi ruiskun ulkopinta puhtaaksi kuivalla, puhtaalla pyyhkeellä.
 - Tee tämä joka kerta, kun olet käyttänyt ruiskua.
20. **Lääkemittan puhdistus:**
- Huuhtele mitta puhtaalla vedellä.
 - Kuivaa mitta puhtaalla pyyhkeellä ja aseta se takaisin pullon korkin päälle.

LIITE III
MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

Kansallisten terveysturvaviranomaisten on varmistettava, että myyntiluvan haltija täyttää seuraavat ehdot.

Hakija sitoutuu seuraavaan:

- Diovania koskevan riskinhallintasuunnitelman (tai sen päivityksen) toimittaminen kansallisella tasolla ottaen huomioon uudet pediatriiset tiedot ja CHMP:n suositukset. Riskinhallintasuunnitelmaan on sisällyttävä seuraavat tiedot:
 - Turvallisuustiedot:
 - lapsilla ja nuorilla tehtyjen turvallisuustutkimusten tulokset munuaistoksisuuden vaarasta ja sen merkityksestä valmisteen käytölle eri lapsiryhmissä
 - lasten altistus kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä käytössä ikäryhmittäin, käyttöaihe (mukaan lukien käyttöaiheesta poikkeava käyttö eli off label -käyttö), annos, hoidon kesto, sukupuoli ja etninen alkuperä.
 - Turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet:
 - Todetut riskit: hyperkalemia ja hypotensio.
 - Mahdolliset riskit: munuaisten vajaatoiminta, maksan toiminta-arvojen nousu, yliherkkyys mukaan lukien angioedeema ja seerumitauti, hemoglobiinin/hematokriitin lasku ja lääkityspoikkeama mukaan lukien yliannostus.
 - Puuttuvat tiedot: kliininen hoito ja lääkehoito lapsilla, joilla on sydämen vajaatoiminta, tuore sydäninfarkti, kohonnut verenpaine ja munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min) tai kohonnut verenpaine ja lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta.
 - Käyttö alle 6-vuotiailla lapsilla.
 - Annoksen mukauttamisen tarve lääkemuotoa (oraaliliuos ja tabletit) vaihdettaessa.
 - Lääketurvasuunnitelma:
 - Tarkistuslistat edellä lapsipotilaiden mahdollisina riskeinä mainittujen haittavaikutusten seurantaan varten.
 - Tutkimus, jonka ensisijainen tarkoitus on selvittää pitkäaikaisturvallisuus kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja sairastamattomilla lapsipotilailla. Hakija toimittaa tutkimussuunnitelman vuoden 2010 toisen vuosineljänneksen aikana lääkevalmistekomitean ja lastenlääkekomitean hyväksyntää varten. Tutkimusraportti valmistuu vuoden 2014 ensimmäisen neljänneksen loppuun mennessä.
 - Lääkäreiden haastattelututkimus sydämen vajaatoimintaa sairastavien lasten kliinisestä hoidosta ja lääkehoidosta. Lopullinen tutkimusraportti on tulee toimittaa 2010 viimeisen neljänneksen loppuun mennessä.
 - Pitkäaikaistutkimus nuoremmassa ikäryhmässä (1–5-vuotiaat). Hakija aloittaa tieteellisen keskustelun lääkevalmistekomitean tieteellisen neuvontaryhmän kanssa lastenlääkekomitean tuesta tutkimussuunnitelman laadinnassa. Keskustelun tarkoituksena on saada lisätietoa valsartaania saavilla lapsilla tehdyistä kliinisistä hypertensiotutkimuksista, määrittää tutkimuksen tavoitteet ja suunnitella keinot, joilla tehoa voidaan tutkia kyseisessä potilasryhmässä. Kun toteuttamiskelpoisesta tutkimussuunnitelmasta on päätetty yhdessä, tutkimus aloitetaan vuoden kuluessa.

- Lääkkeen biologista hyötyosuutta selvittävä vertaileva tutkimus, jossa vahvistetaan tablettien ja oraaliliuoksen suhteellinen annostus, on toteutettava. Tutkimusraportti valmistuu vuoden 2010 viimeisen neljänneksen loppuun mennessä.
- Diovanin määräaikaisten turvallisuustarkastusten jaksotus alkaa uudelleen seuraavasti:
 - määräaikainen turvallisuustarkastus tehdään puolivuositain, kunnes käyttöaiheesta lapsilla on saatu kahden vuoden kokemus EU:ssa
 - seuraavan kahden vuoden aikana määräaikainen turvallisuustarkastus kerran vuodessa
 - tästä eteenpäin määräaikainen turvallisuustarkastus kolmen vuoden väleinMääräaikaisissa turvallisuustarkastuksissa tulee keskittyä lapsipotilasryhmään.