

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEESEN NIMI

Valsartan Krka 320 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 320 mg valsartaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

- laktoosi: 114 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

320 mg kalvopäällysteisen tabletin kuvaus: vaalean ruskea, kapselinmuotoinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio

Essentiaalisen hypertension hoito aikuisilla ja hypertension hoito 6- alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hypertensio

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

Valsartan Krka -tabletteja voidaan käyttää myös yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Jonkin diureetin, esimerkiksi hydroklorotiatsidin, lisääminen hoitoon alentaa näiden potilaiden verenpainetta entisestään.

Lisätietoa erityisryhmistä

Jäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa jäkkäille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

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

kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Valsartaanihoito on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2). Potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, johon ei liity kolestaasia, valsartaanin enimmäisannos on 80 mg.

Pediatriset potilaat

Hypertensio pediatrisilla potilailla

6- alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret

Aloitusannos on 40 mg kerran vuorokaudessa alle 35 kg painaville lapsille ja 80 mg kerran vuorokaudessa 35 kg tai enemmän painaville lapsille. Annos tulee säättää verenpainevasteen ja siedettävyyden mukaan. Kliinisissä tutkimuksissa käytetty enimmäisannokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

Mainittuja suurempia annoksia ei ole tutkittu eikä niitä siksi suositella.

Paino	Klienisissä tutkimuksissa tutkitut suurimmat annokset
≥18 kg - <35 kg	80 mg
≥35 kg - <80 kg	160 mg
≥80 kg - ≤160 kg	320 mg

Alle 6-vuotiaat lapset

Käytettävissä olevat tiedot on esitetty kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2. Valsartan Krka -valmisten turvallisuutta ja tehoa alle 1 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

6- alle 18-vuotiaat pediatriset potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Valmisten käyttöä ei ole tutkittu pediatrisilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Valsartaania ei siksi suositella käytettäväksi näille potilaille. Annosta ei tarvitse muuttaa jos pediatrisen potilaan kreatiniinipuhdistuma on > 30 ml/min. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta tulisi seurata tarkoin (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

6- alle 18-vuotiaat pediatriset potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Valsartan Krka -hoito on, samoin kuin aikuispotilailla, vasta-aiheista pediatrisille potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2). Kliininen kokemus valsartaanihoidosta pediatrisilla potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, on vähäinen. Tämän potilasryhmän valsartaaniannos saa olla enintään 80 mg.

Sydämen vajaatoiminta ja äskettäinen sydäninfarkti pediatrisilla potilailla

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

160 mg:aa pienemmät annokset eivät ole mahdollisia käytettäessä Valsartan Krka 320 mg kalvopäällysteisiä tabletteja.

Antotapa

Valsartan Krka voidaan ottaa aterian kanssa tai ilman ruokaa, ja se tulee ottaa veden kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi.
- Raskauden toinen tai kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Valsartan Krka -valmisten käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on

vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulosten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käytöön liittyvät varotoimet

Hyperkalemia

Kaliumlisien, kaliumia säästäävien diureettien, kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden tai muiden mahdollisesti seerumin kaliumpitoisuksia suurentavien aineiden (esim. hepariinin) samanaikaista käyttöä ei suositella. 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. Nämä 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

Valsartaanin 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

Potilaalla, joilla on vaikea natrium- ja/tai nestevajaus (esim. suuria diureettiaannoksia käyttävät potilaat), voi esiintyä valsartaanihoidon aloittamisen jälkeen oireista hypotensiota harvinaisissa tapauksissa. Natrium- ja/tai nestevajaus on korjattava ennen valsartaanihoidon aloittamista esimerkiksi pienentämällä diureettiaannosta.

Munuaisvaltimostenosoosi

Valsartaanin käytön turvallisutta ei ole vahvistettu potilailla, joilla on molemminpäinen munuaisvaltimostenosoosi tai ainoin munuaisen munuaisvaltimostenosoosi. Kun valsartaania annettiin lyhytaikaisesti 12 potilaalle, joilla oli toisen munuaisen munuaisvaltimostenosoista johtuvaa renovaskulaarista hypertensiota, munuaisten hemodynamiikassa, seerumin kreatiniiniarvoissa tai veren ureatyppiarvoissa ei todettu mitään merkitseviä muutoksia. Muut reniiniangiotensiinijärjestelmään vaikuttavat aineet saattavat kuitenkin suurentaa veren urea-arvoja ja seerumin kreatiniinipitoisuksia potilailla, joilla on toisen munuaisen munuaisvaltimostenosoosi. Nämä ollen munuaisten toiminnan seurantaa suositellaan valsartaanihoidon aikana.

Munuaissiirto

Toistaiseksi ei ole kokemusta valsartaanihoidon turvallisudesta potilaille, joille on äskettäin tehty munuaissiirto.

Primaarinen hyperaldosteronismi

Potilaita, joilla on primaarinen hyperaldosteronismi, ei pidä hoitaa valsartaanilla, sillä heidän reniini-angiotensiinijärjestelmänsä ei ole aktiivinen.

Suoliston angioedeema

Suoliston angioedeemasta on saatu ilmoituksia potilaista, joita on hoidettu angiotensiini II -reseptorin antagonistilla, mukaan lukien valsartaanilla (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Oireet hävisivät angiotensiini II -reseptorin antagonistien käytön lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla diagnosoidaan suoliston angioedeema, valsartaanin käyttö on lopetettava ja aloitettava asianmukainen seuranta, kunnes oireet ovat täysin hävinneet.

Aorttaläpän tai hiippaläpän stenoosi, hypertrofinen obstruktiiivinen kardiomyopatia

Kuten muitakin vasodilataattoreja käytäessä, erityinen varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on aortta- tai hiippaläpän stenoosi tai hypertrofinen obstruktiiivinen kardiomyopatia.

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorisalpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Aikaisempi angioedeema

Valsartaanilla hoidetuilla potilailla on raportoitu angioedeemaa, aiheuttaen kurkunpään ja äänielimen turvotusta, johon on liittynyt ilmateiden ahtautumista ja/tai kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turvotusta; joillakin näistä potilaista oli ollut angioedeema aikaisemmin muiden lääkkeiden, mukaan lukien ACE:n estäjät, käytön yhteydessä. Valsartan Krka -hoito tulee välittömästi lopettaa potilailla, joille kehittyv angioedeema eikä Valsartan Krka -hoitoa tule aloittaa uudestaan (ks. kohta 4.8).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesta

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisesta ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

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 oliguria ja/tai etenevää atsotemia ja harvinaisissa tapauksissa akuutta munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolemantapauksia. Valsartaani on angiotensiini II -reseptorin salpaaja, joten mahdollisuutta, että valsartaanin käyttö johtaa munuaistoiminnan heikkenemiseen ei voida poissulkea.

Pediatriset potilaat

Munuaisten vajaatoiminta

Valmisteen käyttöä ei ole tutkittu pediatrisilla potilailla, joiden kreatiiniipuhdistuma on < 30 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Valsartaania ei siksi suositella käytettäväksi näille potilaille. Annosta ei tarvitse muuttua, jos pediatrisen potilaan kreatiiniipuhdistuma on > 30 ml/min (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta tulisi seurata tarkoin valsartaanhoidon aikana ennenkin, jos valsartaania annetaan muiden mahdollisesti munuaistoimintaa heikentävien tilojen (kuume, dehydraatio) yhteydessä.

Maksan vajaatoiminta

Valsartan Krka -hoito on, samoin kuin aikuispotilailla, vasta-aiheista pediatrisille potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi (ks. kohdat 4.3 ja 5.2). Kliininen kokemus valsartaanhoidosta pediatrisilla potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, on vähäinen. Tämän potilasryhmän valsartaaniannos saa olla enintään 80 mg päivässä.

Valsartan Krka sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tästä lääkevalmistetta.

Valsartan Krka sisältää natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Reniini-angiotensiinijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesta käytettäessä angiotensiinireseptorin salpaaja, ACE:n estäjä tai aliskireenia

Kliinissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys verrattuna yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Valmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

Litium

Litiumin ja ACE:n estäjien tai ATR:n salpaajien (mukaan lukien valsartaanin) samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja lithiumtoksisuuden lisääntymistä. Jos yhdistelmän käyttö osoittautuu välittämättömäksi, on suositeltavaa seurata seerumin litiumpitoisuksia huolellisesti. Lithiumtoksisuuden riski saattaa oletettavasti kasvaa, jos käytössä on myös diureetti.

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut mahdollisesti kaliumpitoisuksia suurentavat aineet

Jos jonkin kaliumpitoisuksiin vaikuttavan lääkevalmisten käyttö yhdessä valsartaanin kanssa katsotaan tarpeelliseksi, plasman kaliumpitoisuksien seuranta on aiheellista.

Valmisteet, joiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta

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

Kun angiotensiini II -reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden kanssa, niiden verenpainetta alentava teho voi heikentyä. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa myös suurentaa munuaisten toiminnan heikkenemisen vaaraa ja suurentaa seerumin kaliumarvoja. Näin ollen potilaan munuaisten toimintaa on suositeltavaa seurata hoidon alkuvaiheessa ja huolehtia potilaan riittävästä nesteytyksestä.

Kuljettajaproteiinit

In vitro -data viittaa valsartaanin toimivan maksan sisäänkuljettajaproteiini OATP1B1/OATP1B3:n ja maksan effluksikuljettajaproteiini MRP2:n substraattina. Havainnon kliininen merkitys on tuntematon. Sisäänottokuljettajaproteiinin estäjien (esim. rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettajaproteiinin estäjien (esim. ritonaviiri) samanaikainen käyttö voi suurentaa valsartaanin systeemistä altistusta. Näiden lääkeaineiden yhtäaikaisen käytön aloittamisen tai lopettamisen yhteydessä tulee noudattaa riittävää huolellisuutta.

Muut

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

Pediatriset potilaat

Lasten ja nuorten hypertensiossa johon yleisesti liittyy munuaisten poikkeavuutta, suositellaan noudattamaan varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti valsartaania ja muita reniiniangiotensiini-aldosteronijärjestelmää estäviä lääkeaineita, jotka saattavat suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta tulisi seurata tarkoin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien vaaraa. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pienä vaaran suurenemista ei voida poissulkea. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama vaara kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaaja käyttää nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutuminen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). Ks. myös kohta 5.3.

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, sikiölle suositellaan tehtävän munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulee seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Koska ei ole olemassa tietoa valsartaanin käytöstä imetyksen aikana, valsartaanin käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

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 painavalle potilaalle suun kautta annettavaan annokseen 320 mg/vrk).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haimavaikutukset

Aikuisilla hypertensiopilailulla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haimavaikutusten kokonaisesiintymistiehys oli samaa luokkaa kuin lumehoitoa käytettäessä ja vastasi valsartaanin farmakologiaa. Haimavaikutusten esiintymistiehys ei näytänyt olleen yhteydessä annokseen eikä hoidon kestoon, eikä myöskään ikään, sukupuoleen tai etniseen taustaan.

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

Haimavaikutukset on esitetty yleisyyssluokittain haimavaikutuksen esiintymistieheyden mukaan alenevassa järjestyksessä seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyytsluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen tai laboratoriotutkimusten yhteydessä havaittujen haittavaikutusten esiintymistihetyttä ei pystytä arvioimaan, joten niiden esiintymistihedyksi on ilmoitettu ”tuntematon”.

Hypertensio

Veri ja imukudos	
Tuntematon	Hemoglobiiniarvojen aleneminen, hematokriittiарvojen aleneminen, neutropenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon	Yliherkkyys, myös seerumitauti
Aineenvaihdunta ja rivotsemus	
Tuntematon	Seerumin kaliumarvojen suureneminen, hyponatremia
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen	Kiertohuimaus
Verisuonisto	
Tuntematon	Vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	
Melko harvinainen	Vatsakipu
Hyvin harvinainen	Suoliston angioedeema
Maksa ja sappi	
Tuntematon	Maksaentsyymiарvojen suureneminen, myös seerumin bilirubiiniarvojen suureneminen
Iho ja ihonalainen kudos	
Tuntematon	Angioedeema, rakkulaihottuma, ihottuma, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon	Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	
Tuntematon	Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisten toiminnan häiriöt, seerumin kreatiniiniarvojen suureneminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen	Väsymys

Pediatriset potilaat

Hypertensio

Valsartaanin verenpainetta alentavaa tehoa on arvioitu kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa (kummankin jälkeen toteutettiin jatkovahe tai – tutkimus) ja yhdessä avoimessa tutkimuksessa. Näihin tutkimuksiin osallistui 711 pediatrista potilasta, jotka olivat iältään 6- vuotiaista alle 18 -vuotiaisiin, ja joilla joko oli tai ei ollut kroonista munuaissairautta ja joista 560 potilasta sai valsartaania. Yksittäisiä gastrointestinalisia häiriöitä (kuten vatsakipu, pahoinvoimi, oksentelu) ja huimausta lukuun ottamatta, haittavaikutusten luonteessa, esiintyyvyydessä ja vaikeusasteessa ei todettu merkittäviä eroja 6-vuotiaista alle 18 -vuotiaiden pediatristen potilaiden haittavaikutusprofiilin ja aikuisilla aiemmin raportoitujen haittavaikutusten välillä.

Iältään 6-16 -vuotiailla pediatrisilla potilailla tehdysä neurokognitiivisissa ja kehitykseen liittyvissä arvioinneissa ei havaittu enintään vuoden kestäneen valsartaanihoidon jälkeen yleisesti klinisesti merkityksellisiä haitallisia vaikutuksia.

560 pediatrisesta hypertensiivisestä potilaasta (6-17 -vuotiaat) tehtiin yhdistetty analyysi. Potilaat saivat valsartaania monoterapiana [$n = 483$] tai yhdistelmähoitona johon sisältyi valsartaani [$n = 77$]. 560:stä potilaasta 85 (15,2 %) sairasti kroonista munuaisten vajaatoimintaa (lähtötason glomerulosten suodatusnopeus < 90 ml/min/1,73 m²). Yhteensä 45 (8,0 %) potilasta keskeytti tutkimukseen osallistumisen haittavaikutuksen vuoksi. Yhteensä 111 (19,8 %) potilaalla esiintyi haittavaikutuksia, joista yleisimpä olivat päänsärky (5,4 %), huimaus (2,3 %) ja hyperkalemia (2,3 %). Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla yleisimmät haittavaikutukset olivat hyperkalemia (12,9 %), päänsärky (7,1 %), veren kreatiniiniarvojen nousu (5,9 %) ja hypotensio (4,7 %). Potilailla, jotka eivät sairastaneet kroonista munuaisten vajaatoimintaa, yleisimpä haittavaikutuksia olivat päänsärky (5,1 %) ja huimaus (2,7 %). Haittavaikutuksia havaittiin useammin potilailla, jotka saivat valsartaania yhdistetynä toiseen verenpainelääkkeeseen kuin pelkkää valsartaania saaneilla potilailla.

Valsartaanin antihypertensiivistä tehoa 1 – alle 6-vuotiailla lapsilla on arvioitu kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa klinisessä tutkimuksessa, joita kutakin seurasi jatkotutkimus. Ensimmäisessä 90:llä 1 – alle 6-vuotiaalla lapsella tehdysä tutkimuksessa havaittiin kaksi kuolemantapausta ja yksittäisänä tapauksina huomattavaa maksan transaminaasiarvojen kohoamista. Nämä tapaukset esiintyivät potilailla, joilla oli muita merkittäviä samanaikaisia sairauksia. Sy-yhteyttä valsartaanihitoon ei ole varmistettu. Kahdessa myöhemmässä, 202:lla 1 – alle 6-vuotiaalla lapsella tehdysä satunnaistetussa tutkimuksessa valsartaanihoidon yhteydessä ei esiintynyt merkittävää maksan transaminaasiarvojen kohoamista eikä kuolemia.

Kahdesta myöhemmästä tutkimuksesta tehdysä yhdistetyssä analyysissä, joihin osallistui 202 pediatrista hypertensiopotilaasta (iältään 1 – alle 6 vuotta), kaikki potilaat saivat valsartaania monoterapiana kaksoissokkoutetujen tutkimusjaksojen aikana (pois lukien lääkehoidon lopetusjakso lumelääkkeellä). Näistä potilaista 186 jatkoi joko jatkotutkimuksessa tai avoimessa vaiheessa. 202 potilaasta 33:lla (16,3 %) oli krooninen munuaissairaus (tutkimuksen alkaessa eGFR < 90 ml/min). Kaksoissokkoutetun tutkimusjakson aikana 2 potilaata (1 %) keskeytti haittatapahtuman vuoksi ja avoimen vaiheen tai jatkotutkimuksen aikana 4 potilaata (2,1 %) keskeytti haittatapahtuman takia. Kaksoissokkoutetun tutkimusjakson aikana 13 potilaata (7,0 %) sai vähintään yhden haittavaikutuksen. Yleisimmät haittavaikutukset olivat oksentelu $n = 3$ (1,6 %), ja ripuli $n = 2$ (1,1 %). Kroonista munuaissairautta sairastavien ryhmässä esiintyi yksi haittavaikutus (ripuli). Avoimessa vaiheessa 5,4 %:lla potilaista (10/186) esiintyi vähintään yksi haittavaikutus. Yleisin haittavaikutus oli vähentynyt ruokahalu, jota raportoitiin kahdella potilaalla (1,1 %). Hyperkalemiaa raportoitiin yhdellä potilaalla kaksoissokkoutetun tutkimusjakson aikana ja yhdellä potilaalla avoimessa vaiheessa. Hypotensiota tai huimauta ei esiintynyt kaksoissokkoutetun tutkimusjakson aikana, eikä avoimessa vaiheessa.

Hyperkalemiaa havaittiin useammin 1 – alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla oli taustalla krooninen munuaissairaus. Hyperkalemian riski voi olla suurempi 1–5-vuotiailla lapsilla verrattuna 6 – alle 18-vuotiaisiin lapsiin.

Kontrolloiduissa klinisissä tutkimuksissa sydäninfarktin sairastaneilla aikuispotilailla ja/tai sydämen vajaatoimintapotilailla todetti turvallisusprofiili eroaa hypertensiopotilailla todetusta yleisestä turvallisusprofiilista. 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 (tutkitti vain aikuispotilailla)

Veri ja imukudos	Tuntematton	Trombosytopenia

Immuunijärjestelmä	
Tuntematon	Yliherkkyys, myös seerumitauti
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	
Melko harvinainen	Hyperkalemia
Tuntematon	Seerumin kaliumarvojen suureneminen, hyponatremia
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
Hyvin harvinainen	Suoliston angioedeema
Maksa ja sappi	
Tuntematon	Maksaentsyyymiарvojen suureneminen
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinainen	Angioedeema
Tuntematon	Rakkulaihottuma, ihottuma, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon	Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisten toiminnan häiriöt
Melko harvinainen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, seerumin kreatiniiniарvojen suureneminen
Tuntematon	Veren ureatypiarvojen suureneminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen	Astenia, väsymys

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Tervydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Valsartaanin 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 Farmakodynamika

Farmakoterapeutinen ryhmä: angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ATC-koodi: C09CA03.

Valsartaani on suun kautta otettuna aktiivinen, voimakas ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin salpaaja. Se vaikuttaa selektiivisesti reseptorien AT₁-alatyyppiin, joka aikaansaangiotensiini II:n tunnetun vaikutuksen. AT₁-reseptorien salpautuminen suurentaa angiotensiini II:n pitoisuksia plasmassa, mikä saattaa stimuloida salpautumattomia AT₂-reseptoreja. Tämä toimii nähtävästi AT₁-reseptorin vaikutuksen vastavaikuttajana. Valsartaanilla ei ole osittaisista agonistista vaikutusta AT₁-reseptoriin, ja sen affinitettti AT₁-reseptoriin on huomattavasti (noin 20 000 kertaa) suurempi kuin sen affinitettti AT₂-reseptoriin. Valsartaanin ei tiedetä sitoutuvan muihin sydän- ja verisuonioiminnan säätelyn kannalta tärkeiksi tiedettyihin hormonireseptoreihin eikä ionikanaviin eikä myöskään salpaavan niitä.

Valsartaani ei estää ACE:tä (kininaasi II), joka muuntaa angiotensiini I:tä angiotensiini II:ksi ja hajottaa bradykiniiniä. Angiotensiini II -reseptorin salpaajat eivät vaikuta ACE:hen eivätkä voimista bradykiniinin eivätkä substanssi P:n vaikutuksia, jotka niiden käytöön ei todennäköisesti liity yskää. Kliinissä 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 % ($p < 0,05$).

Hypertensio

Valsartaanin antaminen hypertensiopotilaille pienentää verenpainetta, mutta ei vaikuta syketiheyteen. Useimilla 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.

Valsartaanihoidon nopeaan lopettamiseen ei ole liittynyt rebound-hypertensiota eikä muita kliinisiä haittataapatumia.

Valsartaanin on osoitettu vähentävän albumiinin erittymistä virtsaan hypertensiivillä typpin 2 diabeetikoilla, joilla on mikroalbuminuriaa. MARVAL-tutkimuksessa (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) arvioitiin virtsaan erittyvän albumiinimääärän vähentämistä valsartaanihoidon aikana (80–160 mg x 1) verrattuna amlodipiinihoitoon (5–10 mg x 1) 332:lla typpin 2 diabeetikolla (ikäkesiarvo 58 v, 265 miehiä), joilla oli mikroalbuminuriaa (valsartaaniryhmä: 58 mikrog/min, amlodipiiniryhmä: 55,4 mikrog/min), verenpaine oli normaali tai korkea ja munuaistoiminta oli säilynyt (veren kreatiini < 120 mikromol/l). 24 viikon kohdalla virtsaan erittyvä albumiinimäärä 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.

Valsartaanin DROP-tutkimus (Reduction of Proteinuria) selvitti valsartaanin virtsaan erittyvää

alumiinimäärästä vähentävästä tehoa 391 hypertensiopilaalla (verenpaine = 150/88 mmHg), joilla oli tyypin 2 diabetes ja albuminuriaa (keskiarvo 102 mikrog/min, 20–700 mikrog/min) ja joiden munuaistointimahti 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 valsartaaniannost alentaisi optimaalisesti virtsaan erityyvästä alumiinimäärästä hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla. 30 viikon kohdalla virtsaan erityvän alumiinin määrä oli vähentynyt lähtötilanteeseen nähdien 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 erityyvästä alumiinimäärästä kliinisesti merkitsevässä määrin hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaaliin ja/tai kardiovaskulaariisiin loppupäähumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTIITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päättiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumeläkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumeläkeryhmässä.

Pediatriset potilaat

Hypertensio

Valsartaanin antihypertensiivistä tehoa arvioitiin neljässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa 561:llä iältään 6- alle 18-vuotiaalla pediatrisella potilaalla ja 165:llä iältään 1-6 -vuotiaalla pediatrisella potilaalla. Munuais- ja virtsatiesairaudet sekä ylipaino olivat näissä tutkimuksissa mukana olleiden lasten yleisimmät hypertensiolle altistavat kliiniset tekijät.

Kliininen kokemus 6-vuotiaista ja vanhemmista lapsista

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 261 hypertensiivistä iältään 6-16 -vuotiasta pediatrista potilasta, < 35 kg:n painoiset potilaat saivat 10, 40 tai 80 mg:n valsartaanitabletteja päivittäin (pieni, keskisuuri ja suuri annos) ja ≥ 35 kg:n painoiset potilaat saivat 20, 80 tai 160 mg:n valsartaanitabletteja päivittäin (pieni, keskisuuri ja suuri annos). Kahden viikon mittaisen jakson päättyessä valsartaani oli alentanut sekä systolista 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 pitosuuden 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 sama kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Valsartaanin annosriippuvainen antihypertensiivinen vaikutus oli yleisesti ottaen yhdenmukainen kaikissa demografisissa alaryhmissä.

Toiseen kliiniseen tutkimukseen osallistui 300 hypertensiivistä, iältään 6- alle 18-vuotiasta pediatrista potilasta. Soveltuvat potilaat satunnaistettiin saamaan joko valsartaani- tai enalapriilitabletteja 12 viikon ajan. ≥ 18 ja < 35 kg:n painoiset lapset saivat 80 mg valsartaania tai 10 mg enalapriilia, ≥ 35 ja < 80 kg:n painoiset saivat 160 mg valsartaania tai 20 mg enalapriilia ja ≥ 80 kg:n painoiset saivat 320 mg valsartaania tai 40 mg enalapriilia. Systolisen verenpaineen aleneminen oli samansuuruisista valsartaanista (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).

Kolmanteen, avoimeen kliiniseen tutkimukseen osallistui 150 iältään 6-17 -vuotiasta hypertensiivistä pediatrista potilasta. Soveltuvat potilaat (systolinen verenpaine ≥ 95 persentiili ikään, sukupuoleen ja pituuteen nähden) saivat valsartaania 18 kuukauden ajan lääkkeen turvallisuuuden ja siedettävyyden arvioimiseksi. 150:stä osallistuneesta potilaasta 41 potilasta sai lisäksi samanaikaisesti verenpainetta alentavaa lääkitystä. Potilaiden aloitus- ja ylläpitoannokset määritettiin heidän painonsa mukaan. Potilaat, jotka painovat > 18 kg ja < 35 kg, ≥ 35 kg ja < 80 kg, ≥ 80 kg ja < 160 kg saivat vastaavasti 40 mg, 80 mg ja 160 mg ja viikon kuluttua annokset titrattiin vastaavasti 80 mg:aan, 160 mg:aan ja 320 mg:aan. Tutkimukseen osallistuneista puolet (50,0 %, n = 75) sairasti kroonista munuaisten vajaatoimintaa. Heistä 29,3 % (44) sairasti joko lievää kroonista munuaisten vajaatoimintaa (glomerulosten suodatusnopeus 60-89 ml/min/1,73 m²) tai keskivaikeaa kroonista munuaisten vajaatoimintaa (glomerulosten suodatusnopeus 30-59 ml/min/1,73 m²). Keskimääräinen systolisen verenpaineen lasku oli 14,9 mmHg kaikilla potilailla (lähtötaso 133,5 mmHg), 18,4 mmHg potilailla, joilla oli krooninen munuaissairaus (lähtötilanne 131,9 mmHg) ja 11,5 mmHg potilailla, joilla ei ollut kroonista munuaissairautta (lähtötilanne 135,1 mmHg). Verenpainekontrollin saavuttaneista potilaista (sekä systolinen että diastolinen verenpaine < 95 persentiili) kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita oli prosentuaalisesti hieman enemmän (79,5 %) verrattuna potilaisiin, jotka eivät sairastaneet kroonista munuaisten vajaatoimintaa (72,2 %).

Kliininen kokemus alle 6-vuotiaista lapsista

Iältään 1-5 -vuotiailla potilailla on tehty kolme klinistä tutkimusta, joihin osallistui 291 potilasta. Tutkimuksiin ei osallistunut alle 1-vuotiaita lapsia.

Ensimmäisessä tutkimuksessa, johon osallistui 90 potilasta, annosvastetta ei voitu osoittaa mutta toisessa tutkimuksessa, johon osallistui 75 potilasta, suurempiin valsartaanien annoksiin liittyi huomattavampi verenpaineen aleneminen.

Kolmas tutkimus oli 6 viikon mittainen satunnaistettu, kaksoissoikkoutettu tutkimus, jossa arvioitiin valsartaanin annosvastetta 126:lla 1-5-vuotiaalla lapsella, joilla oli hypertensio ja joilla joko oli tai ei ollut kroonista munuaissairautta. Potilaat satunnaistettiin saamaan 0,25 mg/kg tai 4 mg/kg valsartaania. Tutkimuksen päätyyessä keskimääräinen systolinen verenpaine (MSBP) / keskimääräinen diastolinen verenpaine (MDBP) oli alentunut 4,0 mg/kg valsartaania saaneilla 8,5/6,8 mmHg ja 0,25 mg/kg valsartaania saaneilla 4,1/0,3 mmHg ($p = 0,0157$ / $p < 0,0001$). Vastaavasti kroonista munuaissairautta sairastavien alaryhmässä MSBP/MDBP oli alentunut enemmän 4,0 mg/kg valsartaania saaneilla potilailla (9,2/6,5 mmHg) kuin 0,25 mg/kg valsartaania saaneilla (1,2/+1,3 mmHg).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset valsartaanin kaikkien sydämen vajaatoimintaa ja äskettäisen sydäninfarktin seurausena sydämen vajaatoimintaa sairastavien pediatristen potilasalaryhmien hoidossa. Ks. kohta 4.2 tietoa pediatrisesta käytöstä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun pelkkää valsartaania otetaan suun kautta, valsartaanin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan

2–4 tunnissa tablettivalmisteilla ja 1-2 tunnissa liuosmuotoisella valmisteella. Absoluuttinen biologinen hyötyosuuus on keskimäärin 23 % tablettivalmisteilla ja 39 % liuosmuotoisella valmisteella. Liuosmuotoista valmistetta käytettäessä systeeminen altistus valsartaanille on noin 1,7 kertaa suurempi ja valsartaanin huippupitoisuus plasmassa noin 2,2 kertaa suurempi kuin tabletteja käytettäessä.

Ruoka vähentää (AUC-arvona mitattua) valsartaanialtistusta noin 40 % ja plasman huippupitoisuksia (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 klinisesti 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 suressa 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 pitoisuksia hydroksimetaboliittia (alle 10 % valsartaanin AUC-arvosta). Kyseinen metaboliitti ei ole farmakologisesti aktiivinen.

Eliminaatio

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

Eritisyryhmät

Jäkkäät potilaat

Systeemisen valsartaanialtistuksen on todettu olevan joillain jäkkäillä potilailla hieman suurempi kuin nuoremmilla. Tällä ei kuitenkaan ole osoitettu olevan klinistä merkitystä.

Munuaisten vajaatoiminta

Vain 30 % valsartaanin kokonaispuhdistumasta plasmasta tapahtuu munuaisten kautta. Kuten voidaan siis olettaakin, systeeminen valsartaanialtistus ei korreloi munuaistoiminnan kanssa. Näin ollen annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilaille (kreatiiniinipuhdistuma > 10 ml/min). Toistaiseksi ei ole kokemusta valsartaanin käytön turvallisuudesta potilaille, joiden kreatiiniinipuhdistuma on < 10 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Näin ollen valsartaanin käytössä näille potilaille on noudatettava varovaisuutta (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 oleellisesti muuttumattomana. Valsartaani ei biotransformoidu olennaisessa määrin. Altistuksen (AUC) todettiin kaksinkertaistuvan potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, verrattuna terveisiin henkilöihin. Plasman valsartaanipitoisuksien ei kuitenkaan havaittu korreloivan maksan vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Valsartaania ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Tutkimuksessa, jossa 26 pediatriselle hypertensiopotilaalle (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 lääkemuota saaneilla aikuisilla (ks. Imetyminen kohdasta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Valmisteen käyttöä ei ole tutkittu pediatrisilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Valsartaania ei siksi suositella käytettäväksi näille potilaille. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos pediatrisen 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, genotoksisuutta ja karsinogeneenisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viitata erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotalla emolle toksiset annokset (600 mg/kg/vrk) tiineyden viimeisten päivien ja imetyksen aikana johtivat poikasten eloonjäämisprosentin pienemiseen, poikasten painon nousun vähenemiseen ja niiden kehityksen (ulkokorvien ja korvakäytävän aukeaminen) viivistymiseen (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 punasoluарvojen (punasolut, hemoglobiini, hematokriitti) pienemiseen ja munuaisten hemodynamiikassa havaittaviin muutoksiin (hieman suurentunut plasman ureapitoisuus, urosten munuaistubulusten hyperplasia 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 munuaississa, joissa muutokset johtivat nefropatiaan ja aiheuttivat urea- ja kreatiniiniarvojen suurenemista.

Molemmilla lajeilla todettiin myös munuaisten jukstaglomerulaisten solujen hypertrofiaa. Kaikkien muutosten katsottiin johtuvan valsartaanin farmakologista vaikutuksista, sillä lääke aiheuttaa etenkin marmoseteilla pitkittynytä hypotensiota. Ihmisen terapeutisia valsartaaniannoksia käytettäessä munuaisten jukstaglomerulaisten solujen hypertrofialla ei nähtävästi ole lainkaan merkitystä.

Pediatriset potilaat

Vastasyntyneille/nuorille rotille (7. syntymän jälkeisestä päivästä 70. syntymän jälkeiseen päivään) päivittäin suun kautta annetut niinkin pienet valsartaaniannokset kuin 1 mg/kg/vrk (systeemisen altistuksen perusteella noin 10–35 % pediatrisille potilaille suositellusta enimmäisannoksesta 4 mg/kg/vrk) aiheuttivat pysyvän, korjaantumattoman munuaisvaurion. Edellä mainitut vaikutukset edustavat angiotensiinikonverteasin estäjiä ja angiotensiini II tyypin 1-reseptorin salpaajien odottavissa olevia liioiteltuja farmakologisia vaikutuksia. Tällaisia vaikutuksia havaitaan, jos rotat saavat hoitoa 13 ensimmäisen syntymänjälkeisen päivän aikana.

Tämä ajanjakso vastaa 36. raskausviikkoa ihmisellä, ja se saattaa toisinaan jatkua ihmisellä 44. hedelmöitymisen jälkeiseen viikkoon saakka. Nuorilla rotilla tehdysä 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

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti

Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni
Kroskarmelloosinatrium
Piidioksidi, vedetön, kolloidinen
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 4000
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (PVC/PE/PVDC//Al): 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 kalvopäällysteistä tabletta, kotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei vältämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

28628

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03.12.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.01.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.1.2025

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivulla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valsartan Krka 320 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 320 mg valsartan.

Hjälvpämne med känd effekt:

- laktos: 114 mg

För fullständig förteckning över hjälvpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

320 mg filmdragerade tabletternas utseende: ljusbruna, kapselformade, bikonvexa filmdragerade tabletter med delskåra på ena sidan. Tabletterna kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni

Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna samt hypertoni hos barn och ungdomar i åldern 6 upp till 18 år.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Hypertoni

Den rekommenderade startdosen Valsartan Krka är 80 mg en gång dagligen. Den blodtryckssänkande effekten är påtaglig inom 2 veckor och maximal effekt uppnås inom fyra veckor. Hos vissa patienter med otillfredsställande blodtryckskontroll kan dygnsdosen ökas till 160 mg och maximalt till 320 mg.

Valsartan Krka kan ges också tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1). Tillägg av ett diuretikum så som hydroklortiazid sänker blodtrycket ytterligare hos dessa patienter.

Ytterligare information om särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för vuxna patienter med kreatininclearance > 10 ml/min (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Valsartan är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och hos patienter med kolestas (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2). Hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion utan kolestas ska dosen valsartan inte överstiga 80 mg.

Pediatrisk population

Pediatrisk hypertoni

Barn och ungdomar i åldern 6 upp till 18 år

Den initiala dosen är 40 mg en gång dagligen för barn som väger under 35 kg och 80 mg en gång dagligen för de som väger 35 kg eller mer. Dosen bör justeras baserat på blodtryckssvaret och tolerabilitet. För maximala doser som studerats i kliniska studier hänvisas till tabellen nedan.

Högre doser än de som anges har inte studerats och rekommenderas därför inte.

Vikt	Maximala dosen som studerades i kliniska prövningar
≥18 kg till <35 kg	80 mg
≥35 kg till <80 kg	160 mg
≥80 kg till ≤160 kg	320 mg

Barn yngre än 6 år

Tillgängliga data beskrivs i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2. Säkerhet och effekt av Valsartan Krka hos barn under 1 år har inte fastställts.

Användning hos pediatriska patienter i åldern 6 upp till 18 år med nedsatt njurfunktion

Anvärdning hos pediatriska patienter med ett kreatininclearance < 30 ml/min och pediatriska patienter som genomgår dialys har inte studerats. Valsartan rekommenderas därför inte till dessa patienter. Ingen dosjustering krävs för pediatriska patienter med ett kreatininclearance > 30 ml/min. Njurfunktion och serumkalium bör följas noggrant (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Användning hos pediatriska patienter i åldern 6 upp till 18 år med nedsatt leverfunktion

Som hos vuxna är Valsartan Krka kontraindicerat hos pediatriska patienter med gravt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och hos patienter med kolestas (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2). Det finns begränsad klinisk erfarenhet med Valsartan Krka hos pediatriska patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion. Dosen valsartan ska inte överstiga 80 mg hos dessa patienter.

Pediatrisk hjärtsvikt och nyligen genomgången hjärtinfarkt

Valsartan Krka rekommenderas inte för behandling av hjärtsvikt eller nyligen genomgången hjärtinfarkt hos barn och ungdomar under 18 år på grund av begränsade data avseende säkerhet och effekt.

Doser lägre än 160 mg är inte möjliga med Valsartan Krka 320 mg filmdragerade tablettter.

Administreringssätt

Valsartan Krka kan tas oberoende av måltider och ska tas med vatten.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpmämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svårt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och kolestas.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Samtidig användning av Valsartan Krka och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Hyperkalemi

Samtidig användning av kaliumtillägg, kaliumsparande diuretika, saltersättningar innehållande kalium eller medel som kan höja kaliumnivåerna (heparin etc.) rekommenderas inte. Övervakning av kaliumnivåerna bör ske vid behov.

Nedsatt njurfunktion

Det finns för närvarande inte någon erfarenhet från säker användning hos patienter med ett kreatinin-clearance på < 10 ml/min eller hos patienter som får dialys. Därför bör valsartan användas med försiktighet hos dessa patienter. Ingen dosjustering krävs för vuxna patienter med ett kreatinin-clearance på > 10 ml/min (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion utan kolestas, ska valsartan användas med försiktighet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter

Hos patienter med svåra natriumförluster och/eller hos svårt dehydrerade patienter, t.ex. vid behandling med höga doser diuretika, kan i sällsynta fall symtomgivande hypotension uppträda efter att behandling med valsartan påbörjats. Natriumförluster och/eller dehydrering ska korrigeras innan behandling med valsartan påbörjas, t.ex. genom att minska diuretikadosen.

Njurartärstenos

För patienter med bilateral njurartärstenos eller stenos i en kvarvarande njure har säkerheten vid användning av valsartan inte fastställts.

Korttidsadministrering av valsartan till 12 patienter med renovaskulär hypertoni sekundärt till unilateral njurartärstenos gav inga signifikanta förändringar i renal hemodynamik, serumkreatinin eller urea i blodet. Andra läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet kan dock leda till ste groning av urea i blodet och serumkreatinin hos patienter med unilateral njurartärstenos. Därför rekommenderas övervakning av njurfunktionen när dessa patienter behandlas med valsartan.

Njurtransplantation

Det finns för närvarande inte någon erfarenhet från säker användning av valsartan hos patienter som nyligen har genomgått njurtransplantation.

Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism ska inte behandlas med valsartan, eftersom deras renin-angiotensinsystem inte är aktiverat.

Intestinalt angioödem

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med angiotensin II-receptorantagonister, inklusive valsartan (se avsnitt 4.8). Dessa patienter upptäckte följande symptom: buksmärkor, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen försvann efter utsättning av angiotensin II-receptorantagonister. Om intestinalt angioödem diagnostiseras ska behandlingen med valsartan avbrytas och lämplig monitorering påbörjas tills symtomen helt försvunnit.

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Liksom vid behandling med andra vasodilaterande medel ska särskild försiktighet iakttas hos patienter som lider av aorta- eller mitralisstenos eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ blodtrycksbehandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning

under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister omedelbart avbrytas och om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Angioödem i anamnesen

Angioödem, inklusive svullnad i struphuvudet och stämbanden, vilket orsakar luftvägsobstruktion och/eller svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga har rapporterats hos patienter som behandlats med valsartan; vissa av dessa patienter hade tidigare fått angioödem med andra läkemedel inklusive ACE-hämmare. Behandling med Valsartan Krka bör omedelbart avbrytas hos patienter som utvecklar angioödem och Valsartan Krka bör inte ges igen (se avsnitt 4.8).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1). Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist och patienten skastå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnephropati.

Andra tillstånd med stimulering av renin-angiotensinsystemet

Hos patienter vars njurfunktion kan vara beroende av aktiviteten hos renin-angiotensinsystemet (t.ex. patienter med svår kronisk hjärtsvikt), har behandling med ACE-hämmare varit förknippad med oliguri och/eller progredierande azotemi och i sällsynta fall med akut njursvikt och/eller död. Eftersom valsartan är en angiotensin II-antagonist kan det inte uteslutas att användning av valsartan kan åtföljas av en försämring av njurfunktionen.

Pediatrisk population

Nedsatt njurfunktion

Användning hos pediatriska patienter med ett kreatinin clearance < 30 ml/min och pediatriska patienter som får dialys har inte studerats. Valsartan rekommenderas därför inte till dessa patienter. Ingen dosjustering krävs för pediatriska patienter med ett kreatinin clearance > 30 ml/min (se avsnitt 4.2 och 5.2). Njurfunktion och serumkalium bör följas noga under behandling med valsartan. Detta gäller särskilt när valsartan ges vid andra tillstånd (feber, dehydrering) som kan försämra njurfunktionen.

Nedsatt leverfunktion

Som hos vuxna, är Valsartan Krka kontraindicerat hos pediatriska patienter med gravt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och hos patienter med kolestas (se avsnitt 4.3 och 5.2). Det finns begränsad klinisk erfarenhet med Valsartan Krka hos pediatriska patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Hos dessa patienter ska dosen valsartan inte överstiga 80 mg.

Valsartan Krka innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärltliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Valsartan Krka innehåller natrium. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Dubbel blockad av renin-angiotensin-systemet (RAS) med ARB, ACE-hämmare eller aliskiren

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-

receptorantagonister eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Samtidig användning rekommenderas inte

Litium

Reversibla ökningar av serumkoncentrationen av litium samt toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonister, inklusive valsartan. Om denna kombination visar sig vara nödvändig, rekommenderas noggrann övervakning av lithiumnivåerna i serum. Om ett diuretikum dessutom används, kan risken för lithiumtoxicitet förmodligen ökas ytterligare.

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg, saltersättningar innehållande kalium och andra substanser som kan höja kaliumnivåerna

Om läkemedel som påverkar kaliumnivåerna anses nödvändigt i kombination med valsartan, rekommenderas övervakning av kaliumnivåerna i plasma.

Försiktighet krävs vid samtidig användning

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), inklusive selektiva COX 2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och icke-selektiva NSAID

När angiotensin II-antagonister ges samtidigt som NSAID, kan den blodtryckssänkande effekten minska. Dessutom kan samtidig användning av angiotensin II-antagonister och NSAID leda till ökad risk för försämrad njurfunktion och ökning av serumkalium. Därför rekommenderas övervakning av njurfunktionen när behandlingen inleds, liksom adekvat hydrering av patienten.

Transportproteiner

Data från studier *in vitro* visar att valsartan är ett substrat för transportproteinet OATP1B1/OATP1B3 för upptag i levern och för transportproteinet MRP2 för hepatiskt utflöde. Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd. Samtidig administrering av hämmare av transportproteinet för upptag (t.ex. rifampicin, ciklosporin) eller transportproteinet för utflöde (t.ex. ritonavir) kan öka den systemiska exponeringen för valsartan. Iakta därför lämplig omsorg vid insättande eller avslutande av samtidig behandling med sådana läkemedel.

Övriga

Vid läkemedelsinteraktionsstudier med valsartan har inga interaktioner av klinisk betydelse observerats med valsartan eller någon av följande substanser: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin, glibenklamid.

Pediatrisk population

Vid hypertoni hos barn och ungdomar, där underliggande njuravvikeler är vanliga, rekommenderas försiktighet vid samtidig användning av valsartan och andra substanser, som hämmar reninangiotensin-aldosteronsystemet vilket kan öka serumkalium. Njurfunktion och serumkalium bör följas noggrant.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Angiotensin II-antagonister bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Angiotensin II-antagonister är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga: en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade

epidemiologiska data saknas för angiotensin II-antagonister men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas. Det är känt att behandling med angiotensin II-antagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedslatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skallförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemia) (se också avsnitt 5.3). Om exponering för angiotensin II-antagonister förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-antagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se också avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

Eftersom ingen information angående användning av valsartan under amning finns, rekommenderas inte valsartan utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Fertilitet

Valsartan hade inga negativa effekter på reproduktionen hos han- eller honråttor vid perorala doser upp till 200 mg/kg/dag. Denna dos är 6 gånger den maximala rekommenderade humana dosen, baserat på mg/m² (beräkningarna utgår från en oral dos på 320 mg/dag och en 60-kg patient).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier över effekterna på förmågan att köra bil har utförts. Vid framförande av fordon och användning av maskiner bör det tas i beaktande att yrsel eller trötthet kan förkomma.

4.8 Biverkningar

I kontrollerade kliniska studier hos vuxna patienter med hypertoni var den totala biverkningsincidensen jämförbar med placebo och överensstämmer med valsartans farmakologi. Incidensen av biverkningar föreföll inte ha samband med dosen eller behandlingens längd och visade inte heller något samband med kön, ålder eller etnisk folkgrupp.

De biverkningar som rapporterats i kliniska studier, från erfarenhet efter lansering och laboratorieresultat anges i nedanstående tabell efter organsystem.

Biverkningarna är klassificerade efter frekvens, med de vanligaste först, på följande sätt: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade efter fallande allvarlighetsgrad.

Det är inte möjligt att tillämpa biverkningsfrekvens för alla biverkningar som rapporterats från erfarenhet efter lansering och laboratorieresultat och de anges därför som ”ingen känd” frekvens.

Hypertoni

Blodet och lymfsystemet	
Ingen känd frekvens	Sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit, neutropeni, trombocytopeni
Immunsystemet	
Ingen känd frekvens	Överkänslighet inklusive serumsjuka

Metabolism och nutrition	
Ingen känd frekvens	Ökning av serumkalium, hyponatremi
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Vertigo
Blodkärl	
Ingen känd frekvens	Vaskulit
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Hosta
Magtarmkanalen	
Mindre vanliga	Buksmärta
Mycket sällsynta	Intestinalt angioödem
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens	Förhöjda leverfunktionsvärden inklusive ökning av serumbilirubin
Hud och subkutan vävnad	
Ingen känd frekvens	Angioneurotiskt ödem, bullös dermatit, utslag, klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens	Myalgi
Njurar och urinvägar	
Ingen känd frekvens	Njursvikt och nedsatt njurfunktion, förhöjt serumkreatinin
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
Mindre vanliga	Trötthet

Pediatrisk population

Hypertoni

Den blodtryckssänkande effekten av valsartan har utvärderats i två randomiserade, dubbeldolda kliniska studier (var och en följd av en förlängningsperiod eller studie) och en öppen studie. Dessa studier inkluderade 711 pediatriska patienter från 6 upp till 18 år med och utan kronisk njursjukdom (CKD), varav 560 patienter fick valsartan. Med undantag för enstaka fall av gastrointestinala störningar (såsom magsmärtor, illamående, kräkningar) och yrsel, har inga relevanta skillnader i fråga om typ, frekvens och svårighetsgrad av biverkningar identifierats i säkerhetsprofilen för pediatriska patienter i åldrarna 6 till under 18 år jämfört med vad som tidigare rapporterats för vuxna.

Neurokognitiv och utvecklingsmässig bedömning av pediatriska patienter i åldern 6 till 16 år visade inga övergripande kliniskt relevanta negativa effekter efter behandling med valsartan i upp till ett år.

En sammanslagen analys av 560 pediatriska patienter med högt blodtryck (i åldern 6-17 år) som fick antingen valsartan enbart [$n = 483$] eller blodtryckssänkande kombinationsbehandling inklusive valsartan [$n = 77$] utfördes. Av de 560 patienterna hade 85 (15,2 %) CKD (GFR < 90 ml/min/1,73 m² vid studiestart). Sammantaget 45 (8,0 %) patienter avbröt en studie på grund av biverkningar. Totalt hade 111 (19,8 %) patienter en biverkning, med huvudvärk (5,4 %), yrsel (2,3 %) och hyperkalemia (2,3 %) som de vanligaste. Hos patienter med CKD var de mest frekventa biverkningarna hyperkalemia (12,9 %), huvudvärk (7,1 %), förhöjt kreatinin i blodet (5,9 %) och hypotoni (4,7 %). Hos patienter utan CKD var de vanligaste biverkningarna huvudvärk (5,1 %) och yrsel (2,7 %). Biverkningar observerades oftare hos patienter som fick valsartan i kombination med andra blodtryckssänkande läkemedel än enbart valsartan.

Den antihypertensiva effekten av valsartan hos barn i åldern 1 upp till 6 år har utvärderats i tre randomiserade, dubbeldubbla kliniska studier (var och en följd av en förlängningsperiod). I den första studien på 90 barn i åldern 1 upp till 6 år, observerades två dödsfall och i enstaka fall, tydliga förhöjningar av levertransaminaser. Dessa fall inträffade i en population som hade ett betydande antal samtidiga sjukdomstillstånd. Ett orsakssamband med valsartan har inte fastställts. I de två efterföljande studierna, där 202 barn i åldern 1 upp till 6 år randomiseras, inträffade inga tydliga förhöjningar av levertransaminaser eller dödsfall med valsartanbehandling.

I en sammanslagen analys av de två efterföljande studierna på 202 hypertensiva barn (i åldern 1 upp till 6 år) fick alla patienter valsartan i monoterapi under de dubbeldubbla perioderna (förutom placebo under utsättningsperioden). Av dessa fortsatte 186 patienter i antingen förlängningsstudier eller öppen period. Av de 202 patienterna hade 33 (16,3 %) CKD (eGFR vid behandlingsstart < 90 ml/min). Under den dubbeldubbla perioden avbröt två patienter (1 %) studien på grund av en biverkning och i den öppna perioden eller förlängningsperioden avbröt fyra patienter (2,1 %) på grund av en biverkning. Under den dubbeldubbla perioden upplevde 13 (7,0 %) patienter minst en biverkning. De vanligaste biverkningarna var kräkningar, n = 3 (1,6 %) och diarré, n = 2 (1,1 %). Det fanns en biverkning (diarré) i CKD-gruppen. Under den öppna perioden hade 5,4 % patienter (10/186) minst en biverkning. Den vanligaste biverkningen var nedsatt aptit vilket rapporterades av två patienter (1,1 %). I både den dubbeldubbla perioden och de öppna perioderna rapporterades hyperkalemia för en patient under varje period. Det fanns inga fall av hypotoni eller yrsel, i varken de dubbeldubbla eller öppna perioderna.

Hyperkalemia sågs oftare hos barn och ungdomar i åldern 1 upp till 18 år med underliggande kronisk njursjukdom (CKD). Risken för hyperkalemia kan vara högre hos barn i åldern 1 till 5 år jämfört med barn i åldern 6 upp till 18 år.

Den säkerhetsprofil som observerats i kontrollerade kliniska studier hos vuxna patienter efter hjärtinfarkt och/eller med hjärtsvikt skiljer sig från den totala säkerhetsprofil som observerats hos patienter med hypertoni. Detta kan ha samband med patienternas bakomliggande sjukdom. De biverkningar som förekom hos vuxna patienter efter hjärtinfarkt och/eller med hjärtsvikt anges nedan.

Efter hjärtinfarkt och/eller vid hjärtsvikt (endast studerat hos vuxna patienter)

Blodet och lymfsystemet	
Ingen känd frekvens	Trombocytopeni
Immunsystemet	
Ingen känd frekvens	Överkänslighet inklusive serumsjuka
Metabolism och nutrition	
Mindre vanliga	Hyperkalemia
Ingen känd frekvens	Förhöjt serumkalium, hyponatremi
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Yrsel, postural yrsel
Mindre vanliga	Synkope, huvudvärk
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Vertigo
Hjärtat	
Mindre vanliga	Hjärtsvikt
Blodkärl	
Vanliga	Hypotoni, ortostatisk hypotoni
Ingen känd frekvens	Vaskulit
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Hosta
Magtarmkanalen	
Mindre vanliga	Illamående, diarré
Mycket sällsynta	Intestinalt angioödem

Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens	Förhöjda leverfunktionsvärden
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Angioneurotiskt ödem
Ingen känd frekvens	Bullös dermatit, utslag, klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens	Myalgi
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Njursvikt och nedsatt njurfunktion
Mindre vanliga	Akut njursvikt, förhöjt serumkreatinin
Ingen känd frekvens	Ökning av urea i blod
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
Mindre vanliga	Asteni, trötthet

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nyttा-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdosering

Symtom

Överdosering av valsartan kan ge uttalad hypotension, som kan leda till en lägre medvetandegrad, cirkulatorisk kollaps och/eller chock.

Behandling

De terapeutiska åtgärderna beror på tidpunkten för intag och symptomens typ och svårighetsgrad. Det är av störst vikt att cirkulationen stabiliseras.

Om hypotension förekommer, ska patienten läggas ner och korrigering av blodvolymen ske.

Det är inte sannolikt att valsartan avlägsnas med hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister, ATC-kod: C09CA03.

Valsartan är en oralt aktiv, potent och specifik angiotensin II (Ang II)-receptorantagonist. Det verkar selektivt på AT₁-receptorsubtypen som förmedlar de kända effekterna av angiotensin II. De ökade plasmanivåerna av Ang II efter AT₁-receptorblockad med valsartan kan stimulera den oblockerade AT₂-receptorn, vilket tycks motverka effekten av AT₁-receptorn. Valsartan utövar ingen partiell agonistisk aktivitet på AT₁-receptorn och har mycket (ungefär 20 000 gånger) större affinitet för AT₁-receptorn än för AT₂-receptorn. Valsartan binder inte till och blockerar inte andra hormonreceptorer eller jonkanaler som är av betydelse för kardiovaskulär reglering.

Valsartan hämmar inte ACE (även kallat kininas II) som omvandlar Ang I till Ang II och bryter ned bradykinin. Eftersom de inte har någon effekt på ACE och inte potentierar bradykinin eller substans P, är det osannolikt att angiotensin II-antagonister är förknippade med hosta. I kliniska prövningar där valsartan jämfördes med ACE-hämmare var incidensen av torrhosta signifikant ($p < 0,05$) lägre hos patienter som behandlades med valsartan (2,6 %) än hos patienter som behandlades med en ACE-hämmare (7,9 %). I en klinisk prövning på patienter med anamnes på torrhosta vid behandling med ACE-hämmare, förekom hosta hos 19,5 % av patienterna i prövningen som fick valsartan och 19,0 % av dem som fick ett tiaziddiuretikum, jämfört med 68,5 % av dem som behandlades med en ACE-hämmare ($p < 0,05$).

Hypertoni

Vid tillförsel av valsartan till patienter med hypertoni sker en reduktion av blodtrycket utan att hjärtfrekvensen påverkas.

Efter oral administrering av engångsdos av valsartan ses hos de flesta patienter en blodtryckssänkande effekt inom 2 timmar och maximal effekt uppnås inom 4 till 6 timmar. Den antihypertensiva effekten kvarstår i 24 timmar efter administrering. Vid upprepad administrering är den blodtryckssänkande effekten påtaglig inom 2 veckor och maximal effekt uppnås inom 4 veckor och denna kvarstår vid långtidsbehandling. I kombination med hydroklortiazid erhålls en signifikant ytterligare sänkning av blodtrycket.

Plötslig utsättning av valsartan har inte varit förknippad med någon rekyleffekt ("reboundfenomen") när det gäller hypertoni eller några andra kliniska biverkningar.

Hos hypertonipatienter med typ 2-diabetes och mikroalbuminuri har valsartan visat sig reducera albuminutsöndringen i urin. I studien MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) undersöktes reduktionen av albuminutsöndring i urin (UAE) vid behandling med valsartan (80-160 mg en gång dagligen) jämfört med amlodipin (5-10 mg en gång dagligen) hos 332 patienter med typ 2-diabetes (genomsnittlig ålder: 58 år; 265 män) med mikroalbuminuri (valsartan: 58 µg/min; amlodipin: 55,4 µg/min), normalt eller högt blodtryck och bevarad njurfunktion (blodkreatinin < 120 µmol/l). Vid 24 veckor hade UAE minskat ($p < 0,001$) med 42 % (-24,2 µg/min; 95 % KI: -40,4 till -19,1) med valsartan och ca 3 % (-1,7 µg/min; 95 % KI: -5,6 till 14,9) med amlodipin trots likartade frekvenser av blodtryckssänkning i båda grupperna.

I studien DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) undersöktes ytterligare effekten av valsartan när det gällde att reducera UAE hos 391 hypertonipatienter (BT = 150/88 mmHg) med typ 2-diabetes, albuminuri (medelvärde = 102 µg/min; 20-700 µg/min) och bevarad njurfunktion (genomsnittligt serumkreatinin = 80 µmol/l). Patienterna randomiseras till att få en av 3 doser av valsartan (160, 320 och 640 mg en gång dagligen) och de behandlades i 30 veckor. Syftet med studien var att fastställa optimal dos av valsartan för reduktion av UAE hos hypertonipatienter med typ 2-diabetes. Vid 30 veckor var den procentuella förändringen av UAE signifikant reducerad med 36 % jämfört med utgångsvärdet vid behandling med valsartan 160 mg (95 % KI: 22 till 47 %) och med 44 % vid behandling med valsartan 320 mg (95 % KI: 31 till 54 %). Man drog slutsatsen att 160-320 mg valsartan gav kliniskt relevant reduktion av UAE hos hypertonipatienter med typ 2-diabetes.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorantagonist.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemia, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Pediatrisk population

Hypertoni

Den blodtryckssänkande effekten av valsartan har utvärderats i fyra randomiserade, dubbelblinda kliniska studier på 561 pediatriska patienter från 6 upp till 18 år och 165 pediatriska patienter från 1 till 6 års ålder. Sjukdomar i njurar och urinvägar samt fetma var de vanligaste bakomliggande sjukdomstillstånden som bidrog till högt blodtryck hos barnen som deltog i dessa studier.

Klinisk erfarenhet hos barn 6 år eller äldre

I en klinisk studie med 261 hypertensiva pediatriska patienter 6 till 16 år, fick patienter som vägte < 35 kg 10, 40 eller 80 mg valsartan-tabletter dagligen (läga, medelhöga och höga doser), och patienter som vägte ≥ 35 kg fick 20, 80 och 160 mg valsartan-tabletter dagligen (läga, medelhöga och höga doser). Efter 2 veckor, reducerade valsartan både systoliskt och diastoliskt blodtryck på ett dosberoende sätt.

Överlag minskade de tre dosnivåerna av valsartan (läg, medelhög och hög) signifikant det systoliska blodtrycket med 8, 10, respektive 12 mmHg från basnivåvärdet. Patienterna re-randomiseras till antingen att fortsätta ta samma dos av valsartan eller byta till placebo. Hos patienter som fortsatte med medelhöga och höga doser av valsartan var systoliskt blodtryck vid dalvärdet -4 och -7 mmHg lägre än patienter som fick placebo. Hos patienter som fick den lägre dosen av valsartan var systoliskt blodtryck vid dalvärdet liknande det som patienter som fick placebo. Sammantaget var den dosberoende, blodtryckssänkande effekten av valsartan genomgående i alla demografiska undergrupper.

I en andra klinisk studie med 300 hypertensiva pediatriska patienter 6 upp till 18 år, randomisades berättigade patienter att ta valsartan- eller enalapril-tabletter i 12 veckor. Barn som vägte mellan ≥ 18 kg och < 35 kg fick valsartan 80 mg eller enalapril 10 mg, de mellan ≥ 35 kg och < 80 kg fick valsartan 160 mg eller enalapril 20 mg, de som är ≥ 80 kg fick valsartan 320 mg eller enalapril 40 mg. Reduktionen av systoliskt blodtryck var jämförbar hos patienter som fick valsartan (15 mmHg) och enalapril (14 mmHg) (non-inferiority p-värde < 0,0001). Konsekventa resultat observerades för diastoliskt blodtryck med minskningar på 9,1 mmHg och 8,5 mmHg med valsartan respektive enalapril.

I en tredje, öppen klinisk studie, som omfattade 150 hypertensiva pediatriska patienter från 6 till 17 år, fick lämpliga patienter (systoliskt blodtryck ≥ 95:e percentilen för ålder, kön och längd) valsartan i 18 månader för att utvärdera säkerhet och tolerabilitet. Av de 150 patienter som deltog i studien fick 41 patienter också samtidig blodtryckssänkande medicinering. Patienterna doserades baserat på deras vikt-kategorier för start- och underhållsdosser. Patienter som vägte > 18 till < 35 kg, ≥ 35 till < 80 kg och ≥ 80 till < 160 kg fick 40 mg, 80 mg respektive 160 mg och doserna titrerades till 80 mg, 160 mg respektive 320 mg efter en vecka. Ena hälften av patienterna (50,0 %, n = 75) hade CKD med 29,3 % (44) patienter med CKD stadium 2 (GFR 60-89 ml/min/1,73 m²) eller stadium 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²). Genomsnittliga minskningen av systoliskt blodtryck var 14,9 mmHg hos alla patienter (133,5 mmHg vid studiestart), 18,4 mmHg hos patienter med CKD (131,9 mmHg vid studiestart) och 11,5 mmHg hos patienter utan CKD (135,1 mmHg vid studiestart). Andelen patienter som uppnådde övergripande blodtryckskontroll (både systoliskt och diastoliskt blodtryck < 95:e percentilen) var något högre i CKD-gruppen (79,5 %) jämfört med gruppen utan CKD (72,2 %).

Klinisk erfarenhet hos barn under 6 år

Tre kliniska studier utfördes på 291 patienter i åldern 1 till 5 år. Inga barn under 1 år inkluderades i dessa studier.

I den första studien på 90 patienter kunde dosrespons inte påvisas, men i den andra studien på 75 patienter var högre doser av valsartan associerade med större sänkningar av blodtrycket. Den tredje studien var en 6 veckors, randomiserad dubbelblind studie för att utvärdera dosresponsen för valsartan hos 126 barn i åldern 1 till 5 år med hypertoni, med eller utan CKD, som randomiseras till antingen 0,25 mg/kg eller 4 mg/kg kroppsvikt. Vid slutpunkten var reduktionen i genomsnittligt systoliskt blodtryck (MSBP)/genomsnittligt diastoliskt blodtryck (MDBP) med valsartan 4,0 mg/kg jämfört med valsartan 0,25 mg/kg; 8,5/6,8 mmHg respektive 4,1/0,3 mmHg; ($p = 0,0157/p < 0,0001$). På liknande sätt visade CKD-undergruppen också minskningar i MSBP/MDBP med valsartan 4,0 mg/kg jämfört med 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg mot 1,2/+1,3 mmHg).

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för valsartan för alla grupper av den pediatrika populationen för hjärtsvikt och hjärtsvikt efter nyligen genomgången hjärtinfarkt. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av valsartan ensamt, uppnås maximal plasmakoncentration av valsartan efter 2–4 timmar med tabletter och 1-2 timmar med lösning. Genomsnittlig absolut biotillgänglighet är 23 % med tabletter och 39 % med lösningen. Den systemiska exponeringen och den maximala plasmakoncentrationen av valsartan är cirka 1,7 gånger respektive 2,2 gånger högre med lösningen jämfört med tabletterna.

När valsartan ges tillsammans med föda, minskar exponeringen (mätt som AUC) för valsartan med ca 40 % och maximal plasmakoncentration (C_{max}) med ca 50 %. Plasmakoncentrationerna av valsartan från ca 8 timmar efter administrering är dock desamma med eller utan födointag. Denna minskning av AUC är dock inte förknippad med någon kliniskt signifikant minskad terapeutisk effekt och valsartan kan därför ges antingen med eller utan föda.

Distribution

Distributionsvolymen vid steady-state efter intravenös administrering av valsartan är ca 17 liter, vilket indikerar att valsartan inte distribueras i vävnaderna i så stor utsträckning. Valsartan är i hög grad bundet till serumproteiner (94–97 %), främst serumalbumin.

Metabolism

Valsartan biotransformeras inte i så stor utsträckning, eftersom endast ca 20 % av dosen återfinns som metaboliter. En hydroximetabolit har identifierats i plasma i låga koncentrationer (mindre än 10 % av valsartans AUC). Denna metabolit är farmakologiskt inaktiv.

Eliminering

Valsartan visar multiexponentiell avtagande kinetik ($t_{1/2\alpha} < 1$ timme och $t_{1/2\beta} \text{ ca } 9$ timmar). Valsartan elimineras främst via biliär utsöndring i feces (ca 83 % av dosen) och renal utsöndring i urinen (ca 13 % av dosen), främst som oförändrad substans. Efter intravenös administrering är valsartans plasmaclearance ca 2 liter/timme och dess njurclearance är 0,62 liter/timme (ca 30 % av totalclearance). Valsartans halveringstid är 6 timmar.

Särskilda populationer

Äldre

En något högre systemisk exponering för valsartan observerades hos vissa äldre patienter jämfört med yngre. Detta har dock inte visat sig ha någon klinisk betydelse.

Nedsatt njurfunktion

Som kan förväntas för en substans vars njurclearance endast uppgår till 30 % av total plasmaclearance, har ingen korrelation observerats mellan njurfunktion och systemisk exponering för valsartan.

Dosjustering är därför inte nödvändig vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance > 10 ml/min). Det finns för närvarande ingen erfarenhet av säker användning hos patienter med ett kreatininclearance < 10 ml/min eller för patienter som får dialys. Därför ska valsartan användas med försiktighet hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Valsartan binds i hög grad till plasmaproteiner och avlägsnas sannolikt inte med dialys.

Nedsatt leverfunktion

Ungefär 70 % av den dos som absorberas elimineras via gallan, huvudsakligen i oförändrad form. Valsartan genomgår inte någon anmärkningsvärd biotransformation. En fördubbling av exponeringen (AUC) observerades hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska frivilliga. Ingen korrelation observerades dock mellan valsartankoncentrationer i plasma och graden av nedsatt leverfunktion. Valsartan har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population

I en studie på 26 hypertensiva pediatriska patienter (i åldern 1 till 16 år), gavs en enkeldos av en suspension med valsartan (medelvärde: 0,9 till 2 mg/kg, med en maximal dos på 80 mg). Clearance (liter/timme/kg) av valsartan var jämförbar i hela åldersgruppen från 1 till 16 år och liknar den för vuxna, som erhållit samma formulering (se ”Absorption” i avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Användning hos pediatriska patienter med ett kreatininclearance < 30 ml/min och pediatriska patienter som genomgår dialys har inte studerats. Valsartan rekommenderas därför inte till dessa patienter. Ingen dosjustering krävs för pediatriska patienter med ett kreatininclearance > 30 ml/min. Njurfunktion och serumkalium bör följas noggrant (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäントoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Hos råtta ledde toxiska doser (600 mg/kg/dag) till modern under dräktigheten sista dagar och under digivningen till sämre överlevnad, sämre viktökning och försenad utveckling (lösgörande av ytteröra och öppnande av hörselgång) hos avkomman (se avsnitt 4.6). Dessa doser hos råtta (600 mg/kg/dag) är ca 18 gånger den högsta rekommenderade dosen till mänskliga baserat på mg/m² (beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag och en patient som väger 60 kg).

I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser valsartan (200–600 mg/kg kroppsvikt) en sänkning av röda blodkroppsparametrar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit) hos råtta, samt tecken på förändringar i njurhemodynamik (något förhöjd urea i plasma, renal tubulär hyperplasi och basofili hos hanråttor). Dessa doser hos råtta (200 till 600 mg/kg/dag) är ca 6 och 18 gånger den högsta rekommenderade dosen till mänskliga baserat på mg/m² (beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag och en patient som väger 60 kg).

Liknande doser gav likartade förändringar hos marmosetter, även om de var allvarligare, särskilt i njurarna där förändringarna utvecklades till nefropati med förhöjda urea- och kreatininvärdet.

Hypertrofi i njurarnas juxtaglomerulära celler sågs hos båda arterna. Alla förändringar ansågs vara orsakade av valsartans farmakologiska effekt, som ger långvarig hypotension, särskilt hos marmosetter. Vid terapeutiska doser av valsartan hos mänskliga, tycks hypertrofin av renala juxtaglomerulära celler sakna relevans.

Pediatrisk population

Daglig oral dosering av neonatala/unga råttor (från en postnatal dag 7 till postnatal dag 70) med valsartan vid så låga doser som 1 mg/kg/dag (cirka 10-35 % av den rekommenderade maximala barndosen 4 mg/kg/dag på basis av systemisk exponering) gav bestående, irreversibla njurskador. Dessa effekter som nämns ovan utgör en förväntad förstärkt farmakologisk effekt av ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister. Sådana effekter observeras om råttor behandlas under de första 13 dagarna i livet.

Denna period sammanfaller med 36:e graviditetsveckan hos människor, som ibland kan sträcka sig upp till 44 veckor efter befrukten hos människor. De unga råttorna i valsartanstudien doserades upp till dag 70 och effekter på den renala mognaden (postnatalt 4-6 veckor) kan inte uteslutas.

Funktionell mognad av njurarna är en pågående process inom det första levnadsåret hos mänskliga. Föliktlig kan en klinisk relevans hos barn under 1 års ålder inte uteslutas, medan prekliniska data inte indikerar en säkerhetsrisk för barn äldre än 1 år.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpmitten

Tablettkärnan:

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Povidon

Kroskarmellosnatrium

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

Filmdrägering:

Hypromellos

Titandioxid (E 171)

Makrogol 4000

Gul järnoxid (E 172)

Röd järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (PVC/PE/PVDC//Al): 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 filmdrägerade tablettter, i kartongförpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ingå särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm, Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

28628

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 03.12.2010

Datum för den senaste förnyelsen: 31.01.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.1.2025

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea www.fimea.fi.