

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valsartan Actavis 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
Valsartan Actavis 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
Valsartan Actavis 160 mg kalvopäällysteiset tabletit
Valsartan Actavis 320 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää valsartaania 40 mg, 80 mg, 160 mg tai 320 mg.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen Valsartan Actavis 40 mg tabletti sisältää 21,11 mg laktoosimonohydraattia ja 0,126 mg lesitiiniä (sisältää soijaöljyä).

Yksi kalvopäällysteinen Valsartan Actavis 80 mg tabletti sisältää 42,22 mg laktoosimonohydraattia ja 0,252 mg lesitiiniä (sisältää soijaöljyä).

Yksi kalvopäällysteinen Valsartan Actavis 160 mg tabletti sisältää 84,44 mg laktoosimonohydraattia ja 0,504 mg lesitiiniä (sisältää soijaöljyä).

Yksi kalvopäällysteinen Valsartan Actavis 320 mg tabletti sisältää 168,88 mg laktoosimonohydraattia, 1,01 mg lesitiiniä (sisältää soijaöljyä) ja 0,95 mg paraoranssia (E 110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valsartan Actavis 40 mg tabletit: Keltainen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, koko 9 x 4,5 mm. Tabletin toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella merkintä V. Tabletti voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Valsartan Actavis 80 mg tabletit: Vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, halkaisija 8 mm. Tabletin kummallakin puolella on jakouurre ja toisella puolella merkintä V. Tabletti voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Valsartan Actavis 160 mg tabletit: Keltainen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, koko 15 x 6,5 mm. Tabletin toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella merkintä V. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Valsartan Actavis 320 mg tabletit: Ruskea, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, koko 19 x 8,2 mm. Tabletin toisella puolella ja sivuilla on jakouurre ja toisella puolella merkintä V. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Valsartan Actavis 40 mg tabletit:

Hypertensio

6–18-vuotiaiden lasten ja nuorten hypertension hoito.

Äskettäinen sydäninfarkti

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

Sydämen vajaatoiminta

Aikuispotilaiden oireisen sydämen vajaatoiminnan hoito, kun ACE:n estäjiä ei voida käyttää, tai lisälääkityksenä ACE:n estäjien kanssa, kun beetasalpaajia ja mineralokortikoidireseptorin antagonisteja ei voida käyttää (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1)

Valsartan Actavis 80 mg ja 160 mg tabletit:

Hypertensio

Aikuisten essentiaalisen hypertension hoito, ja 6–18-vuotiaiden lasten ja nuorten hypertension hoito.

Äskettäinen sydäninfarkti

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

Sydämen vajaatoiminta

Aikuispotilaiden oireisen sydämen vajaatoiminnan hoito, kun ACE:n estäjiä ei voida käyttää, tai lisälääkityksenä ACE:n estäjien kanssa, kun beetasalpaajia ja mineralokortikoidireseptorin antagonisteja ei voida käyttää (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1)

Valsartan Actavis 320 mg tabletit:

Hypertensio

Aikuisten essentiaalisen hypertension hoito, ja 6–18-vuotiaiden lasten ja nuorten hypertension hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hypertensio (koskee vain vahvuuksia 80 mg, 160 mg ja 320 mg)

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

Valsartan Actavista voidaan käyttää myös yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Jonkin diureetin, esimerkiksi hydroklooritiatsidin, lisääminen hoitoon johtaa näillä potilailla verenpaineen alenemiseen entisestään.

Äskettäinen sydäninfarkti (koskee vain vahvuuksia 40 mg, 80 mg ja 160 mg)

Kliinisesti stabiileilla potilailla hoito voidaan aloittaa jo 12 tunnin kuluttua sydäninfarktista. Aloitusannos on 20 mg kahdesti vuorokaudessa, minkä jälkeen valsartaaniannos titrataan seuraavien viikkojen aikana 40 mg:aan, 80 mg:aan ja 160 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Aloitusannos saadaan puolittamalla 40 mg tabletti. Maksimaalinen tavoiteannos on 160 mg kahdesti vuorokaudessa. Yleisesti ottaen on suositeltavaa, että potilaat siirtyvät käyttämään 80 mg annoksia kahdesti vuorokaudessa kahden viikon kuluessa hoidon aloittamisesta ja että maksimaaliseen tavoiteannokseen (160 mg kahdesti vuorokaudessa) siirrytään kolmen kuukauden kuluessa potilaskohtaisen siedettävyyden mukaisesti. Jos oireista hypotensiota tai

munuaisten vajaatoimintaa esiintyy, on harkittava annoksen pienentämistä. Valsartaania voidaan käyttää potilailla, jotka saavat muita sydäninfarktin jälkeisiä hoitoja, esimerkiksi trombolyyttejä, asetyylisalisyylihappoa, beetasalpaajia, statiineja tai diureetteja. Valmisteen käyttö yhdessä ACE:n estäjähoidon kanssa ei ole suositeltavaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Sydäninfarktin saaneilta potilailta on aina arvioitava myös munuaistoiminta.

Sydämen vajaatoiminta (koskee vain vahvuuksia 40 mg, 80 mg ja 160 mg)

Valsartan Actavis -hoidon suositeltava aloitusannos on 40 mg kahdesti vuorokaudessa. Kun annosta suurennetaan 80 mg:aan ja 160 mg:aan kahdesti vuorokaudessa, annosmuutosten välillä tulee pitää vähintään kahden viikon tauko ja suurin annos tulee päättää potilaskohtaisen siedettävyyden mukaan. Jos potilas käyttää samanaikaisesti diureetteja, on harkittava diureettiannosten pienentämistä. Suurin kliinisissä tutkimuksissa annettu vuorokausiannos oli 320 mg vuorokaudessa jaettuna kahteen annokseen. Valsartaania voidaan käyttää yhdessä muiden sydämen vajaatoiminta hoitojen kanssa. ACE:n estäjän, valsartaanin ja beetasalpaajan tai kaliumia säästävän diureetin kolmoisyhdistelmähoitoa ei kuitenkaan suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Sydämen vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden arviointiin on aina kuuluttava munuaisten toiminnan arviointi.

Lisätietoa erityisryhmistä

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos aikuispotilaan kreatiniinipuhdistuma on > 10 ml/min (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Valsartaanin käyttö yhdessä aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 4.3).

Diabetes

Valsartaanin käyttö yhdessä aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Valsartan Actavis -hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2). Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, johon ei liity kolestaasia, valsartaaniannos saa olla enintään 80 mg.

Pediatriset potilaat

Lasten hypertensio

6–18-vuotiaat lapset ja nuoret

Aloitusannos on 40 mg kerran päivässä, jos lapsen paino on alle 35 kg, ja 80 mg kerran päivässä, jos paino on 35 kg tai enemmän. Annos tulee säätää verenpainevasteen mukaan. Kliinisissä tutkimuksissa käytetyt enimmäisannokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

Mainittuja annoksia suurempia annoksia ei ole tutkittu eikä niitä siksi suositella.

Paino	Kliinisissä 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. Valsartaanin tehoa ja turvallisuutta 1–6-vuotiailla lapsilla ei kuitenkaan ole osoitettu.

6–18-vuotiaat pediatriset potilaat, joilla on 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 4.4 ja 5.2).

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

Valsartan Actavis -hoito on, samoin kuin aikuispotilailla, vasta-aiheista pediatrisille potilaille, joilla on vaikea-asteinen 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.

Pediatriset potilaat, joilla on sydämen vajaatoiminta ja äskettäinen sydäninfarkti

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, sojaöljylle, maapähkinäöljylle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi.
- Toinen tai kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Valsartan Actavis -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on *diabetes mellitus* tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hyperkalemia

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

Potilaat, joilla on natrium- ja/tai nestevajaus

Potilailla, joilla on vaikea natrium- ja/tai nestevajaus (esim. suuria diureettiannoksia käyttävät potilaat), voi harvinaisissa tapauksissa esiintyä oireista hypotensiota valsartaanihoidon aloittamisen jälkeen. Natrium- ja/tai nestevajaus on korjattava ennen Valsartan Actavis -hoidon aloittamista esimerkiksi pienentämällä diureettiannosta.

Munuaisvaltimostenosi

Valsartaanin käytön turvallisuutta ei ole vahvistettu potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimostenosi tai ainoan munuaisten munuaisvaltimostenosi.

Kun valsartaania annettiin lyhytaikaisesti 12 potilaalle, joilla oli toisen munuaisten munuaisvaltimostenosista johtuvaa renovaskulaarista hypertensiota, munuaisten hemodynamiikassa, seerumin kreatiniiniarvoissa tai veren ureatyypiarvoissa ei todettu mitään merkitseviä muutoksia. Muut reniini-angiotensinijärjestelmään vaikuttavat aineet saattavat kuitenkin suurentaa veren urea-arvoja ja seerumin kreatiniinipitoisuuksia potilailla, joilla on toisen munuaisten munuaisvaltimostenosi. Näin ollen

on suositeltavaa seurata munuaistoimintaa valsartaanihoidon aikana.

Munuaissiirto

Toistaiseksi ei ole kokemusta siitä, onko valsartaanihoito turvallista potilailla, joille on äskettäin tehty munuaissiirto.

Primaarinen hyperaldosteronismi

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

Aorttaläpän tai hiippaläpän stenoosi, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia

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

Munuaisten vajaatoiminta

Toistaiseksi ei ole kokemusta siitä, onko valsartaanin käyttö turvallista potilailla, joiden kreatiinipuhdistuma on < 10 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Näin ollen valsartaanin käytössä on noudatettava varovaisuutta näillä potilailla. Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos aikuisen potilaan kreatiinipuhdistuma on > 10 ml/min. (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). ATR-salpaajien, mukaan lukien valsartaanin, tai ACE:n estäjien samanaikainen käyttö aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

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).

Raskaus

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

Äskettäinen sydäninfarkti (koskee vain vahvuuksia 40 mg, 80 mg ja 160 mg)

Kaptopriilin ja valsartaanin käytöstä yhdistelmähoitona ei ole todettu saatavan kliinistä lisähyötyä, mutta haittavaikutusten riski on kuitenkin suurempi kuin käytettäessä jompaakumpaa hoitoa erikseen (ks. kohdat 4.2 ja 5.1). Näin ollen valsartaanin käyttö yhdessä jonkin ACE:n estäjän kanssa ei ole suositeltavaa. Sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden kohdalla hoidon aloitusvaiheessa on noudatettava varovaisuutta. Sydäninfarktin saaneilta potilailta on aina arvioitava myös munuaistoiminta (ks. kohta 4.2). Valsartan Actaviksen käyttö sydäninfarktin jälkeen alentaa yleisesti verenpainetta jonkin verran, mutta hoitoa ei yleensä tarvitse lopettaa jatkuvan oireisen hypotension vuoksi, jos annosteluohjeita noudatetaan (ks. kohta 4.2).

Sydämen vajaatoiminta (koskee vain vahvuuksia 40 mg, 80 mg ja 160 mg)

Haittavaikutusten, erityisesti hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), riski saattaa kasvaa, kun Valsartan Actavis - valmistetta käytetään samanaikaisesti ACE:n estäjän kanssa. Sydämen vajaatoimintapotilailla Valsartan Actaviksen käyttö samanaikaisesti sekä ACE:n estäjän että beetasalpaajan kanssa ei ole tuottanut mitään kliinistä lisähyötyä (ks. kohta 5.1). Yhdistelmän käyttö suurentaa nähtävästi haittapahtumien riskiä, joten sen käyttö ei ole suositeltavaa. ACE:n estäjän, mineralokortikoidireseptorin antagonistin ja valsartaanin kolmois yhdistelmähoitoa ei myöskään suositella. Tällaisia yhdistelmiä saa käyttää vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

Sydämen vajaatoimintapotilaiden kohdalla hoidon aloitusvaiheessa on noudatettava varovaisuutta. Sydämen vajaatoimintapotilailta on aina arvioitava myös munuaistoiminta (ks. kohta 4.2).

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

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

Muut sairaudet, joihin liittyy reniini-angiotensiinijärjestelmän stimuloitumista (koskee vain vahvuutta 320 mg)

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

Aikaisempi angioedeema

Valsartaanilla hoidetuilla potilailla on raportoitu angioedeemaa, aiheuttaen kurkunpään ja äänielimen turvotusta, johon on liittynyt ilmasteiden ahtautumista ja/tai kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turvotusta; joillakin näistä potilaista oli ollut angioedeema aikaisemmin muiden lääkkeiden, mukaan lukien ACE:n estäjien, yhteydessä. Valsartanhoito tulee välittömästi lopettaa potilailla, joille kehittyy angioedeema eikä valsartania tule aloittaa uudestaan.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA) 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.

Pediatriset potilaat

Munuaisten vajaatoiminta

Valmisteen käyttöä ei ole tutkittu pediatriassa 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 (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta tulisi seurata tarkoin valsartaanihoidon aikana etenkin, jos valsartaania annetaan muiden mahdollisesti munuaistoimintaa heikentävien tilojen (kuume, dehydraatio) yhteydessä. ATR:n salpaajien, mukaan lukien valsartaanin, tai ACE:n estäjien samanaikainen käyttö aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Maksan vajaatoiminta

Valsartan Actavis -hoito on, samoin kuin aikuispotilailla, vasta-aiheista pediatrialle potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi (ks. kohdat 4.3 ja 5.2). Kliininen kokemus

valsartaanihoidosta pediatriisilla potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, on vähäinen. Tämän potilasryhmän valsartaaniannos saa olla enintään 80 mg päivässä.

Apuaineet

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Lesitiini

Maapähkinälle tai soijalle allergisten potilaiden ei tule käyttää tätä valmistetta.

Natrium

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

Paraoranssi (E 110)

Valsartan Actavis 320 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät paraoranssia (E 110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA) kaksoisesto ATR:n salpaajilla, ACE:n estäjillä tai aliskireenillä

ATR:n salpaajien, mukaan lukien valsartaanin, tai ACE:n estäjien samanaikainen käyttö aliskireenin kanssa on vasta aiheita potilaille, joilla on *diabetes mellitus* tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 4.3).

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto 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 verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Valmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

Litium

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

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

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

Valmisteet, joiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), mukaan lukien selektiiviset COX-2-estäjät, asetyyლისალისილიჰაპო (> 3 g/vrk) ja ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet

Jos angiotensiini II -antagonisteja käytetään samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden kanssa, niiden verenpainetta alentava teho voi heikentyä. Angiotensiini II -antagonistien ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa myös suurentaa munuaistoiminnan huononemisen riskiä ja suurentaa seerumin kalium-arvoja. Näin ollen on suositeltavaa seurata potilaan munuaistoimintaa hoidon alkuvaiheessa ja huolehtia 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 merkitseviä yhteisvaikutuksia seuraavien aineiden kanssa: simetidiini, varfariini, furosemiidi, digoksiini, atenololi, indometasiini, hydroklooritiatsidi, amlodipiini ja glibenklamidi.

Pediatriset potilaat

Lasten ja nuorten hypertensiossa, jossa munuaisten poikkeavuudet ovat perussairautena yleisiä, suositellaan noudattamaan varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti valsartaania ja muita reniini-angiotensiini-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 riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen 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, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

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

Imetys

Koska ei ole olemassa tietoa valsartaanin käytöstä imetyksen aikana, Valsartan Actavis -valmisteen 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:n painoiselle potilaalle suun kautta annettavaan annokseen 320 mg/vrk).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

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

▪ **Hypertensio**

Veri ja imukudos	
Tuntematon	Hemoglobiiniarvojen aleneminen, hematokriittiarvojen aleneminen, neutropenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon	Yliherkkyys, myös seerumitauti
Aineenvaihdunta ja ravitus	
Tuntematon	Seerumin kaliumarvojen suureneminen, hyponatremia
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinaisen	Kiertohuimaus
Verisuonisto	
Tuntematon	Vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinaisen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	

Melko harvinainen	Vatsakipu
Maksa ja sappi	
Tuntematon	Maksaentsyymiarvojen suureneminen, myös seerumin bilirubiiniarvojen suureneminen
Iho ja ihonalainen kudος	
Tuntematon	Angioedeema, ihottuma, kutina, rakkulainen ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon	Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatie t	
Tuntematon	Munuaisten vajaatoiminta ja munuaistoiminnan 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 (jota kumpaakin seurasi jatko-osa tai -tutkimus) ja yhdessä avoimessa tutkimuksessa. Näissä tutkimuksissa oli mukana 711 yli 6- ja alle 18-vuotiasta kroonista munuaistautia sairastavaa ja sairastamatonta pediatria potilasta, joista 560 sai valsartaania. Yksittäisiä gastrointestinaalisia häiriöitä (kuten vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu) ja huimausta lukuun ottamatta, haittavaikutusten luonteessa, esiintyvyydessä ja vaikeusasteessa ei todettu merkityksellisiä eroja yli 6- ja alle 18-vuotiaiden pediatrien potilaiden haittavaikutusprofiiliin ja aikuisilla aiemmin raportoitujen haittavaikutusten välillä.

560:lle (iältään 6–17 vuotiaalle) pediatrielle hypertensiopotilaalle, jotka saivat valsartaania ainoana lääkkeenä [n = 483] tai verenpainetta alentavaa yhdistelmähoitoa, jossa yhtenä lääkkeenä oli valsartaani [n = 77], tehtiin yhteisanalyysi. Näistä 560 potilaasta 85:lla (15,2 %:lla) oli krooninen munuaistauti (alkutilanteen GFR < 90 ml/min/1,73 m²). Kaikkiaan 45 potilasta (8,0 %) keskeytti tutkimuksen haittavaikutusten vuoksi. Kaikkiaan 111 potilaalla (19,8 %:lla) esiintyi haittavaikutuksia, joista yleisimpiä olivat päänsärky (5,4 %), huimaus (2,3 %) ja hyperkalemia (2,3 %). Kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla yleisimmät haittavaikutukset olivat hyperkalemia (12,9 %), päänsärky (7,1 %), veren suurentunut kreatiniinipitoisuus (5,9 %) ja hypotensio (4,7 %). Kroonista munuaistautia sairastamattomilla potilailla yleisimmät haittavaikutukset olivat päänsärky (5,1 %) ja heitehuimaus (2,7 %). Haittavaikutuksia esiintyi useammin valsartaania yhdessä muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa saaneilla kuin pelkästään valsartaania saaneilla potilailla.

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

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

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

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

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

Veri ja imukudos	
Tuntematon	Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon	Yliherkkyys, myös seerumitauti
Aineenvaihdunta ja ravitus	
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
Maksa ja sappi	
Tuntematon	Maksaentsyymiarvojen suureneminen
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinainen	Angioedeema
Tuntematon	Ihottuma, kutina, rakkulainen ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon	Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatie	
Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta ja munuaistoiminnan häiriöt
Melko harvinainen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, seerumin kreatiniiniarvojen suureneminen
Tuntematon	Veren ureatyyppiä arvojen suureneminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen	Astenia, väsymys

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten 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 merkittävän hypotension, joka voi johtaa tajunnan tason heikkenemiseen, verenkiertokollapsiin ja/tai shokkiin.

Hoito

Hoitotoimenpiteet riippuvat lääkkeen ottamisajankohdasta ja oireiden luonteesta ja vaikeusasteesta.

Verenkierron vakauttaminen on ensisijaisen tärkeää.

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

Valsartaania ei todennäköisesti pystytä poistamaan hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II –reseptorin salpaajat, ATC-koodi: C09CA03

Valsartaani on suun kautta otettuna aktiivinen, voimakas ja spesifinen angiotensiini II -antagonisti. Se vaikuttaa selektiivisesti reseptorien AT₁-alatyypin, joka aikaansaa angiotensiini II:n tunnetun vaikutuksen. AT₁-reseptorien salpautuminen suurentaa angiotensiini II:n pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa stimuloida salpautumattomia AT₂-reseptoreja. Tämä toimii nähtävästi AT₁-reseptorivaikutuksen vastavaikuttajana.

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

Hypertensio (koskee vain vahvuuksia 80 mg, 160 mg ja 320 mg)

Valsartaanin antaminen hypertensiopotilaille pienentää verenpainetta, mutta ei vaikuta syketeheyteen. Useimmilla potilailla verenpainetta alentava vaikutus alkaa 2 tunnin kuluessa suun kautta otetusta kerta-annoksesta, ja verenpainetta alentavan vaikutuksen huippu saavutetaan 4–6 tunnissa. Verenpainetta alentava vaikutus jatkuu 24 tunnin ajan lääkkeen annostelusta. Toistuvia annoksia käytettäessä

verenpainetta alentava vaikutus tulee suurelta osin esille 2 viikossa, ja maksimaaliset vaikutukset saavutetaan 4 viikossa ja säilyvät pitkäaikaishoidon aikana. Kun valsartaania käytetään yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa, verenpaine alenee merkitsevästi enemmän kuin pelkkää valsartaania käytettäessä.

Valsartaanihoidon nopeaan lopettamiseen ei ole liittynyt rebound-hypertensiota eikä muita klinisiä haittatapahtumia.

Valsartaanin on osoitettu vähentävän albumiinin erittymistä virtsaan hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla, joilla on mikroalbuminuriaa. MARVAL-tutkimuksessa (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) arvioitiin virtsaan erittyvän albumiinin määrän vähenemistä valsartaanihoidon aikana (80–160 mg x 1) verrattuna amlodipiinihoitoon (5–10 mg x 1) 332:lla tyypin 2 diabeetikolla (ikäkeskiarvo 58 v, 265 miestä), joilla oli mikroalbuminuriaa (valsartaaniryhmä: 58 mikrog/min, amlodipiiniryhmä: 55,4 mikrog/min), verenpaine oli normaali tai korkea ja munuaistoiminta oli säilynyt (veren kreatiniini < 120 mikromol/l). 24 viikon kohdalla virtsaan erittyvä albumiinin määrä väheni (p < 0,001)

valsartaaniryhmässä 42 % (-24,2 mikrog/min, 95 % lv: -40,4, -19,1) ja noin 3 % amlodipiiniryhmässä (-1,7 mikrog/min, 95 % lv: -5,6, 14,9), vaikka verenpaineen aleneminen oli molemmissa ryhmissä samaa luokkaa.

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

Äskettäinen sydäninfarkti (koskee vain vahvuuksia 40 mg, 80 mg ja 160 mg)

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

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

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

Sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden munuaistoiminta tulee arvioida.

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

Sydämen vajaatoiminta (koskee vain vahvuuksia 40 mg, 80 mg ja 160 mg)

Val-HeFT oli satunnaistettu, kontrolloitu, monikansallinen tutkimus, jossa valsartaania verrattiin lumehoitoon sairastavuuden ja kuolleisuuden suhteen. Tutkimukseen osallistui 5 010 potilasta, joilla oli NYHA-luokan II (62 %), III (36 %) tai IV (2 %) sydämen vajaatoiminta ja jotka saivat tavanomaista hoitoa. Potilaiden vasemman kammion ejektiofraktio oli < 40 % ja vasemman kammion sisäläpimitta diastolissa > 2,9 cm/m². Potilaat käyttivät lähtötilanteessa ACE:n estäjiä (93 %), diureetteja (86 %), digoksiinia (67 %) ja beetasalpaajia (36 %). Seurannan kesto oli keskimäärin lähes kaksi vuotta.

Valsartaanin vuorokausiannos oli Val-HeFT-tutkimuksessa keskimäärin 254 mg. Tutkimuksessa oli kaksi ensisijaista päätetapahtumaa: kokonaiskuolleisuus (kuolemantapaukseen kulunut aika) ja kuolleisuuden ja sydämen vajaatoimintaan liittyvän sairastavuuden yhdistetty päätetapahtuma (ensimmäisen sairastumiseen kulunut aika). Yhdistettyyn päätetapahtumaan laskettiin kuolemantapaukset, äkkikuolemat elvytyksestä huolimatta, sydämen vajaatoiminnan aiheuttamat sairaalahoidot sekä inotrooppisten tai vasodilatoivien lääkkeiden anto laskimoon vähintään 4 tunnin ajan ilman sairaalahoitoa.

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

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

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

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

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmän) 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 renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin 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 farmakodynaamiset ominaisuudet.

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

ALTITUDE (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 päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Pediatriset potilaat

Hypertensio

Valsartaanin antihypertensiivistä tehoa arvioitiin neljässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa 561:llä iältään 6–18-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-vuotiaasta pediatria 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 että diastolista verenpainetta annosriippuvaisesti.

Kaikki nämä kolme valsartaaniannosta alensivat systolista verenpainetta merkittävästi (pieni annos 8 mmHg, keskisuuri annos 10 mmHg ja suuri annos 12 mmHg) lähtötilanteeseen verrattuna. Potilaat satunnaistettiin uudelleen joko jatkamaan hoitoa samalla valsartaaniannoksella tai sen tilalle vaihdettiin lumelääke. Keskisuurten valsartaaniannosten käyttöä jatkaneilla potilailla matalimman pitoisuuden aikana mitattu systolinen verenpaine oli 4 mmHg ja suurten valsartaaniannosten käyttöä jatkaneilla 7 mmHg alempi kuin potilailla, jotka saivat lumelääkettä. Pientä valsartaaniannosta saaneilla potilailla matalimman pitoisuuden aikainen systolinen verenpaine oli sama kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Valsartaanin annosriippuvainen antihypertensiivinen vaikutus oli yleisesti ottaen yhdenmukainen kaikissa demografisissa alaryhmissä.

Toiseen kliiniseen tutkimukseen osallistui 300 hypertensiivistä, iältään 6–18-vuotiaasta pediatria 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 samansuuruista valsartaania (15 mmHg) ja enalapriilia (14 mmHg) saaneilla potilailla (yhdenvertaisuuden p-arvo < 0,0001). Tulokset olivat samansuuntaiset diastolisen verenpaineen osalta (9,1 mmHg valsartaanilla ja 8,5 mmHg enalapriililla).

Kolmannessa, avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 150 iältään 6–17-vuotiaasta pediatria hypertensiopotilasta, soveltuvat potilaat (systolinen verenpaine ≥ 95 . iän, sukupuolen ja pituuden mukainen persentiili) saivat valsartaania 18 kuukauden ajan turvallisuuden ja siedettävyyden arvioimiseksi. Tähän tutkimukseen osallistuneista 150 potilaasta 41 sai samanaikaisesti myös muuta verenpainetta laskevaa lääkitystä. Potilaiden aloitus- ja ylläpitoannokset määritettiin heidän painoluokkiensa mukaan. Potilaat, joiden paino oli > 18...< 35 kg, ≥ 35 ...< 80 kg ja ≥ 80 ...< 160 kg, saivat

40 mg, 80 mg ja 160 mg annoksia, ja nämä annokset nostettiin 80 mg:aan, 160 mg:aan ja 320 mg:aan yhden viikon jälkeen. Puolella tutkimukseen mukaan otetuista potilaista (50,0 %, n = 75) oli krooninen munuaistauti, ja 29,3 %:lla (44:llä) potilaista oli vaiheen 2 (GFR 60–89 ml/min/1,73 m²) tai vaiheen 3 krooninen munuaistauti (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²). Systolinen verenpaine aleni keskimäärin 14,9 mmHg kaikilla potilailla (lähtöarvo 133,5 mmHg), 18,4 mmHg kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla (lähtöarvo 131,9 mmHg) ja 11,5 mmHg kroonista munuaistautia sairastamattomilla potilailla (lähtöarvo 135,1 mmHg). Potilaiden, joiden verenpaine saatiin yleisesti hallintaan (sekä systolinen että diastolinen verenpaine < 95. persentiili), prosenttiosuus oli hieman suurempi kroonista munuaistautia sairastavien ryhmässä (79,5 %) verrattuna kroonista munuaistautia sairastamattomien ryhmään (72,2 %).

Kliininen kokemus alle 6-vuotiaista lapsista

lältään 1–6-vuotiailla potilailla on tehty kaksi kliinistä tutkimusta, joista toiseen osallistui 90 ja toiseen 75 potilasta. Tutkimuksiin ei osallistunut alle 1-vuotiaita lapsia. Ensimmäisessä tutkimuksessa varmistettiin valsartaanin teho lumelääkkeeseen verrattuna, mutta annosvastetta ei voitu osoittaa. Toisessa tutkimuksessa suurempiin valsartaaniannoksiin liittyi verenpaineen huomattavampi aleneminen, mutta tilastollisesti merkitsevää annosvastetta ei havaittu eikä hoidon ero lumelääkkeeseen verrattuna ollut merkitsevä.

Valsartaania ei näiden ristiriitaisuuksien vuoksi suositella käytettäväksi tämän ikäryhmän hoitoon (ks. kohta 4.8).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset valsartaanin käytöstä kaikkien sydämen vajaatoimintaa ja äskettäisen sydäninfarktin seurauksena sydämen vajaatoimintaa sairastavien pediatrien potilasalaryhmien hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kun pelkkää valsartaania otetaan suun kautta, valsartaanin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2–4 tunnissa tableteilla ja 1–2 tunnissa oraalliliuoksella. Tablettien absoluuttinen biologinen hyötyosuus on keskimäärin 23 % ja oraalliliuoksen 39 %. Ruoka vähentää (AUC-arvona mitattua) valsartaanialtistusta noin 40 % ja plasman huippupitoisuuksia (C_{max}) noin 50 %, mutta noin 8 tunnin kuluttua annostelusta plasman valsartaanipitoisuudet ovat samankaltaiset riippumatta siitä, otettiinko lääke ruoan kanssa vai tyhjän mahaan. AUC-arvon aleneminen ei kuitenkaan johda hoitovaikutuksen kliinisesti merkitsevään heikkenemiseen, joten valsartaani voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Sydämen vajaatoimintapotilailla (koskee vain vahvuuksia 40 mg, 80 mg ja 160 mg)

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

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

Vain 30 % valsartaanin kokonaispuhdistumasta plasmasta tapahtuu munuaisten kautta. Kuten voidaan olettaa, systeeminen valsartaanialtistus ei korreloi munuaistoiminnan kanssa. Näin ollen annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilailla (kreatiniinipuhdistuma > 10 ml/min). Toistaiseksi ei ole kokemusta siitä, onko valsartaanin käyttö turvallista potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 10 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Näin ollen valsartaanin käytössä on noudatettava varovaisuutta näillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Valsartaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, eikä sitä todennäköisesti voida poistaa dialyysin avulla.

Maksan vajaatoiminta

Noin 70 % imeytyneestä annoksesta erittyy sappeen lähinnä kanta-aineen muodossa. Valsartaani ei biotransformoidu olennaisessa määrin. Altistuksen (AUC) todettiin kaksinkertaistuvan potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, verrattuna terveisiin henkilöihin. Plasman valsartaanipitoisuuksien ei kuitenkaan havaittu korreloivan maksan vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. 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 lääkemuotoa saaneilla aikuisilla.

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, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotalla emolle toksiset annokset (600 mg/kg/vrk) tiineyden viimeisten päivien ja imetyksen aikana johtivat poikasten eloonjäämisprosentin pienenemiseen, poikasten painonnousun vähenemiseen ja niiden kehityksen (ulkokorvien ja korvakäytävän aukeaminen) viivästymiseen (ks. kohta 4.6). Nämä rotalle annetut annokset (600 mg/kg/vrk) ovat mg/m^2 -vertailussa noin 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa suuret valsartaaniannokset (200–600 mg/kg) johtivat rotilla veren

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

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

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 angiotensiinikonvertaasin estäjien ja angiotensiini II tyyppin 1 reseptorin salpaajien odotettavissa 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. hedelmöittymisen jälkeiseen viikkoon saakka. Nuorilla rotilla tehdyssä valsartaanitutkimuksessa lääkettä annettiin päivään 70 saakka eikä vaikutuksia munuaisten kypsymiseen (4–6 viikkoa syntymän jälkeen) voida sulkea pois. Munuaisten toiminnallinen kypsyminen on ihmisen ensimmäisen elinvuoden ajan jatkuva prosessi. Siksi kliinistä merkitystä alle 1 vuoden ikäisille lapsille ei voida sulkea pois, mutta prekliiniset tiedot eivät kuitenkaan viittaa mihinkään turvallisuusriskiin yli 1 vuoden ikäisillä lapsilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Kroskarmelloosinatrium
Povidoni K29-K32
Talkki
Magnesiumstearaatti
Kolloidinen vedetön piidioksidi

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi
Makrogoli 3350
Talkki
Lesitiini (sisältää sojaöljyä) (E322)
Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rautaoksidi (E 172) [vain 40 mg, 80 mg ja 160 mg tabletit]
Punainen rautaoksidi (E 172) [vain 80 mg ja 160 mg tabletit]
Musta rautaoksidi (E 172) [vain 320 mg tabletit]
Paraoranssi (E 110) [vain 320 mg tabletit]

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

40 mg, 80 mg ja 160 mg tabletit:

3 vuotta pakattuna läpipainopakkaukseen (PVC/PE/PVDC-Al).

3 vuotta pakattuna polyeteenimuoviseen lääkepurkkiin.

320 mg tabletit:

4 vuotta pakattuna läpipainopakkaukseen (PVC/PE/PVDC-Al).

5 vuotta pakattuna polyeteenimuoviseen lääkepurkkiin.

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaukset (PVC/PE/PVDC-Al): Säilytä alle 30 °C.

Polyeteenimuoviset tablettipurkit: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

40 mg, 80 mg ja 160 mg tabletit:

Läpipainopakkaus (PVC/PE/PVDC-Al).

Pakkaus koot: 7, 14, 28, 30, 56, 98 ja 280 kalvopäällysteistä tablettia

Polyeteenimuovinen tablettipurkki (PE), jossa on kierrettävä PP-korkki.

Pakkaus koot: 7, 14, 28, 30, 56, 98 ja 280 kalvopäällysteistä tablettia

320 mg tabletit:

Läpipainopakkaus (PVC/PE/PVDC-Al).

Pakkaus koot: 7, 14, 28, 30, 56 ja 98 kalvopäällysteistä tablettia

Polyeteenimuovinen tablettipurkki (PE), jossa on lukkiutuva PE-korkki.

Pakkaus koot: 100 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76–78

220 Hafnarfjörður

Islanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

40 mg: 24409

80 mg: 24410
160 mg: 24411
320 mg: 30151

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

40 mg, 80 mg ja 160 mg tabletit:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.8.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.7.2013

320 mg tabletit:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.6.2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.2.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.8.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETSNAMN

Valsartan Actavis 40 mg filmdragerade tabletter
Valsartan Actavis 80 mg filmdragerade tabletter
Valsartan Actavis 160 mg filmdragerade tabletter
Valsartan Actavis 320 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg, 80 mg, 160 mg eller 320 mg valsartan.

Hjälpämnen med känd effekt:

En filmdragerad Valsartan Actavis 40 mg tablett innehåller 21,11 mg laktosmonohydrat och 0,126 mg lecitin (innehåller sojaolja).

En filmdragerad Valsartan Actavis 80 mg tablett innehåller 42,22 mg laktosmonohydrat och 0,252 mg lecitin (innehåller sojaolja).

En filmdragerad Valsartan Actavis 160 mg tablett innehåller 84,44 mg laktosmonohydrat och 0,504 mg lecitin (innehåller sojaolja).

En filmdragerad Valsartan Actavis 320 mg tablett innehåller 168,88 mg laktosmonohydrat, 1,01 mg lecitin (innehåller sojaolja) och 0,95 mg paraorange (E 110).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Valsartan Actavis 40 mg: Gul, oval, filmdragerad och bikonvex tablett med storleken 9 x 4,5 mm. Försedd med brytskåra på den ena sidan och märkt med "V" på den andra sidan av tabletten. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Valsartan Actavis 80 mg: Ljusröd, rund, filmdragerad och bikonvex tablett med diametern 8 mm. Försedd med brytskåra på bägge sidorna och märkt "V" på den ena sidan av tabletten. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Valsartan Actavis 160 mg: Gul, oval, filmdragerad och bikonvex tablett med storleken 15 x 6,5 mm. . Försedd med brytskåra på den ena sidan och märkt med "V" på den andra sidan av tabletten. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Valsartan Actavis 320 mg: Brun, oval, filmdragerad och bikonvex tablett med storleken 19 x 8,2 mm. Försedd med brytskåra på den ena sidan och i kanterna samt märkt med "V" på den andra sidan av tabletten. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Valsartan Actavis 40 mg tabletter:

Hypertoni

Behandling av hypertoni hos barn och ungdomar i åldern 6 - 18 år.

Nyligen genomgången hjärtinfarkt

Behandling av kliniskt stabila vuxna patienter med symtomatisk hjärtsvikt eller asymtomatisk systolisk vänsterkammardysfunktion efter nyligen (12 timmar–10 dagar) genomgången hjärtinfarkt (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Hjärtsvikt

Behandling av vuxna patienter med symtomatisk hjärtsvikt när ACE-hämmare inte tolerats, eller som en tillägsbehandling till ACE-hämmare hos patienter som inte tolererar betablockerare och när mineralkortikoidreceptorantagonister inte kan användas (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1).

Valsartan Actavis 80 mg och 160 mg tabletter:

Hypertoni

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

Nyligen genomgången hjärtinfarkt

Behandling av kliniskt stabila vuxna patienter med symtomatisk hjärtsvikt eller asymtomatisk systolisk vänsterkammardysfunktion efter nyligen (12 timmar–10 dagar) genomgången hjärtinfarkt (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Hjärtsvikt

Behandling av vuxna patienter med symtomatisk hjärtsvikt när ACE-hämmare inte tolereras, eller som en tillägsbehandling till ACE-hämmare hos patienter som inte tolererar betablockerare och när mineralkortikoidreceptorantagonister inte kan användas (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1).

Valsartan Actavis 320 mg tabletter:

Hypertoni

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Hypertoni (gäller endast styrkorna 80 mg, 160 mg och 320 mg)

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

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

Nyligen genomgången hjärtinfarkt (gäller endast styrkorna 40 mg, 80 mg och 160 mg)

Behandling kan inledas hos kliniskt stabila patienter så tidigt som 12 timmar efter en hjärtinfarkt. Efter en startdos på 20 mg två gånger dagligen, ska valsartan titreras till 40 mg, 80 mg och 160 mg två gånger dagligen under de påföljande veckorna. Startdosen fås genom en halvering av 40 mg-tabletten. Den maximala måldosen är 160 mg två gånger dagligen. I allmänhet rekommenderas att patienterna kommer upp i en dosnivå om 80 mg två gånger dagligen två veckor efter påbörjad behandling och att den maximala måldosen, 160 mg två gånger dagligen, uppnås efter tre månader, baserat på patientens tolerabilitet. Om symptomgivande hypotension eller nedsatt njurfunktion uppträder, ska en dosreduktion övervägas.

Valsartan kan användas av patienter, som behandlas med andra läkemedel efter hjärtinfarkt, t.ex. trombolytika, acetylsalicylsyra, betablockerare, statiner och diuretika. Kombination med ACE-hämmare rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Utvärdering av patienter efter hjärtinfarkt ska alltid omfatta bedömning av njurfunktion.

Hjärtsvikt (gäller endast styrkorna 40 mg, 80 mg och 160 mg)

Den rekommenderade startdosen Valsartan Actavis är 40 mg två gånger dagligen. Upptitrering till 80 mg och 160 mg två gånger dagligen ska göras i intervall om minst två veckor till den högre dosen, beroende på vad patienten tolererar. Dosreduktion av samtidiga diuretika ska övervägas. Den maximalt administrerade dygnsdosen i kliniska prövningar har varit 320 mg i två uppdelade doser.

Valsartan kan administreras tillsammans med andra behandlingar för hjärtsvikt. En trippelkombination bestående av en ACE-hämmare, valsartan och en betablockerare eller ett kaliumsparande diuretikum rekommenderas dock inte (se avsnitt 4.4 och 5.1). Utvärdering av patienter med hjärtsvikt ska alltid inkludera en bedömning av njurfunktionen.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig hos äldre patienter.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för vuxna patienter med kreatininclearance >10 ml/min (se avsnitt 4.4 och 5.2). En kombination av valsartan och aliskiren är kontraindicerat hos patienter med njurinsufficiens (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.3).

Diabetes

En kombination av valsartan och aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes (se avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Valsartan Actavis 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 mildt till måttligt nedsatt leverfunktion utan kolestas ska dosen valsartan inte överstiga 80 mg.

Pediatrik population

Pediatrik hypertoni

Barn och ungdomar i åldern 6 - 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 dem som väger 35 kg eller mer. Dosen bör justeras baserat på blodtryckssvar. De maximala doser som studerats i kliniska studier presenteras i tabellen nedan.

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

Vikt	Maximala doser som studerats 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 under 6 år

Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2. Säkerhet och effekt av valsartan för barn i åldern 1–6 år har dock inte fastställts.

Användning hos pediatrika patienter i åldern 6 - 18 år med nedsatt njurfunktion

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

Användning hos pediatrika patienter i åldern 6 - 18 år med nedsatt leverfunktion

Som hos vuxna är Valsartan Actavis kontraindicerat hos pediatrika 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 hos pediatrika patienter med mildt till måttligt nedsatt leverfunktion. Dosen valsartan ska inte överstiga 80 mg hos dessa patienter.

Pediatrik hjärtsvikt och nyligen genomgången hjärtinfarkt

Valsartan rekommenderas inte för behandling av hjärtsvikt eller nyligen genomgången hjärtinfarkt hos barn och ungdomar under 18 år då data avseende säkerhet och effekt saknas.

Administreringssätt

Valsartan Actavis ska tas med vatten, men kan tas oberoende av måltider.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, sojaolja, jordnötsoolja eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svårt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och kolestas.
- Andra och tredje trimestern av en graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Samtidig användning av Valsartan Actavis och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerat 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 medicinering med kaliumtillskott, kaliumsparande diuretika, saltersättningsmedel innehållande kalium eller medel som kan höja kaliumnivåerna (heparin etc.) rekommenderas inte. Adekvat övervakning av kaliumnivåerna bör ske.

Patienter med natrium-/eller vätskebrist

Hos patienter med svår natrium- och/eller vätskebrist (t.ex. vid behandling med höga doser diuretika) kan i sällsynta fall symtomgivande hypotension uppträda efter att behandling med valsartan påbörjats. Natrium- och/eller vätskebrist ska korrigeras innan behandling med Valsartan Actavis påbörjas, t.ex. genom en sänkning av diuretikadosen.

Njurartärstenos

För patienter med bilateral njurartärstenos eller unilateral stenosis 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 en stegring 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 av om en behandling med valsartan är säker hos patienter som nyligen har genomgått en njurtransplantation.

Primär hyperaldosteronism

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

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.

Nedsatt njurfunktion

Det finns för närvarande inte någon erfarenhet av om en behandling med valsartan är säkert hos patienter med ett kreatininclearance 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 kreatininclearance på > 10 ml/min (se avsnitt 4.2 och 5.2). Ett samtidigt bruk av angiotensinreceptorblockerare (ARB, som t.ex. valsartan) och aliskiren är kontraindicerat hos patienter med njurinsufficiens ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Nedsatt leverfunktion

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

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 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 (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Nyligen genomgången hjärtinfarkt (gäller endast styrkorna 40 mg, 80 mg och 160 mg)

Kombinationen av kaptopril och valsartan har inte visat på någon ytterligare klinisk nytta; däremot ökade risken för biverkningar jämfört med behandling med respektive läkemedel ensamt (se avsnitt 4.2 och 5.1). Därför rekommenderas inte kombinationen valsartan och ACE-hämmare.

Försiktighet ska iakttas när behandling inleds hos patienter efter hjärtinfarkt. Utvärderingen av patienter efter hjärtinfarkt ska alltid också omfatta en bedömning av njurfunktionen (se avsnitt 4.2).

Användning av Valsartan Actavis hos patienter efter hjärtinfarkt resulterar vanligtvis i en viss sänkning av blodtrycket, men det är oftast inte nödvändigt att avbryta behandlingen på grund av fortsatt symtomgivande hypotension, under förutsättning att doseringsanvisningarna följs (se avsnitt 4.2).

Hjärtsvikt (gäller endast styrkorna 40 mg, 80 mg och 160 mg)

Risken för biverkningar, i synnerhet hypertoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt), kan öka när Valsartan Actavis används i kombination med en ACE-hämmare. Hos patienter med hjärtsvikt har inte trippelkombinationen bestående av en ACE-hämmare, en betablockerare och Valsartan Actavis visat någon klinisk tilläggsnytta (se avsnitt 5.1). Den här kombinationen ökar till synes risken för biverkningar och rekommenderas därför inte. Trippelkombinationen bestående av en ACE-hämmare, en mineralokortikoidreceptorantagonist och valsartan rekommenderas inte heller. Dessa kombinationer får endast användas under övervakning av en specialist och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

Försiktighet ska iakttas när en behandling initieras hos patienter med hjärtsvikt. Utvärdering av patienter med hjärtsvikt ska alltid inkludera en bedömning av njurfunktionen (se avsnitt 4.2).

Användning av Valsartan Actavis hos patienter med hjärtsvikt resulterar vanligen i en viss sänkning av blodtrycket, men utsättning av behandlingen på grund av fortsatt symtomatisk hypotoni är i regel inte nödvändig under förutsättning att doseringsanvisningarna följs (se avsnitt 4.2).

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

Andra tillstånd med stimulering av renin-angiotensinsystemet (gäller endast styrkan 320 mg)

Hos patienter vars njurfunktion kan vara beroende av renin-angiotensinsystemets aktivitet (t.ex. patienter med svår kongestiv hjärtsvikt) har behandling med ACE-hämmare associerats med oliguri och/eller progressiv azotemi och i sällsynta fall med akut njursvikt och/eller dödsfall. Eftersom valsartan är en angiotensin II-receptorblockerare kan det inte uteslutas att användningen av valsartan kunde leda till en nedsättning av njurfunktionen.

Tidigare angioödem

Angioödem, inklusive svullnad i struphuvud och stämband, 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. En behandling med valsartan bör omedelbart avbrytas hos patienter som utvecklar angioödem, och behandlingen med valsartan bör inte tas upp på nytt (se avsnitt 4.8).

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

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister 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-receptorblockerare 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 ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

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

Pediatrik population

Nedsatt njurfunktion

Användning hos pediatrika patienter med ett kreatininclearance < 30 ml/min och pediatrika patienter som får dialys har inte studerats. Valsartan rekommenderas därför inte till dessa patienter. Ingen dosjustering krävs för pediatrika patienter med ett kreatininclearance > 30 ml/min (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Njurfunktion och serumkalium bör följas noga under behandling med valsartan. Detta gäller särskilt när valsartan ges vid andra tillstånd (såsom feber, dehydrering) som kan försämra njurfunktionen. Ett samtidigt bruk av angiotensinreceptorblockerare (ARB, som t.ex. valsartan) och aliskiren är kontraindicerat hos patienter med njurinsufficiens (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Nedsatt leverfunktion

Som hos vuxna, är Valsartan Actavis kontraindicerat hos pediatrika patienter med gravt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och hos patienter med kolestas (se avsnitt 4.3 och 5.2). Den kliniska erfarenheten med valsartan hos pediatrika patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion är ringa. Hos dessa patienter ska dosen valsartan inte överstiga 80 mg per dygn.

Hjälpämnen

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Lecitin

Patienter som är allergiska mot jordnötter eller soja ska inte använda detta läkemedel.

Natrium

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

Paraorange (E 110)

Valsartan Actavis 320 mg filmdragerade tabletter innehåller paraorange (E 110), vilket kan ge allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) med ARB, ACE-hämmare eller aliskiren
Ett samtidigt bruk av angiotensinreceptorblockerare (ARB) (inklusive valsartan) eller ACE-hämmare och aliskiren är kontraindicerat hos patienter med *diabetes mellitus* eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.3).

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) via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare 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 ökning av serumkoncentrationen av litium samt toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med ACE-hämmare. Erfarenhet av samtidig bruk av valsartan och litium saknas och en sådan kombination rekommenderas därför inte. Om denna kombination visar sig vara nödvändig, rekommenderas en noggrann övervakning av litiumnivåerna i serum. Om ett diuretikum dessutom används, kan risken för litiumtoxicitet förmodligen ökas ytterligare.

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg, saltersättningsmedel som innehåller kalium och andra substanser som kan höja kaliumnivåerna

Om läkemedel som möjligen kan påverka kaliumnivåerna anses nödvändigt i kombination med valsartan, är övervakning av kaliumnivåerna i plasma på sin plats.

Försiktighet krävs vid samtidig användning

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), inklusive selektiva COX2-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 en ökad risk för försämrad njurfunktion och en höjning 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 och glibenklamid.

Pediatrisk population

Vid hyperton hos barn och ungdomar, där underliggande njuravvikelse är vanliga, rekommenderas försiktighet vid samtidig användning av valsartan och andra substanser som hämmar renin-angiotensin-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 tyder på en ökad risk. Resultaten är dock inte helt entydiga, men en lätt ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-antagonister, men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp som för ACE-hämmare. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar en eventuell 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, vid behov, en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att en behandling med angiotensin II-antagonister under den andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni samt hyperkalemi) (se också avsnitt 5.3).

Om exponering för angiotensin II-antagonister förekommit under graviditetens andra och tredje trimester rekommenderas ultraljudskontroll av fostrets njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-antagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

Eftersom ingen information angående användning av valsartan under amning finns, rekommenderas inte Valsartan Actavis, 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 på 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 har utförts. Vid framförande av fordon och användning av maskiner bör det tas i beaktande att tillfällig yrsel eller trötthet ibland kan förekomma.

4.8 Biverkningar

I kontrollerade kliniska studier hos vuxna patienter med hypertoni var den totala biverkningsincidensen jämförbar med placebo och överensstämmande 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 ($< 1/10\ 000$), inklusive enstaka rapporter. Inom varje frekvensområde rangordnas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Det är inte möjligt att tillämpa biverkningsfrekvens för de biverkningar som rapporterats från erfarenhet efter lansering och i laboratorieresultat, och dessa 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, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Hosta
Magtarmkanalen	
Mindre vanliga	Buksmärtor
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens	Förhöjda leverfunktionsvärden, inklusive ökning av serumbilirubin
Hud och subkutan vävnad	
Ingen känd frekvens	Angioödem, utslag, klåda, bullös dermatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens	Myalgi
Njurar och urinvägar	
Ingen känd frekvens	Njursvikt och nedsatt njurfunktion, förhöjt serumkreatinin
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	

Mindre vanliga	Trötthet
----------------	----------

Pediatrik population

Hypertoni

Den blodtryckssänkande effekten av valsartan har utvärderats i två randomiserade, dubbelblinda kliniska studier (var och en följd av en förlängningsperiod eller -studie) och en öppen studie. Dessa studier inkluderade 711 pediatrika patienter i åldern 6 - 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 pediatrika patienter i åldern 6 - 18 år jämfört med vad som tidigare rapporterats för vuxna.

En sammanslagen analys av 560 pediatrika 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 (kronisk njursjukdom) (GFR < 90 ml/min/1,73m² vid studiestart). Sammanlagt 45 (8,0 %) patienter avbröt sitt deltagande i studien på grund av biverkningar. Totalt upplevde 111 (19,8 %) patienter biverkningar, med huvudvärk (5,4 %), yrsel (2,3 %) och hyperkalemi (2,3 %) som de vanligaste. Hos patienter med CKD var de mest frekventa biverkningarna hyperkalemi (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 hos patienter som fick enbart valsartan.

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

I en dubbelblind, randomiserad studie på 90 barn i åldern 1 - 6 år med påföljande öppen fortsättningsstudie på ett år, observerades två dödsfall och i enstaka fall betydande förhöjningar av levertransaminaserna. Dessa fall inträffade i en population som hade ett betydande antal samtidiga sjukdomstillstånd. Ett orsakssamband med valsartan har inte fastställts. I en annan randomiserad studie på 75 barn (1 - 6 år) sågs inga dödsfall eller fall av betydande förhöjda transaminaser i samband med valsartan.

Hyperkalemi sågs oftare hos barn och ungdomar i åldern 1 - 18 år med underliggande kronisk njursjukdom (CKD).

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 patienter med hjärtsvikt anges i följande tabell.

- **Patienter efter hjärtinfarkt och/eller med 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	Hyperkalemi
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, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Hosta
Magtarmkanalen	
Mindre vanliga	Illamående, diarré
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens	Förhöjda leverfunktionsvärden
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Angioödem
Ingen känd frekvens	Utslag, klåda, bullös dermatit
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 symtom och/eller symtom vid administrationsstället	
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 nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

En överdosering av valsartan kan ge uttalad hypotension, vilket kan leda till en lägre medvetandegrad, cirkulatorisk kollaps och/eller chock.

Behandling

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

Om hypotension uppstår, ska patienten läggas ner och korrigerad av blodvolym ske.

Det är inte sannolikt att valsartan kunde avlägsnas med hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-receptorblockerare (ARBs), ATC-kod: C09CA03

Valsartan är en oralt aktiv, potent och specifik angiotensin II-receptorantagonist. Läkemedlet inverkar selektivt på AT₁-receptorsubtypen, som förmedlar de kända effekterna av angiotensin II. De ökade plasmanivåerna av angiotensin II som åstadkoms av AT₁-receptorblockaden med valsartan kan stimulera oblockerade AT₂-receptorer, vilket tycks motverka effekten av AT₁-receptorn.

Valsartan innehåller 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 den kardiovaskulära regleringen.

Valsartan hämmar inte ACE (även kallat kininas II) som omvandlar angiotensin I till angiotensin 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 skulle vara 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 som fick valsartan och 19,0 % av dem som fick ett tiaziddiuretikum i studien, jämfört med 68,5 % av dem som behandlades med en ACE-hämmare ($p < 0,05$).

Hypertoni (gäller endast styrkorna 80 mg, 160 mg och 320 mg)

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

Efter oral administrering av en engångsdos av valsartan ses hos de flesta patienter en blodtryckssänkande effekt inom 2 timmar, och maximal effekt uppnås på 4 till 6 timmar. Effekten kvarstår i 24 timmar efter administrering. Vid upprepad administrering är den blodtryckssänkande effekten påtaglig inom 2 veckor, medan maximal effekt uppnås inom 4 veckor. Denna kvarstår sedan vid långtidsbehandling. Vid kombination med hydroklortiazid erhålls en signifikant ytterligare sänkning av blodtrycket i jämförelse mot valsartan ensamt.

En plötslig utsättning av valsartan har inte förknippats med någon rekyleffekt ("reboundfenomen") vad gäller hypertoni eller några andra kliniska biverkningar.

Hos hypertoni-patienter med typ 2-diabetes och mikroalbuminuri har valsartan visat sig reducera albuminutsöndringen i urinen. I studien MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) undersöktes reduktionen av albuminutsöndring i urinen (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 mikrog/min; amlodipin: 55,4 mikrog/min), normalt eller högt blodtryck och bevarad njurfunktion (blodkreatinin < 120 mikromol/l). Vid 24 veckor hade mängden albumin i urinen minskat ($p < 0,001$) med 42 % (-24,2 mikrog/min; 95 % KI: -40,4 till -19,1) med valsartan och ca 3 % (-1,7 mikrog/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 mängden albumin i urinen hos 391 hypertoni-patienter (blodtryck = 150/88 mmHg) med typ 2-diabetes, albuminuri (medelvärde: 102 mikrog/min; 20–700 mikrog/min) och bevarad njurfunktion (genomsnittligt serumkreatinin = 80 mikromol/l). Patienterna randomiserades till att få en av 3 doser av valsartan (160, 320 eller 640 mg en gång dagligen) och de behandlades i 30 veckor. Syftet med studien var att fastställa optimal dos av valsartan för reduktion av albumin i urinen hos hypertoni-patienter med typ 2-diabetes. Vid 30 veckor var den procentuella förändringen av albumin i urinen signifikant reducerad med 36 % jämfört med utgångsvärdet vid behandling med valsartan 160 mg (95 % KI: 22 - 47 %) och med 44 % vid behandling med valsartan 320 mg (95 % KI: 31 - 54 %). Man drog slutsatsen att 160–320 mg valsartan gav kliniskt relevant reduktion av albumin i urinen hos hypertoni-patienter med typ 2-diabetes.

Nyligen genomgånngen hjärtinfarkt (gäller endast styrkorna 40 mg, 80 mg och 160 mg)

Studien VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) var en randomiserad, kontrollerad, multinationell, dubbelblind studie med 14 703 patienter med akut hjärtinfarkt och tecken, symtom eller radiologiska bevis på kongestiv hjärtsvikt och/eller bevis på systolisk vänsterkammardysfunktion (ejektionsfraktion ≤ 40 % med radionuklidventrikulografi eller ≤ 35 % med ekokardiografi eller kontrastangiografi av vänsterkammaren). Patienterna randomiserades inom 12 timmar till 10 dagar efter debut av symtom på hjärtinfarkt till valsartan, kaptopril eller en kombination av bägge. Behandlingstiden var i medeltal 2 år. Det primära effektmåttet var tid till total mortalitet, oberoende av orsak.

Valsartan var lika effektivt som kaptopril för att reducera total mortalitet efter hjärtinfarkt.

Totalmortaliteten var likartad i valsartan- (19,9 %), kaptopril- (19,5 %) och valsartan + kaptopril- (19,3 %) grupperna. Kombination av valsartan och kaptopril gav ingen ytterligare nytta jämfört med kaptopril ensamt. Det var ingen skillnad mellan valsartan och kaptopril i total mortalitet baserat på ålder, kön, etnisk folkgrupp, behandling före studiestart eller bakomliggande sjukdomar. Valsartan var även effektivt när det gällde att förlänga tiden till och reducera kardiovaskulär mortalitet, sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt, återkommande hjärtinfarkt, hjärtstillestånd med påföljande lyckad återupplivning och icke-fatal stroke (sekundärt sammansatt effektmått).

Valsartans säkerhetsprofil överensstämde med det kliniska förloppet hos patienter som behandlades efter hjärtinfarkt. När det gäller njurfunktion, observerades en fördubbling av serumkreatinin hos 4,2 % av de patienter som behandlades med valsartan, hos 4,8 % av dem som behandlades med valsartan + kaptopril och hos 3,4 % av dem som behandlades med kaptopril. Avbrytande av behandling på grund av olika typer av störningar i njurfunktionen förekom hos 1,1 % av de patienter som behandlades med valsartan, 1,3 % av dem som fick valsartan + kaptopril och 0,8 % av dem som fick kaptopril. En bedömning av njurfunktionen ska inkluderas i utvärderingen av patienter efter hjärtinfarkt.

Det fanns ingen skillnad i total mortalitet, kardiovaskulär mortalitet eller morbiditet då betablockerare gavs tillsammans med kombinationen av valsartan + kaptopril, valsartan ensamt eller kaptopril ensamt.

Oberoende av behandling var mortaliteten lägre i den grupp av patienter som behandlades med betablockerare, vilket antyder att den kända nyttan av betablockerare i denna population bibehölls även i denna studie.

Hjärtsvikt (gäller endast styrkorna 40 mg, 80 mg och 160 mg)

Val-HeFT var en randomiserad, kontrollerad, multinationell klinisk prövning där valsartan jämfördes mot placebo med avseende på morbiditet och mortalitet hos 5 010 patienter med hjärtsvikt av NYHA-klass II (62 %), III (36 %) och IV (2 %) samt sedvanlig behandling. Vänsterkammarejektionsfraktionen (LVEF) var < 40 % och den interna, diastoliska vänsterkammardiametern (LVIDD) $> 2,9$ cm/m². Behandlingen före studiestart inkluderade ACE-hämmare (93 %), diuretika (86 %), digoxin (67 %) och betablockerare (36 %). Uppföljningstiden var i genomsnitt nästan två år. Den dagliga medeldosen av valsartan i Val-HeFT var 254 mg. Studien hade två primära effektmått: totalmortalitet (tid till dödsfall) och sammansatt mortalitet och hjärtsviktsmorbiditet (tid till första morbida händelse); definierad som dödsfall, plötslig död trots återupplivningsförsök, sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller intravenös tillförsel av inotropa eller vasodilaterande läkemedel under fyra timmar eller mer utan sjukhusinläggning.

Totalmortaliteten var likartad ($p =$ icke signifikant) i grupperna som fick valsartan (19,7 %) och placebo (19,4 %). Den huvudsakliga nyttan var en 27,5 % (95 % KI: 17 - 37 %) reduktion av risken för tid till första sjukhusinläggning för hjärtsvikt (13,9 % mot 18,5 %). Resultat som tycktes vara till fördel för placebo (sammansatt mortalitet och morbiditet var 21,9 % i placebo- mot 25,4 % i valsartangruppen) observerades hos de patienter som fick trippelkombinationen av ACE-hämmare, betablockerare och valsartan.

I en subgrupp av patienter som inte fick ACE-hämmare ($n = 366$) var nyttan avseende morbiditet störst. I denna subgrupp minskade totalmortaliteten signifikant vid behandling med valsartan med 33 % jämfört med placebo (95 % KI: -6 % - 58 %) (17,3 % med valsartan mot 27,1 % med placebo) och den sammansatta mortalitets- och morbiditetsrisken reducerades signifikant med 44 % (24,9 % med valsartan mot 42,5 % med placebo).

Hos patienter som fick en ACE-hämmare utan betablockerare var totalmortaliteten likartad ($p =$ icke signifikant) i grupperna som fick valsartan (21,8 %) och placebo (22,5 %). Den sammansatta mortalitets- och morbiditetsrisken var signifikant reducerad med 18,3 % (95 % KI: 8 % - 28 %) med valsartan jämfört med placebo (31,0 % - 36,3 %).

I den totala Val-HeFT-populationen uppvisade patienter som behandlades med valsartan en signifikant förbättring i NYHA-klass samt tecken och symtom på hjärtsvikt (inklusive dyspné, trötthet, ödem och rassel) jämfört mot placebo. Patienter som behandlades med valsartan hade en bättre livskvalitet (Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life score), vilket visades genom ett förbättrat livskvalitetsvärde från utgångsmätning till slutmätning jämfört med placebo. Ejektionsfraktionen var signifikant högre hos patienter som behandlades med valsartan och den diastoliska vänsterkammardiametern var signifikant reducerad från utgångsmätning till slutmätning jämfört med placebo.

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-receptorblockerare.

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 visade inte någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, 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-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare 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-receptorblockerare 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 biverkningar. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskirengruppen än i placebogrupperna, och biverkningar samt allvarliga biverkningar (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebogrupperna.

Pediatrik population

Hypertoni

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

Klinisk erfarenhet hos barn på 6 år eller äldre

I en klinisk studie med 261 hypertensiva pediatrika patienter i åldern 6 - 16 år, fick patienter som vägde < 35 kg dagligen 10, 40 eller 80 mg valsartan i form av tabletter (låga, medelhöga och höga doser), medan patienter som vägde \geq 35 kg dagligen fick 20, 80 och 160 mg valsartan i form av tabletter (låga, medelhöga och höga doser). Efter 2 veckor hade valsartan reducerat både det systoliska och det diastoliska blodtrycket på ett dosberoende sätt.

Överlag minskade de tre dosnivåerna av valsartan (låg, medelhög och hög) signifikant det systoliska blodtrycket med 8, 10, respektive 12 mmHg från basnivåvärdet. Patienterna re-randomiserades 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 hos

de patienter som fick placebo. Hos patienter som fick den lägre dosen av valsartan var systoliskt blodtryck vid dalvärdet liknande det som hos patienter som fick placebo. Sammantaget var den dosberoende, blodtryckssänkande effekten av valsartan genomgående i alla demografiska undergrupper.

I en annan klinisk studie med 300 hypertensiva pediatrika patienter i åldern 6 - 18 år randomiserades berättigade patienter att ta antingen valsartan- eller enalapriltabletter i 12 veckors tid. Barn som vägde ≥ 18 kg och < 35 kg fick valsartan 80 mg eller enalapril 10 mg, de som vägde ≥ 35 kg och < 80 kg fick valsartan 160 mg eller enalapril 20 mg, och de som vägde ≥ 80 kg fick valsartan 320 mg eller enalapril 40 mg. Reduktionen av det systoliska blodtrycket 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 pediatrika patienter i åldern 6 - 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 annan samtidig blodtryckssänkande mediciner. Patienterna doserades baserat på deras viktgrupper för start- och underhållsdoser. Patienter som vägde > 18 till < 35 kg, ≥ 35 till < 80 kg och ≥ 80 till < 160 kg fick 40 mg, 80 mg respektive 160 mg valsartan, och doserna titrerades sedan till 80 mg, 160 mg respektive 320 mg efter en vecka. Ena hälften av patienterna (50,0 %, n = 75) hade kronisk njursjukdom (CKD) och 29,3 % (44 patienter) hade CKD i stadium 2 eller 3 (stadium 2: GFR 60–89 ml/min/1,73 m²; stadium 3: GFR 30–59 ml/min/1,73m²). Den genomsnittliga sänkningen av det systoliska blodtrycket var 14,9 mmHg hos alla patienter (133,5 mmHg vid studiestart); med 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

Två kliniska studier har utförts på barnpatienter i åldern 1–6 år. I den ena deltog 90 patienter och i den andra 75. Inga barn under 1 år deltog. I den första studien bekräftades effekten av valsartan i jämförelse mot placebo, men dosrespons kunde inte påvisas. I den andra studien förknippades högre valsartandoser med en större sänkning av blodtrycket, men statistiskt signifikant dosrespons kunde inte konstateras, och skillnaden i jämförelse mot behandling med placebo var inte signifikant.

På grund av denna diskrepans rekommenderas valsartan inte för behandling av ifråga varande åldersgrupp (se avsnitt 4.8).

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

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 oral lösning. Genomsnittlig absolut biotillgänglighet är 23 % med tabletter och 39 % med oral lösning. När valsartan ges tillsammans med föda, minskar exponeringen (mätt som AUC) för valsartan med ca 40 % och den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) med ca 50 %. Plasmakoncentrationerna av valsartan från ca 8 tim efter administrering är dock likartad såväl med som 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 till serumalbumin.

Metabolism

Valsartan biotransformeras i relativt liten utsträckning, eftersom endast ca 20 % av dosen elimineras i form av 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 eliminationskinetik ($t_{1/2\alpha} < 1$ timme och $t_{1/2\beta}$ 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/tim (ca 30 % av totalclearance). Valsartans halveringstid är 6 timmar.

Hos patienter med hjärtsvikt (gäller endast styrkorna 40 mg, 80 mg och 160 mg):

Den genomsnittliga tiden till maximal plasmakoncentration och elimineringshalveringstiden för valsartan hos patienter med hjärtsvikt är likartad med den som observerats hos friska frivilliga försökspersoner. AUC och C_{max} för valsartan är nästan proportionella mot ökande dos inom det kliniska dosområdet (40 - 160 mg två gånger dagligen). Den genomsnittliga ackumuleringsfaktorn är ca 1,7. Skenbar clearance för valsartan efter oral administrering är ca 4,5 liter/timme. Åldern påverkar inte skenbar clearance hos patienter med hjärtsvikt.

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

Endast 30 % av total plasmaclearance sker via njurarna. Som förväntat, 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 kan sannolikt inte avlägsnas 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 pediatrika patienter (i åldern 1 - 16 år), gavs en enkeldos av en suspension med valsartan (medelvärde: 0,9 - 2 mg/kg, med en maximal dos på 80 mg). Clearance (liter/timme/kg) av valsartan var jämförbar i hela åldersgruppen 1 - 16 år och liknade den för vuxna, som erhållit samma formulering.

Nedsatt njurfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Hos råtta ledde maternellt toxiska doser (600 mg/kg/dag) under dräktighetens 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 människa baserat på mg/m^2 (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) en sänkning av röda blodkroppsp parametrar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit) hos råtta, samt tecken på förändringar i njurhemodynamik (något förhöjd ureahalt i plasma, renal tubulär hyperplasi och basofili hos hanråttor). Dessa doser hos råtta (200 - 600 mg/kg/dag) är ca 6 och 18 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa baserat på mg/m^2 (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 allvarigare, särskilt i njurarna där förändringarna utvecklades till nefropati med förhöjda urea- och kreatininvärden.

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

Pediatrik 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 på 4 mg/kg/dag på basis av systemisk exponering) gav bestående, irreversibla njurskador. Dessa effekter som nämns ovan utgör en förväntad, överdrivet 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, och kan ibland sträcka sig upp till 44 veckor efter befruktningen 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 människa. Följaktligen kan en klinisk relevans hos barn under 1 års ålder inte uteslutas, medan prekliniska data ändå inte indikerar någon säkerhetsrisk för barn äldre än 1 år.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Povidon K29-K32
Talk
Magnesiumstearat

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Filmdragering

Polyvinylalkohol

Makrogol 3350

Talk

Lecitin (innehåller sojaolja) (E 322)

Titandioxid (E 171)

Gul järnoxid (E 172) [endast styrkorna 40 mg, 80 mg och 160 mg]

Röd järnoxid (E 172) [endast styrkorna 80 mg och 160 mg]

Svart järnoxid (E 172) [endast styrkan 320 mg]

Paraorange (E 110) [endast styrkan 320 mg]

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Styrkorna 40 mg, 80 mg och 160 mg:

3 år i blister (PVC/PE/PVDC-Al).

3 år i tablettburk av polyetenplast.

Styrkan 320 mg:

4 år i blister (PVC/PE/PVDC-Al).

5 år i tablettburk av polyetenplast.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blister (PVC/PE/PVDC-Al): Förvaras vid högst 30 °C.

Tablettburkar av polyetenplast: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Styrkorna 40 mg, 80 mg och 160 mg:

Blister (PVC/PE/PVDC-Al).

Förpackningsstorlekar: 7, 14, 28, 30, 56, 98 och 280 filmdragerade tabletter.

Tablettburkar av polyetenplast (PE) med skruvlock av PP.

Förpackningsstorlekar: 7, 14, 28, 30, 56, 98 och 280 filmdragerade tabletter.

Styrkan 320 mg:

Blister (PVC/PE/PVDC-Al).

Förpackningsstorlekar: 7, 14, 28, 30, 56 och 98 filmdragerade tabletter.

Tablettburkar av polyetenplast (PE) med barnsäkert lock av PE.

Förpackningsstorlekar: 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76–78
220 Hafnarfjörður
Island

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40 mg: 24409
80 mg: 24410
160 mg: 24411
320 mg: 30151

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Styrkorna 40 mg, 80 mg och 160 mg:
Datum för det första godkännandet: 25.8.2008
Datum för den senaste förnyelsen: 24.7.2013

Styrkan 320 mg:
Datum för det första godkännandet: 14.6.2012
Datum för den senaste förnyelsen: 24.2.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

6.8.2020