1. LEGEMIDLETS NAVN

Valsartan Krka 320 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 320 mg valsartan.

Hjelpestoff med kjent effekt:
- Laktose: 114 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Utseende av 320 mg filmdrasjert tabletter: lysebrune, kapselformede, bikonvekse filmdrasjerte tabletter med delestrek på den ene siden.

Tabletten kan deles i to like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hypertensjon
Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne, og hypertensjon hos barn og ungdom i alderen 6 til under 18 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Hypertensjon
Den anbefalte startdosen av Valsartan Krka er 80 mg én gang daglig. Den antihypertensive effekten er betydelig innen 2 uker, og maksimale effekter oppnås innen 4 uker. Hos enkelte pasienter hvor blodtrykket ikke er adekvat kontrollert, kan dosen økes til 160 mg og til maksimalt 320 mg.

Valsartan Krka kan også administreres sammen med andre antihypertensiva (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Legger man til et diuretikum som f. eks. hydroklortiazid, vil det redusere blodtrykket ytterligere hos disse pasientene.

Ytterligere informasjon om spesielle populasjoner

Eldre
Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon
Ingen dosejustering er nødvendig hos voksne pasienter med kreatininclearance >10 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon
Valsartan er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose, og hos pasienter med kolestase (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase, bør valsartandosen ikke overstige 80 mg.

Pediatrisk populasjon

Pediatrisk hypertensjon
Barn og ungdom i alderen 6 til under 18 år
Startdosen er 40 mg én gang daglig for barn som veier under 35 kg og 80 mg én gang daglig for de som veier 35 kg eller mer. Dosen bør justeres basert på blodtrykksrespons og toleranse. For maksimale doser undersøkt i kliniske studier henvises det til tabellen under.

Høyere doser enn de som er er gjengitt i tabellen, har ikke vært gjenstand for studier og anbefales derfor ikke.

Vekt	Maksimaldose undersøkt i kliniske studier
≥18 kg til <35 kg	80 mg
≥35 kg til <80 kg	160 mg
≥80 kg til ≤160 kg	320 mg

Barn under 6 år
Tilgjengelige data er beskrevet i pkt 4.8, 5.1 og 5.2. Sikkerhet og effekt av Valsartan Krka hos barn under 1 år er ikke blitt fastslått.

Bruk hos pediatriske pasienter i alderen 6 til under 18 år med nedsatt nyrefunksjon.
Da det ikke er utført kliniske studier av barn og ungdom med en kreatininclearance <30 ml/min eller barn og ungdom som gjennomgår dialyse, anbefales ikke valsartan for disse pasientene. Det er ikke nødvendig med dosejustering for barn og ungdom med en kreatininclearance >30 ml/min. Nyrefunksjon og serumkalium må overvåkes nøye (se pkt. 4.4 og 5.2).

Bruk hos pediatriske pasienter i alderen 6 til under 18 år med nedsatt leverfunksjon
På samme måte som hos voksne er Valsartan Krka kontraindisert hos barn og ungdom med alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og hos pasienter med kolestase (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Klinisk erfaring med Valsartan Krka hos barn og unge med mild til moderat nedsatt leverfunksjon er begrenset. Valsartandosen for disse pasientene bør ikke overstige 80 mg.

Hjertesvikt og nylig hjerteinfarkt hos barn og ungdom
Valsartan Krka anbefales ikke til behandling av hjertesvikt eller nylig hjerteinfarkt hos barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Det er ikke mulig å gi doser under 160 mg med Valsartan Krka 320 mg filmdrasjerte tabletter.

Administrasjonsmåte
Valsartan Krka kan tas uavhengig av måltider, og bør tas sammen med vann.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og kolestase.
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Samtidig bruk av Valsartan Krka og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hyperkalemi
Samtidig bruk av kaliumtilskudd, kaliumsparende diuretika, kaliumholdige salterstatninger eller andre stoffer som kan øke kaliumnivåer (f.eks. heparin) anbefales ikke. Hensiktsmessig kontroll av kaliumnivået bør utføres.

Nedsatt nyrefunksjon
Det finnes pr i dag ingen erfaring vedrørende sikker bruk hos pasienter med kreatininclearance <10 ml/min og hos pasienter som gjennomgår dialyse. Derfor bør valsartan brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Ingen dosejustering er nødvendig hos voksne pasienter med kreatininclearance >10 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon
Valsartan bør brukes med forsiktighet hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter med natrium- og/eller væskemangel
Hos pasienter med alvorlig natrium- og/eller væskemangel, som de som får høye doser diuretika, kan symptomatisk hypotensjon forekomme i sjeldne tilfeller etter behandlingsstart med valsartan. Natrium- og/eller væskemangel bør korrigeres før behandlingsstart med valsartan, f.eks. ved å redusere diuretikadosen.

Nyrearteriestenose
Sikker bruk av valsartan hos pasienter med tosidig nyrearteriestenose eller stenose i én gjenværende nyre er ikke fastslått.
Korttidsbruk med valsartan hos tolv pasienter med renovaskulær hypertensjon sekundært til ensidig nyrearteriestenose medførte ingen signifikante forandringer i nyrehemodynamikk, serumkreatinin eller blodureanitrogen (BUN). Da andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan øke blodurea og serumkreatinin hos pasienter med ensidig nyrearteriestenose, anbefales overvåkning av nyrefunksjonen når pasienter behandles med valsartan.

Nyretransplantasjon
Det foreligger per i dag ingen erfaring med sikker bruk av valsartan hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

Primær hyperaldosteronisme
Pasienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med valsartan da reninangiotensinsystemet deres ikke er aktivert.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati
Som for alle andre kardilaterende legemidler bør særskilt forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati (HOCM).

Graviditet
Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister (AIIRA) bør ikke startes under graviditet. Med mindre fortsatt AIIRA-terapi anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide, bytte til alternativ antihypertensjonsbehandling med etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AIIRA stanses umiddelbart og, hvis hensiktsmessig, alternativ terapi igangsettes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Angioødem i anamnesen
Angioødem, inkludert hevelse av strupehodet og glottis, som fører til blokkering av luftveier og/eller hevelse i ansikt, lepper, svelg og/eller tunge er rapportert hos pasienter som behandles med valsartan. Noen av disse pasientene har tidligere opplevd angioødem ved bruk av andre legemidler, inkludert

ACE-hemmere. Valsartan Krka skal seponeres med en gang hos pasienter som utvikler angioødem og behandling med Valsartan Krka skal ikke gjenopptas (se pkt. 4.8)

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)
Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Andre sykdommer med stimulering av renin-angiotensin systemet
Hos pasienter med nyrefunksjon som kan være avhengig av renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet (f.eks. pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt), har behandling med ACE-hemmere vært forbundet med oliguri og/eller progressiv azotemi og i sjeldne tilfeller akutt nyresvikt og/eller dødsfall. Da valsartan er en angiotensin II-antagonist kan det ikke utelukkes at bruk av valsartan kan være forbundet med nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon

Nedsatt nyrefunksjon
Bruk hos pediatriske pasienter med kreatininclearance <30 ml/min og pediatriske pasienter som gjennomgår dialyse er ikke undersøkt, og valsartan er derfor ikke anbefalt hos disse pasientene.Det er ikke nødvendig med dosejustering for barn og ungdom med kreatininclearance >30 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2). Nyrefunksjon og serumkalium bør overvåkes nøye ved behandling med valsartan. Det gjelder spesielt hvis valsartan gis ved tilstedeværelse av andre tilstander (feber, dehydrering) som kan svekke nyrefunksjonen.

Nedsatt leverfunksjon
Som hos voksne er Valsartan Krka kontraindisert hos barn og ungdom med alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og hos pasienter med kolestase (se pkt. 4.3 og 5.2). Klinisk erfaring med Valsartan Krka hos barn og unge med mild til moderat nedsatt leverfunksjon er begrenset. Valsartandosen for disse pasientene bør ikke overstige 80 mg.

Valsartan Krka inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, f.eks. galaktosemi eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bor ikke ta dette legemidlet.
Valsartan Krka inneholder natrium. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Dobbel blokade av renin-angiotensinsystemet (RAS) med ARB, ACE-hemmere eller aliskiren
Data fra kliniske studier viser at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Samtidig bruk anbefales ikke

Litium

Reversible økninger i serumkonsentrasjonene av litium og toksisitet har vært rapportert ved samtidig administrering av litium med hemmere av angiotensinkonverterende enzym eller angiotensin II-reseptorantagonister, inkludert Valsartan Krka. Hvis kombinasjonen er nødvendig, anbefales en nøye kontroll av serumnivåene av litium. Hvis det i tillegg benyttes et diuretika, øker antagelig risikoen for litiumtoksisitet ytterligere.

Kaliumsparende diuretika, kaliumtillegg, salterstatninger som inneholder kalium og andre stoffer som kan øke kaliumnivået
Hvis et legemiddel som påvirker kaliumnivået anses nødvendig i kombinasjon med valsartan, anbefales kontroll av kaliumnivået i plasma.

Forsiktighet utvises ved samtidig bruk

Ikke-steroide anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive COX-2-hemmere, acetylsalisylsyre > 3 g/dag) og ikke-selektive NSAIDs
Når angiotensin II-antagonister administreres samtidig med NSAIDs, kan den antihypertensive effekten svekkes. Videre kan samtidig bruk av angiotensin II-antagonister og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen og økning i serumkalium. Det anbefales derfor å monitorere nyrefunksjonen i begynnelsen av behandlingen samt å sørge for at pasienten er tilstrekkelig hydrert.

Transportører
In vitro data tyder på at valsartan er et substrat for den hepatiske opptakstransportøren OATP1B1/OATP1B3 og den hepatiske efflukstransportøren MRP2. Klinisk relevans av dette funnet er ikke kjent. Samtidig bruk av hemmere av opptakstransportører (f.eks. rifampicin, ciklosporin) eller efflukstransportører (f.eks. ritonavir) kan øke systemisk eksponering av valsartan. Forsiktighet bør utvises ved oppstart eller seponering av samtidig behandling med slike legemidler.

Andre
Det ble ikke funnet klinisk signifikante interaksjoner i legemiddelinteraksjonsstudier ved samtidig bruk av valsartan og følgende stoffer: cimetidin, warfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin, glibenklamid.

Pediatrisk populasjon
Ved hypertensjon hos barn og ungdom, hvor underliggende nyreabnormaliteter er vanlige, anbefales det forsiktighet ved samtidig bruk av valsartan og andre substanser som hemmer renin-angiotensin-aldosteron-systemet og som kan øke serumkalium. Nyrefunksjon og serumkalium bør overvåkes nøye.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bruk av angiotensin II-reseptorantagonister (AIIRA) er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AIIRA kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologisk evidens vedrørende risiko for teratogenisitet etter eksponering for ACE-hemmere under første trimester av svangerskapet har ikke vært konkluderende, men en liten økning i risikoen kan ikke utelukkes. Det finnes ingen kontrollerte epidemiologiske data for risikoen med AIIRA, men lignende risiko kan foreligge for denne legemiddelklassen. Med mindre fortsatt behandling med AIIRA anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide, bytte til alternativ antihypertensjonsbehandling med etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet er påvist, bør behandlingen med AIIRA stanses umiddelbart og, hvis hensiktsmessig, alternativ behandling igangsettes.
Det er kjent at eksponering for AIIRA i andre og tredje trimester kan gi føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion, forsinket forbening av skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) hos mennesker; se også pkt. 5.3 ”Prekliniske sikkerhetsdata”.

Ultralydundersøkelse av nyrefunksjonen og kraniet anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AIIRA fra andre trimester av svangerskapet.
Spedbarn bør overvåkes nøye for hypotensjon dersom moren har brukt AIIRA (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amming
Ettersom det ikke foreligger informasjon om bruk av valsartan under amming, er valsartan ikke anbefalt. Alternative behandlinger med bedre etablerte sikkerhetsprofiler under amming er å foretrekke, særlig ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Fertilitet
Valsartan hadde ingen uønskede effekter på reproduksjonsevnen hos rotter av begge kjønn ved orale doser opp til 200 mg/kg/dag. Denne dosen er 6 ganger den maksimalt anbefalte dosen hos mennesker basert på mg/m^2 (beregninger forutsetter en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil. Ved bilkjøring eller bruk av maskiner bør det tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan forekomme.

4.8 Bivirkninger

I kontrollerte kliniske studier hos voksne pasienter med hypertensjon var den totale bivirkningsfrekvensen sammenlignbar med placebogruppens og konsistent med valsartans farmakologi. Bivirkningsfrekvensen lot ikke til å kunne relateres til dose eller behandlingsvarighet, og viste heller ingen sammenheng med kjønn, alder eller etnisk tilhørighet.

Bivirkningene som er rapportert fra kliniske studier, etter markedsføring og ved laboratoriefunn er oppført i henhold til organklassesystem.

Bivirkningene er oppført etter frekvens, de hyppigste først, ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

For rapporterte bivirkninger etter markedsføring og ved laboratoriefunn er det ikke mulig å vurdere bivirkningsfrekvens. De er derfor oppført med frekvensen "Ikke kjent".

Hypertensjon

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Ikke kjent	Redusert hemoglobin, redusert hematokrit, nøytropeni, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent	Overfølsomhet, inkludert serumsyke
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Ikke kjent	Økt serumkalium, hyponatremi
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige	Vertigo
Karsykdommer	
Ikke kjent	Vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige	Hoste
Gastrointestinale sykdommer	

Mindre vanlige	Abdominalsmerter
Sykdommer i lever og galleveier	
Ikke kjent	Forhøyde leverfunksjonsverdier, inkludert økt serumbilirubin
Hud- og underhudssykdommer	
Ikke kjent	Angioødem, bulløs dermatitt, utslett, kløe
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Ikke kjent	Myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	
Ikke kjent	Nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon, forhøyet serumkreatinin
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige	Fatigue

Pediatrisk populasjon

Hypertensjon

Den antihypertensive effekten av valsartan er blitt evaluert i to randomiserte, dobbeltblinde kliniske studier(begge etterfulgt av en forlengelsesfase eller –studie) og én åpen studie. Studiene inkluderte 711 pediatriske pasienter fra 6 til under 18 år, med eller uten kronisk nyresykdom, hvor 560 pasienter fikk valsartan. Med unntak av isolerte gastrointestinale bivirkninger (som abdominal smerte, kvalme, oppkast) og svimmelhet, var det ingen relevante forskjeller med hensyn til type, frekvens og alvorlighet av bivirkninger mellom sikkerhetsprofilen for pediatriske pasienter fra 6 til under 18 år og det som tidligere er rapportert for voksne pasienter.

Nevrokognitiv og utviklingsmessig vurdering av pediatriske pasienter fra 6 til 16 år viste ingen generelle klinisk relevante bivirkninger etter behandling med valsartan på opp til ett år.

Det ble utført en samlet analyse av 560 pediatriske pasienter med hypertensjon (i alderen 6-17 år) som enten fikk valsartan som monoterapi (n = 483) eller kombinasjonsterapi mot hypertensjon som inkluderte valsartan (n = 77). Av de 560 pasientene hadde 85 (15,2 %) kronisk nyresykdom (baseline GFR < 90 ml/min/1,73 m^2). Totalt avbrøt 45 (8,0 %) av pasientene studien på grunn av bivirkninger. Totalt 111 (19,8 %) av pasientene opplevde bivirkninger, der hodepine (5,4 %), svimmelhet (2,3 %) og hyperkalemi (2,3 %) var de mest vanlige. Hos pasienter med kronisk nyresykdom var den hyppigste bivirkningen hyperkalemi (12,9 %), hodepine (7,1 %), økt nivå av kreatinin i blodet (5,9 %) og hypotensjon (4,7 %). Hos pasienter uten kronisk nyresykdom var den hyppigste bivirkningen hodepine (5,1 %) og svimmelhet (2,7 %). Bivirkninger ble observert oftere hos pasienter som fikk valsartan i kombinasjon med andre blodtrykkssenkende legemidler enn med valsartan alene.

Den antihypertensive effekten av valsartan hos barn i alderen 1 til under 6 år har blitt evaluert i tre randomiserte, dobbeltblinde, kliniske studier (hver etterfulgt av en forlengelsesperiode). I den første studien med 90 barn i alderen 1 til under 6 år, ble det observert to dødsfall og isolerte tilfeller av tydelige økninger i levertransaminaser. Disse tilfellene oppstod i en populasjon som hadde signifikante komorbiditeter. En årsakssammenheng med valsartan har ikke blitt etablert. I de to påfølgende studiene hvor 202 barn i alderen 1 til under 6 år ble randomisert, forekom det ingen signifikante økninger i levertransaminaser eller død med valsartan-behandling.

I en samlet analyse av de to påfølgende studiene hos 202 hypertensive barn (i alderen 1 til under 6 år), fikk alle pasienter valsartan som monoterapi i de dobbeltblindede periodene (utenom i placeboperioden). Av disse fortsatte 186 pasienter enten i forlengelsesstudie eller åpen periode. Av de 202 pasientene hadde 33 (16,3 %) KNS (baseline eGFR < 90 ml/min). To pasienter (1 %) avsluttet behandlingen på grunn av en bivirkning i den dobbeltblinde perioden, og fire pasienter (2,1 %) avsluttet behandlingen på grunn av en bivirkning i den åpne perioden eller i forlengelsesstudien. I den dobbeltblinde perioden opplevde 13 (7,0 %) pasienter minst én bivirkning. De hyppigst forekommende bivirkningene var oppkast n = 3 (1,6 %) og diaré n = 2 (1,1 %). I KNS-gruppen var det

én bivirkning (diaré). I den åpne perioden opplevde 5,4 % (10/186) pasienter minst én bivirkning. Den hyppigst forekommende bivirkningen var redusert appetitt, som ble rapportert hos to pasienter (1,1 %). I både den dobbeltblinde og åpne perioden ble hyperkalemi rapportert hos én pasient i hver periode. Det var ingen tilfeller av hypotensjon eller svimmelhet i hverken den dobbeltblinde eller åpne perioden.

Hyperkalemi ble observert hyppigere hos barn og ungdom i alderen 1 til under 18 år med underliggende kronisk nyresykdom (KNS). Risikoen for hyperkalemi kan være høyere hos barn i alderen 1 til 5 år sammenlignet med barn i alderen 6 til under 18 år.

Sikkerhetsprofilen som ses ved kontrollerte kliniske studier hos voksne pasienter etter hjerteinfarkt og/eller etter hjertesvikt varierer fra den generelle sikkerhetsprofilen som ses hos hypertensive pasienter. Dette kan skyldes pasientenes underliggende sykdom. Bivirkningene som oppsto hos voksne pasienter etter hjerteinfarkt- og/eller hjertesvikt er oppført nedenfor:

Etter hjerteinfarkt og/eller hjertesvikt (kun undersøkt hos voksne pasienter)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Ikke kjent	Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent	Overfølsomhet, inkludert serumsyke
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Mindre vanlige	Hyperkalemi
Ikke kjent	Økt serumkalium, hyponatremi
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Svimmelhet, postural svimmelhet,
Mindre vanlige	Synkope, hodepine
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige	Vertigo
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige	Hjertesvikt
Karsykdommer	
Vanlige	Hypotensjon, ortostatisk hypotensjon
Ikke kjent	Vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige	Hoste
Gastrointestinale sykdommer	
Mindre vanlige	Kvalme, diaré
Sykdommer i lever og galleveier	
Ikke kjent	Forhøyede leverfunksjonsverdier
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige	Angioødem
Ikke kjent	Bulløs dermatitt, utslett, kløe
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Ikke kjent	Myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	Nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon
Mindre vanlige	Akutt nyresvikt, forhøyet serumkreatinin
Ikke kjent	Økt ureanitrogen i blodet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige	Asteni, fatigue

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer
Overdosering med valsartan kan gi uttalt hypotensjon, som kan gi nedsatt bevissthetsnivå, sirkulasjonssvikt og/eller sjokk.

Behandling
Terapeutiske tiltak avhenger av tidspunkt for inntak og type og alvorlighetsgrad av symptomene. Det er viktig å få stabilisert den sirkulatoriske tilstanden.
Hvis hypotensjon inntreffer bør pasienten plasseres i horisontal stilling og blodvolumet korrigeres. Det er usannsynlig at valsartan vil fjernes ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin II-antagonister, usammensatte, ATC-kode: C09CA03.

Valsartan er en oralt aktiv, potent og spesifikk angiotensin II (Ang II)-reseptorantagonist. Det virker selektivt på AT_1-reseptorsubtypen, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. De økte plasmanivåene av Ang II etter AT_1-reseptorblokade med valsartan kan stimulere ublokkerte AT_2-reseptorer, som synes å motvirke effekten av AT_1-reseptoren. Valsartan viser ingen partiell agonistaktivitet på AT_1-reseptoren og har mye (ca 20 000 ganger) større affinitet for AT_1-reseptoren enn for AT_2-reseptoren. Valsartan er ikke kjent for å bindes til eller blokkere andre hormonreseptorer eller ionekanaler som er kjent som viktige for den kardiovaskulære reguleringen.

Valsartan hemmer ikke ACE (også kjent som kininase II) som omdanner Ang I til Ang II og bryter ned bradykinin. Siden det ikke er noen effekt på ACE og ingen potensering av bradykinin eller substans P, er det lite trolig at angiotensin II-antagonister vil bli assosiert med hoste. I kliniske studier der valsartan ble sammenlignet med ACE-hemmere, var forekomsten av tørrhoste signifikant mindre ($p<0,05$) hos pasienter behandlet med valsartan enn hos de behandlet med en ACE-hemmer (henholdsvis 2,6 % mot 7,9 %). I en klinisk studie med pasienter som tidligere hadde hatt tørrhoste under behandling med ACE-hemmere fikk 19,5 % av forsøkspersonene som fikk valsartan og 19,0 % av de som fikk tiaziddiuretika tørrhoste, sammenlignet med 68,5 % av de som ble behandlet med en ACE-hemmer ($p<0,05$).

Hypertensjon
Administrasjon av Valsartan til pasienter med hypertensjon resulterer i en reduksjon av blodtrykk uten å påvirke hjertefrekvensen.
Hos de fleste pasienter oppnås antihypertensiv effekt innen 2 timer, og maksimal blodtrykksreduksjon oppnås innen 4–6 timer etter inntak av én enkelt oral dose. Antihypertensiv effekt varer mer enn 24 timer etter inntak. Ved gjentatt dosering vil den antihypertensive effekten vanligvis foreligge innen 2 uker, og maksimal effekt oppnås vanligvis innen 4 uker. Denne effekten opprettholdes ved langtidsbehandling. Ved kombinasjon med hydroklortiazid oppnås en signifikant tilleggsreduksjon av blodtrykket.
Brå seponering av valsartan har ikke vært assosiert med tilbakefall av hypertensjon eller andre bivirkninger.
Hos hypertensive pasienter med diabetes type 2 og mikroalbuminuri, har valsartan vist seg å redusere utskillelsen av albumin i urinen. MARVAL-studien (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) undersøkte reduksjonen i utskillelse av albumin i urinen (UAE) ved bruk av valsartan (80–160 mg/dag) kontra amlodipin (5–10 mg/dag) hos 332 pasienter med type 2-diabetes (gjennomsnittsalder: 58 år, 265 menn) og mikroalbuminuri (valsartan: 58 µg/min; amlodipin:

55,4 µg/min), normalt eller høyt blodtrykk og med opprettholdt nyrefunksjon (blodkreatinin <120 µmol/l). Ved 24 uker ble UAE redusert (p< 0,001) med 42 % (–24,2 µg/min; 95 % KI: –40,4 til –19,1) med valsartan og omtrent 3 % (–1,7 µg/min; 95 % KI: –5,6 til 14,9) med amlodipin på tross av omtrent like stor blodtrykksreduksjon i begge gruppene.

The valsartan Reduction of Proteinuria (DROP)-studien undersøkte nærmere effekten av valsartan på reduksjon av UAE hos 391 hypertensive pasienter (BP=150/88 mmHg) med type 2-diabetes, albuminuri (gjennomsnitt=102 µg/min; 20–700 µg/min) og opprettholdt nyrefunksjon (gjennomsnittlig serumkreatinin = 80 µmol/l). Pasientene ble randomisert til én av tre doser valsartan (160, 320 og 640 mg/dag) og behandlet i 30 uker. Formålet med studien var å bestemme optimal valsartandose for reduksjon av UAE hos hypertensive pasienter med type 2 diabetes. Ved 30 uker var den prosentvise endringen i UAE signifikant redusert med 36 % fra baseline med valsartan 160 mg (95 % KI: 22 til 47 %) og med 44 % med valsartan 320 mg (95 % KI: 31 til 54 %). Det ble konkludert med at 160–320 mg valsartan ga klinisk relevante reduksjoner i UAE hos hypertensive pasienter med type 2-diabetes.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET ("ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial") og VA NEPHRON-D ("The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes")).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper.
ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien ("Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints") var å undersøke fordelen ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Pediatrisk populasjon

Hypertensjon

Den antihypertensive effekten av valsartan er blitt evaluert i fire randomiserte dobbeltblinde kliniske studer på 561 pediatriske pasienter i alderen 6 til yngre enn 18 år og 165 pediatriske pasienter i alderen 1 til 6 år. Sykdommer i nyre- og urinveier og sykelig overvekt var de vanligste underliggende medisinske lidelsene som potensielt bidro til hypertensjon hos barna som var med i disse studiene.

Klinisk erfaring hos barn fra 6 år og oppover

I en klinisk studie på 261 hypertensive pediatriske pasienter i alderen 6 til 16 år, fikk pasienter som veide <35 kilo valsartantabletter på 10, 40 eller 80 mg daglig (lav, medium og høy dose), og pasienter som veide ≥35 kilo fikk valsartantabletter på 20, 80 og 160 mg daglig (lav, medium og høy dose). Etter to uker ga valsartan en doseavhengig reduksjon av både systolisk og diastolisk blodtrykk.

Generelt reduserte de tre dosenivåene av valsartan (lav, medium og høy) blodtrykket signifikant med henholdsvis 8, 10, 12 mmHg fra baseline. Pasienter ble randomisert på nytt til å fortsette med samme dose valsartan eller bytte til placebo. Hos pasienter som fortsatt fikk medium eller høy dose valsartan, var systolisk blodtrykk ved det laveste -4 og -7 mmHg lavere enn den hos pasienter som fikk placebobehandling. Hos pasienter som fikk den lave dosen valsartan var systolisk blodtrykk ved det laveste lik som hos pasienter som fikk placebobehandling. Generelt var doseavhengig antihypertensiv effekt konsistent i alle de demografiske subgruppene.

I den andre kliniske studien med 300 hypertensive pediatriske pasienter i alderen 6 til yngre enn 18 år, ble utvalgte pasienter randomisert til å få valsartan- eller enalapriltabletter i 12 uker. Barn som veide mellom ≥18 kilo og <35 kilo fikk valsartan 80 mg eller enalapril 10 mg; de mellom ≥35 kilo og <80 kilo fikk valsartan 160 mg eller enalapril 20 mg; de ≥80 kilo fikk valsartan 320 mg eller enalapril 40 mg. Reduksjon i systolisk blodtrykk var sammenlignbart hos pasienter som fikk valsartan (15 mmHg) og enalapril (14 mmHg) (non-inferiority p-verdi <0,0001). Det ble observert konsistente resultater for diastolisk blodtrykk med reduksjoner på henholdsvis 9,1 mmHg og 8,5 mmHg for valsartan og enalapril.

I en tredje, åpen klinisk studie som involverte 150 pediatriske pasienter med hypertensjon i alderen 6 til 17 år, fikk egnede pasienter (systolisk blodtrykk ≥ 95. persentil etter alder, kjønn og høyde) valsartan i 18 måneder for evaluering av sikkerhet og toleranse. Av de 150 pasientene som deltok i denne studien fikk 41 pasienter også samtidig behandling med et blodtrykkssenkende legemiddel. Pasienter ble dosert i henhold til deres vektkategori for start- og vedlikeholdsdose. Pasienter som veide > 18 til <35 kg, ≥ 35 til < 80 kg og ≥ 80 kg til < 160 kg, fikk 40 mg, 80 mg og 160 mg, og dosene ble titrert til henholdsvis 80 mg, 160 mg og 320 mg etter én uke. Halvparten av de inkluderte pasientene (50,0 %, n = 75) hadde kronisk nyresykdom, der 29,3 % (44) av pasientene hadde kronisk nyresykdom på stadium 2 (GFR 60-89 ml/min/1,73 m^2) eller stadium 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73 m^2). Gjennomsnittlige reduksjoner i systolisk blodtrykk var 14,9 mmHg hos alle pasientene (baseline 133,5 mmHg), 18,4 mmHg hos pasienter med kronisk nyresykdom (baseline 131,9 mmHg) og 11,5 mmHg hos pasienter uten kronisk nyresykdom (baseline 135,1 mmHg). Prosentandelen pasienter som oppnådde fullstendig blodtrykkskontroll (både systolisk og diastolisk blodtrykk < 95. persentil) var noe høyere i gruppen med kronisk nyresykdom (79,5 %) sammenlignet med gruppen uten kronisk nyresykdom (72,2 %).

Klinisk erfaring hos barn yngre enn 6 år
Tre kliniske studier ble utført hos 291 barn i alderen 1 til 5 år.Ingen barn under 1 år ble tatt med i disse studiene.

I den første studien med 90 pasienter kunne ikke en dose-respons påvises, men i den andre studien med 75 pasienter ble høyere valsartan-doser assosiert med høyere blodtrykksreduksjon.

Den tredje studien var en 6-uker lang randomisert, dobbeltblindet studie som undersøkte dose-responsen for valsartan hos 126 barn i alderen 1 til 5 år med hypertensjon, med eller uten KNS, og som ble randomisert til enten 0,25 mg/kg eller 4 mg/kg kroppsvekt. Ved endepunktet var reduksjon i gjennomsnittlig systolisk blodtrykk (MSBP)/gjennomsnittlig diastolisk blodtrykk (MDBP) på 8,5/6,8 mmHg ved valsartan 4,0 mg/kg, sammenlignet med 4,1/0,3 mmHg ved valsartan 0,25 mg/kg (p = 0,0157/p < 0,0001). KNS-undergruppen viste også tilsvarende reduksjoner i MSBP/MDBP ved bruk av valsartan 4,0 mg/kg, sammenlignet med 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg vs. 1,2/+1,3 mmHg).

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med valsartan i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen med hjertesvikt og hjertesvikt etter nylig hjerteinfarkt. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende padiatrisk bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Etter oral administrasjon av valsartan alene oppnås maksimale plasmakonsentrasjoner etter 2–4 timer med tabletter og 1–2 timer med oppløsning. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet er 23 % og 39 % med henholdsvis tabletter og oppløsning. Systemisk eksponering og maksimal plasmakonsentrasjon av valsartan er ca. 1,7 og 2,2 ganger høyere med mikstur, oppløsning sammenlignet med tablettene.

Inntak av mat reduserer eksponeringen (målt som AUC) for valsartan med omtrent 40 % og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) med omtrent 50 %, selv om valsartankonsentrasjonene i plasma fra omtrent 8 timer etter dosering er omtrent lik for gruppene som inntok mat og gruppene som fastet. Denne reduksjonen i AUC etterfølges imidlertid ikke av en klinisk signifikant reduksjon i den terapeutiske effekten. Valsartan kan derfor gis enten til eller utenom måltider.

Distribusjon
Steady-state distribusjonsvolum for valsartan etter intravenøs administrasjon er omtrent 17 liter, noe som indikerer at valsartan ikke distribueres i omfattende grad til vevet. Valsartan bindes i høy grad til serumproteiner (94–97 %), hovedsakelig serumalbumin.

Biotransformasjon
Valsartan omdannes ikke i stor grad, da kun omtrent 20 % av dosen gjenfinnes som metabolitter. En hydroksymetabolitt er identifisert i plasma ved lave konsentrasjoner (mindre enn 10 % av valsartans AUC). Denne metabolitten er farmakologisk inaktiv.

Eliminasjon
Valsartan viser multieksponensiell nedbrytingskinetikk ($t_{½\alpha}$ <1 t og $t_{½ß}$ omtrent 9 t). Valsartan elimineres hovedsakelig via galleveiene i feces (omtrent 83 % av dosen) og via nyrene i urinen (omtrent 13 % av dosen), hovedsakelig som uendret legemiddel. Etter intravenøs administrasjon er plasmaclearance av valsartan omtrent 2 l/t, og renal clearance er 0,62 l/t (omtrent 30 % av total clearance). Halveringstiden til valsartan er 6 timer.

Spesielle populasjoner

Eldre
Det er sett en noe høyere systemisk valsartaneksponering hos enkelte eldre individer enn hos unge individer. Dette har imidlertid ikke vist seg å ha noen klinisk signifikans.

Nedsatt nyrefunksjon
Som forventet for en substans hvor nyreclearance utgjør bare 30% av total plasmaclearance, ble det ikke sett noen korrelasjon mellom nyrefunksjon og systemisk valsartaneksponering. Dosejustering er derfor ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance > 10 ml/min). Det er per i dag ingen erfaring fra sikker bruk hos pasienter med kreatininclearance < 10 ml/min og pasienter som gjennomgår dialyse. Valsartan bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt.4.2 og 4.4). Valsartan er i høy grad bundet til plasmaproteiner og fjernes trolig ikke ved dialyse.

Nedsatt leverfunksjon
Omtrent 70 % av dosen som absorberes elimineres i gallen, hovedsakelig i uendret form. Valsartan gjennomgår ingen merkbar biotransformasjon. En fordoblet eksponering (AUC) ble observert hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske frivillige. Det ble imidlertid ikke sett noen forbindelse mellom valsartankonsentrasjoner i plasma kontra grad av leverdysfunksjon. Valsartan er ikke studert hos pasienter med alvorlig leverdysfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

I en studie på 26 pediatriske hypertensive pasienter (i alderen 1 til 16 år) som ble gitt en enkeltdose valsartansuspensjon (gjennomsnitt: 0,9 til 2 mg/kg, med en maksimal dose på 80 mg) var clearance (liter/time/kg) av valsartan sammenlignbar over aldersfordelingen 1 til 16 år og lik den for voksne pasienter som fikk samme formulering (se informasjon om absorpsjon under pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon
Bruk hos pediatriske pasienter med kreatininclearance <30 ml/min og pediatriske pasienter som gjennomgår dialyse er ikke blitt undersøkt, og valsartan er derfor ikke anbefalt hos disse pasientene. Det er ikke nødvendig med dosejustering for pediatriske pasienter med kreatininclearance >30 ml/min. Nyrefunksjon og serumkalium bør overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet.
Hos rotter førte toksiske doser til mordyret (600 mg/kg/dag) under de siste dagene av drektigheten og under laktasjonen til redusert overlevelse, lavere vektøkning og forsinket utvikling (utfolding av ytre øre og åpning av ørekanalen) hos avkommet (se pkt. 4.6). Disse dosene hos rotter (600 mg/kg/dag) er omtrent 18 ganger maksimal anbefalt human dose på mg/m^2-grunnlag (beregningene går ut fra en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).
I prekliniske sikkerhetsstudier med rotter forårsaket høye valsartandoser (200 til 600 mg/kg kroppsvekt) en reduksjon i røde blodcelleparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokritt) og evidens for endringer i nyrehemodynamikk (svakt forhøyet plasmaurea og nyretubulihyperplasi og basofili hos hanner). Disse dosene hos rotter (200 og 600 mg/kg dag) er omtrent 6 og 18 ganger maksimal anbefalt human dose på mg/m^2-grunnlag (beregningene går ut fra en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).
Tilsvarende doser hos silkeaper ga tilsvarende, men mer alvorlige, endringer, spesielt i nyrene hvor endringene medførte nefropati med forhøyet urea og kreatinin.
Hypertrofi i juxtaglomerulære nyreceller ble også sett hos begge arter. Alle forandringene antas å skyldes valsartans farmakologiske effekt som gir langvarig hypotensjon, spesielt hos silkeaper. Hypertrofi i juxtaglomerulære nyreceller synes ikke å ha noen relevans ved terapeutiske valsartandoser hos mennesker**.**

Pediatrisk populasjon
Daglig oral dosering av neonatale/juvenile rotter (fra en postnatal dag 7 til postnatal dag 70) med valsartan ved doser så lave som 1 mg/kg/dag (ca. 10-35 % av maksimum anbefalt pediatrisk dose på 4 mg/kg/dag basert på systemisk eksponering) førte til vedvarende, irreversibel nyreskade. Effektene nevnt over representerer en forventet overdrevet farmakologisk effekt på angiotensin-konverterende enzymhemmere og angiotensin-II type I-blokkere. Slike effekter er observert dersom rotter blir behandlet under livets første 13 dager. Denne perioden samsvarer med 36 uker av svangerskapsperioden hos mennesker, som innimellom kan forlenges opptil 44 uker etter befruktning hos mennesker. Rottene i den juvenile valsartanstudien ble dosert opp til dag 70, og effekt på renal modning (postnatal 4-6 uker) kan ikke utelukkes. Funksjonell renal modning er en pågående prosess i det første leveåret hos mennesker. Følgelig kan ikke klinisk relevans hos barn <1 år utelukkes, siden prekliniske data ikke indikerer sikkerhet for barn eldre enn 1 år.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:
Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrystallinsk
Povidon
Krysskarmellosenatrium

Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:
Hypromellose
Titandioksid (E171)
Makrogol 4000
Gult jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister PVC/PE/PVDC//Alu pakninger
7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 og 98 filmdrasjerte tabletter i eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA Sverige AB
Göta Ark 175
118 72 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10-7550

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

17.11.2010 / 31.1.2013

10. OPPDATERINGSDATO

21.05.2021