

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valsartan Krka 40 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Valsartan Krka 80 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Valsartan Krka 160 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

	40 mg kalvopäällysteiset tabletit	80 mg kalvopäällysteiset tabletit	160 mg kalvopäällysteiset tabletit
laktoosi	14,25 mg/tabletti	28,5 mg/tabletti	57 mg/tabletti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

40 mg kalvopäällysteisen tabletin kuvaus: keltaruskea, pyöreä, lievästi kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre.

80 mg:n kalvopäällysteisen tabletin kuvaus: vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre.

160 mg:n kalvopäällysteisen tabletin kuvaus: keltaruskea, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre.

Kaikki kolme tablettivahvuutta voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

40 mg tabletit:

Hypertensio

6-18 -vuotiaiden lasten ja nuorten hypertension hoito.

Äskettäinen sydäninfarkti

Äskettäisen (12 tuntia-10 päivää vanhan) sydäninfarktin jälkeiseen hoitoon kliinisesti stabiileille aikuispotilaille, 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 estäjä 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).

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 jälkeiseen hoitoon kliinisesti stabiileille potilaille, 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 estäjä 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).

## **4.2 Annostus ja antotapa**

### Annostus

40 mg tabletit:

### Äskettäinen sydäninfarkti

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

Maksimaalinen tavoiteannos on 160 mg kahdesti vuorokaudessa. Yleisesti ottaen suositellaan, 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, annoksen pienentämistä on harkittava.

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

Sydäninfarktin saaneiden potilaiden munuaisten toiminta on aina myös arvioitava.

### Sydämen vajaatoiminta

Valsartan Krka -hoidon suositeltu 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, diureettiannoksen pienentämistä on harkittava. Suurin kliinissä tutkimuksissa annettu vuorokausiannos oli 320 mg vuorokaudessa jaettuna kahteen annokseen.

Valsartaania voidaan antaa samanaikaisesti muiden sydämen vajaatoimintahoidojen 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.

80 mg ja 160 mg tabletit:

### Hypertensio

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

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

### Äskettäinen sydäninfarkti

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

Maksimaalinen tavoiteannos on 160 mg kahdesti vuorokaudessa. Yleisesti ottaen suositellaan, 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, annoksen pienentämistä on harkittava.

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

Sydäninfarktin saaneilta potilailta on aina arvioitava myös munuaistoiminta.

### Sydämen vajaatoiminta

Valsartan Krka -hoidon suositeltu 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, diureettiannoksen pienentämistä on harkittava. Suurin kliinissä tutkimuksissa annettu vuorokausiannos oli 320 mg vuorokaudessa jaettuna kahteen annokseen.

Valsartaania voidaan antaa samanaikaisesti muiden sydämen vajaatoimintahoidojen 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

### Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos aikuisen potilaan kreatiniinipuhdistuma on  $> 10$  ml/min (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Valsartaanin käyttö samanaikaisesti aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; ks. kohta 4.3).

### Diabetes

Valsartaanin käyttö samanaikaisesti aliskireenin kanssa on vasta-aiheista diabeetikoille (ks. kohta 4.3).

### Maksan vajaatoiminta

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

## Pediatriset potilaat

### Hypertensio periatrisilla potilailla

#### 6-18 -vuotiaat lapset ja nuoret

Aloitusannos on 40 mg kerran vuorokaudessa alle 35 kg painaville lapsille ja 80 mg kerran vuorokaudessa 35 kg tai enemmän painaville lapsille. Annos tulee säätää verenpainevasteen mukaan. Enimmäisannokset on esitetty seuraavassa taulukossa. Mainittuja annoksia suurempia annoksia ei ole tutkittu eikä niitä siksi suositella.

Paino	Kliinisissä tutkimuksissa tutkitut suurimmat annokset
$\geq 18$ kg - $< 35$ kg	80 mg
$\geq 35$ kg - $< 80$ kg	160 mg
$\geq 80$ kg - $\leq 160$ kg	320 mg

#### Alle 6-vuotiaat lapset

Käytettävissä olevat tiedot on esitetty kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2. Valsartan Krka -valmisteen 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 Krka -hoito on, samoin kuin aikuispotilailla, vasta-aiheista pediatrisille potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2). Kliininen kokemus Valsartan Krka -hoidosta 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 tai äskettäinen sydäninfarkti

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

### Antotapa

Valsartan Krka -tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Tabletit tulee ottaa veden kanssa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Valsartan Krka -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus  $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Hyperkalemia

Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien, kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden tai muiden mahdollisesti seerumin kaliumpitoisuuksia suurentavien aineiden (esim. hepariinin) samanaikainen käyttöä ei ole suositella. Kaliumarvoja on seurattava asianmukaisesti.

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

Angiotensiinireseptorin salpaajien (kuten valsartaanin) tai ACE:n estäjien käyttö samanaikaisesti aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus  $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ; 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).

#### Potilaat, joilla on natrium- ja/tai nestevajaus

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

#### Munuaisvaltimostenooosi

Valsartaanin käytön turvallisuutta ei ole vahvistettu potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimostenooosi tai ainoan munuaisen munuaisvaltimostenooosi.

Kun valsartaania annettiin lyhytaikaisesti 12 potilaalle, joilla oli toisen munuaisen munuaisvaltimostenooosista johtuvaa renovaskulaarista hypertensiota, munuaisten hemodynamiikassa, seerumin kreatiniiniarvoissa tai veren ureatyypiarvoissa ei todettu mitään merkitseviä muutoksia. Muut reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat aineet saattavat kuitenkin suurentaa veren urea-arvoja ja seerumin kreatiniinipitoisuuksia potilailla, joilla on toisen munuaisen munuaisvaltimostenooosi. Näin ollen munuaisten toiminnan seuranta suositellaan valsartaanin hoidon aikana.

#### Munuaissiirto

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

#### Primaarinen hyperaldosteronismi

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

#### Aorttaläpän tai hiippaläpän stenoosi, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia

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

#### 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 aikakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

#### Äskettäinen sydäninfarkti

Kaptopriilin ja valsartaanin yhdistelmähoitosta ei ole todettu saatavan kliinistä lisähyötyä, mutta sen sijaan haittavaikutusten vaara on suurempi kuin käytettäessä jompaa kumpaa hoitoa erikseen (ks. kohdat 4.2 ja 5.1). Näin ollen valsartaanin käyttöä yhdessä jonkin ACE:n estäjän kanssa ei suositella.

Sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden hoidon aloitusvaiheessa on noudatettava varovaisuutta. Sydäninfarktin saaneiden potilaiden munuaisten toiminta on aina myös arvioitava (ks. kohta 4.2).

Valsartan Krka -valmisteen käyttö sydäninfarktin jälkeen alentaa yleisesti verenpainetta jonkin verran, mutta hoitoa ei yleensä tarvitse lopettaa jatkuvan oireisen hypotension vuoksi, kun annosteluohjeita noudatetaan (ks. kohta 4.2).

#### Sydämen vajaatoiminta

Haittavaikutusten, erityisesti hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), riski saattaa kasvaa kun Valsartan Krka -valmistetta käytetään samanaikaisesti ACE:n estäjän kanssa. Sydämen vajaatoimintapotilailla ACE:n estäjän, beetasalpaajan ja Valsartan Krka -valmisteen kolmoisyhdistelmähoitosta ei ole havaittu olevan kliinistä hyötyä (ks. kohta 5.1). Tämä yhdistelmä lisää haittavaikutusten riskiä ja sitä ei sen vuoksi suositella. ACE:n estäjän, mineralokortikoidireseptorin antagonistin ja valsartaanin kolmoisyhdistelmähoitoa ei myöskään suositella. Tällaisia yhdistelmiä saa käyttää vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti. Varovaisuutta on noudatettava, kun hoito aloitetaan sydämen vajaatoimintapotilaille. Sydämen vajaatoimintapotilaiden arviointiin on aina kuuluttava munuaisten toiminnan arviointi (ks. kohta 4.2).

Valsartan Krka -valmisteen käyttö sydämen vajaatoimintapotilaille aiheuttaa tavallisesti verenpaineen alenemista, mutta hoidon keskeyttäminen jatkuvan symptomaattisen hypotension vuoksi ei ole tavallisesti tarpeen, jos annostusohjeita noudatetaan (ks. kohta 4.2).

Potilailla, joiden munuaisten toiminta saattaa olla riippuvainen reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmästä (esim. potilaat, joilla on vaikea sydämen kongestiivinen vajaatoiminta), ACE:n estäjähoitoon on liittynyt oliguriaa ja/tai progressiivista atsotemiaa sekä harvoissa tapauksissa akuutti munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolemia. Koska valsartaani on angiotensiini II -reseptorin salpaaja, mahdollisuutta, että Valsartan Krka saattaa olla yhteydessä munuaisten toiminnan heikkenemiseen, ei

voida sulkea pois.

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

#### 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 estäjät, käytön yhteydessä. Valsartan Krka -hoito tulee välittömästi lopettaa potilailla, joille kehittyi angioedeema eikä Valsartan Krka -hoitoa tule aloittaa uudestaan (ks. kohta 4.8).

#### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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 kaksoisestoa 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 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 (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 yhteydessä. Angiotensiinireseptorin salpaajien (kuten valsartaanin) tai ACE:n estäjien käyttö samanaikaisesti aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

##### Maksan vajaatoiminta

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

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

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### Reniini-angiotensiinijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto käytettäessä angiotensiinireseptorin salpaajia, ACE:n estäjiä tai aliskireenia

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 käyttöä ei suositella. Jos yhdistelmän käyttö osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumpitoisuuksien huolellista seuranta suositellaan.

##### *Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut mahdollisesti kaliumpitoisuuksia suurentavat aineet*

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

#### Valmisteet, joiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta

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

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

##### *Kuljettajaproteiinit*

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

##### *Pediatriset potilaat*

Lasten ja nuorten hypertensiossa, jossa munuaisten poikkeavuudet ovat perussairautena yleisiä, suositellaan noudattamaan varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti valsartaania ja muita reniiniangiotensiini-aldosteronijärjestelmää estäviä lääkeaineita, jotka saattavat suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta tulisi seurata tarkoin.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella
--



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

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

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

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

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

#### Imetys

Koska ei ole olemassa tietoa Valsartan Krka-valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Valsartan Krka -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<sup>2</sup>) nähden (laskelmat perustuvat 60 kg painavalle 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 näyttänyt olleen yhteydessä annokseen eikä hoidon keston, eikä myöskään ikään, sukupuoleen tai etniseen taustaan.

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 ( $> 1/10$ ), yleiset ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10000$ ), 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 arvioimaan, joten niiden esiintymistiheydeksi on ilmoitettu ”tuntematon”.

## **Hypertensio**

### **Veri ja imukudos**

Tuntematon

Hemoglobiiniarvojen aleneminen,  
hematokriittiarvojen aleneminen, neutropenia,  
trombosytopenia

### **Immuunijärjestelmä**

Tuntematon

Yliherkkyys, myös seerumitauti

### **Aineenvaihdunta ja ravitsemus**

Tuntematon

Seerumin kaliumpitoisuuden suureneminen,  
hyponatremia

### **Kuulo ja tasapainoelin**

Melko harvinainen

Kiertohuimaus

### **Verisuonisto**

Tuntematon

Vaskuliitti

### **Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina**

Melko harvinainen

Yskä

### **Ruoansulatuselimistö**

Melko harvinainen

Vatsakipu

### **Maksa ja sappi**

Tuntematon

Maksaentsyymien pitoisuuksien suureneminen,  
myös seerumin bilirubiinipitoisuuden  
suureneminen

### **Iho ja ihonalainen kudos**

Tuntematon

Angioedeema, rakkulaihottuma, ihottuma, kutina

### **Luusto, lihakset ja sidekudos**

Tuntematon

Lihaskipu

### **Munuaiset ja virtsatiet**

Tuntematon

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisten toiminnan  
häiriöt, seerumin kreatiniinipitoisuuden  
suureneminen

## **Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat**

Melko harvinainen

Väsymys

### Pediatriset potilaat

#### Hypertensio

Valsartaanin verenpainetta alentavaa tehoa on arvioitu kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa (kummankin jälkeen toteutettiin jatkovaihe tai –tutkimus ) ja yhdessä avoimessa tutkimuksessa. Näihin tutkimuksiin osallistui 711 pediatrista potilasta, jotka olivat iältään 6-vuotiaista alle 18 -vuotiaisiin. Yksittäisiä gastrointestinaalisia häiriöitä (kuten vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu) ja huimausta lukuun ottamatta, haittavaikutusten luonteessa, esiintyvyydessä ja vaikusasteessa ei todettu merkittäviä eroja 6-vuotiaista alle 18 -vuotiaiden pediatristen potilaiden haittavaikutusprofiiliin ja aikuisilla aiemmin raportoitujen haittavaikutusten välillä.

Iältään 6-16 -vuotiailla pediatrisilla 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 valsartaanihoidon 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.

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

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

#### **Sydäninfarktin sairastaneet potilaat ja/tai sydämen vajaatoimintapotilaat (tutkimukset vain aikuispotilailla)**

**Veri ja imukudos**

Tuntematon

Trombosytopenia

**Immuunijärjestelmä**

Tuntematon

Yliherkkyys, myös seerumitauti

**Aineenvaihdunta ja ravitsemus**

Melko harvinainen

Tuntematon

Hyperkalemia

Seerumin kaliumpitoisuuden suureneminen, hyponatremia

**Hermosto**

Yleinen

Melko harvinainen

Huimaus, posturaalinen huimaus

Pyörtyminen, päänsärky

**Kuulo ja tasapainoelin**

Melko harvinainen

Kierto huimaus

**Sydän**

Melko harvinainen

Sydämen vajaatoiminta

**Verisuonisto**

Yleinen

Tuntematon

Hypotensio, ortostaattinen hypotensio

Vaskuliitti

**Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina**

Melko harvinainen

Yskä

**Ruoansulatuselimistö**

Melko harvinainen

Pahoinvointi, ripuli

**Maksa ja sappi**

Tuntematon

Maksaentsyymien pitoisuuksien suureneminen

**Iho ja ihonalainen kudos**

Melko harvinainen

Tuntematon

Angioedeema

Rakkulaihottuma, ihottuma, kutina

**Luusto, lihakset ja sidekudos**

Tuntematon

Lihaskipu

**Munuaiset ja virtsatiet**

Yleinen

Melko harvinainen

Tuntematon

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisten toiminnan häiriöt

Akuutti munuaisten vajaatoiminta, seerumin kreatiinipitoisuuden suureneminen

Veren ureapitoisuuden 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Valsartaanin yliannostus voi aiheuttaa voimakasta hypotensiota, joka voi johtaa tajunnan tilan alenemiseen, verenkiertokollapsiin ja/tai sokkiin.

### Hoito

Hoitotoimenpiteet riippuvat lääkkeen ottamisajankohdasta ja oireiden luonteesta ja vaikeusasteesta. Verenkierron vakauttaminen on ensisijaisen tärkeää. Jos hypotensiota esiintyy, potilas tulee asettaa selinmakuulle ja 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 -reseptorin salpaaja. Se vaikuttaa selektiivisesti reseptorien AT<sub>1</sub>-alatyyppeihin, joka aikaansaa angiotensiini II:n tunnetun vaikutuksen. AT<sub>1</sub>-reseptorien salpautuminen suurentaa angiotensiini II:n pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa stimuloida salpautumattomia AT<sub>2</sub>-reseptoreja. Tämä toimii nähtävästi AT<sub>1</sub>-reseptorivaikutuksen vastavaikuttajana. Valsartaanilla ei ole osittaista agonistista vaikutusta AT<sub>1</sub>-reseptoriin, ja sen affiniteetti AT<sub>1</sub>-reseptoriin on huomattavasti (noin 20 000 kertaa) suurempi kuin sen affiniteetti AT<sub>2</sub>-reseptoriin. Valsartaanin ei tiedetä sitoutuvan muihin sydän- ja verisuonitoiminnan säätelyn kannalta tärkeiksi tiedettyihin hormonireseptoreihin 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 -reseptorin salpaajat eivät vaikuta ACE:hen eivätkä voimista bradykiniinin eivätkä substanssi P:n vaikutuksia, joten niiden käyttöön ei todennäköisesti liity yskää. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa valsartaania verrattiin ACE:n estäjään, kuivaa yskää esiintyi merkitsevästi vähemmän (p < 0,05) valsartaaniryhmässä kuin ACE:n estäjähoitoa saaneessa ryhmässä (2,6 % valsartaaniryhmässä ja 7,9 % ACE:n estäjäryhmässä). Eräaseen kliiniseen tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli ollut kuivaa yskää ACE:n estäjähoidon aikana. Tutkimuksessa esiintyi yskää 19,5 %:lla valsartaania ja 19,0 %:lla tiatsididiureetteja saaneista potilaista, kun taas ACE:n estäjähoitoa saaneilla luku oli 68,5 % (p < 0,05).

### Äskettäinen sydäninfarkti

VALIANT-tutkimus (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) oli satunnaistettu, kontrolloitu, kaksoissokkoutettu, monikansallinen tutkimus, johon osallistui 14 703 potilasta. Heillä oli akuutti sydäninfarkti, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan merkkejä tai oireita tai radiologista näyttöä siitä ja/tai näyttöä vasemman kammion systolisesta toimintahäiriöstä (ejektiofraktio  $\geq 40$  % isotooppiventrikulografiassa tai  $\geq 35$  % sydämen kaikukuvauksessa tai kammioiden varjoaineangiografiassa). Potilaat satunnaistettiin vähintään 12 tunnin ja enintään 10 päivän kuluttua sydäninfarktinvaiheen 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 sydäninfarktinvaiheen jälkeistä kokonaiskuolleisuutta yhtä tehokkaasti kuin kaptopriili. Kokonaiskuolleisuus oli samaa luokkaa valsartaaniryhmässä (19,9 %), kaptopriiliryhmässä (19,5 %) ja valsartaanin ja kaptopriilin yhdistelmähoitoa saaneilla (19,3 %). Valsartaanin yhdistämisestä kaptopriiliin ei saatu lisähyötyä verrattuna pelkkään kaptopriilihoitoon. Valsartaani- ja kaptopriiliryhmien välillä ei ollut eroja kokonaiskuolleisuudessa, kun ikä, sukupuoli, etninen tausta, aiemmat hoidot ja perussairaudet otettiin huomioon. Lisäksi valsartaani vähensi tehokkaasti sydän- ja verisuoniperäistä kuolleisuutta, sydämen vajaatoiminnasta johtuvia sairaalahoitoja, sydäninfarktinvaiheen uusiutumista, onnistuneeseen elvytykseen johtaneita sydänpysähdyksiä ja ei-fataaleja aivohalvauksia (toissijainen yhdistetty päätetapahtuma) sekä viivytti tehokkaasti näiden tapahtumien kehittymistä.

Valsartaanin turvallisuusprofiili vastasi sydäninfarktinvaiheen 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 % valsartaani+kaptopriili - yhdistelmäryhmän potilaista ja 0,8 % kaptopriiliryhmän potilaista lopetti hoidon jonkin munuaistoiminnan häiriön vuoksi. Sydäninfarktinvaiheen sairastaneiden potilaiden munuaistoiminta tulee arvioida.

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

#### Sydämen vajaatoiminta

Val-HeFT oli satunnaistettu, kontrolloitu, monikansallinen tutkimus, jossa valsartaania verrattiin lumehoitoon sairastavuuden ja kuolleisuuden suhteen. Tutkimukseen osallistui 5 010 potilasta, joilla oli NYHA-luokan II (62 %), III (36 %) tai IV (2 %) sydämen vajaatoiminta ja jotka saivat tavanomaista hoitoa. Potilaiden vasemman kammion ejektiofraktio oli  $< 40$  % ja vasemman kammion sisäläpimitta diastolissa  $> 2,9$  cm/m<sup>2</sup>. 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 merkittävästi, 33 %, verrattuna lumehoittoon (95 % lv: -6 %, 58 %; kokonaiskuolleisuus 17,3 % valsartaaniryhmässä ja 27,1 % lumeryhmässä) ja pienensi merkittävästi, 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 merkittävä). Valsartaani pienensi merkittävästi, 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 merkittävä paranemista NYHA-arvoissa ja sydämen vajaatoiminnan merkeissä ja oireissa (mm. hengenahdistus, väsymys, turvotus, hengityksen rahina) verrattuna lumehoittoon. Valsartaanihoitoa saaneiden elämänlaatu oli parempi, ja heidän Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life -pisteensä muuttuivat lähtötilanteen ja tutkimuksen loppumisen välillä enemmän kuin lumehoitoa saaneiden. Valsartaaniryhmän potilaiden ejektiofraktio suureni merkittävästi ja vasemman kammion sisäläpimitta systoleissa pieneni merkittävästi lähtötilanteen ja tutkimuksen loppumisen välillä verrattuna lumehoittoon.

### Hypertensio

Valsartaanin antaminen hypertensiopotilaille pienentää verenpainetta, mutta ei vaikuta syketiheyteen.

Useimmilla potilailla verenpainetta alentava vaikutus alkaa 2 tunnin kuluessa suun kautta otetusta kerta-annoksesta, ja verenpainetta alentavan vaikutuksen huippu saavutetaan 4–6 tunnissa. Verenpainetta alentava vaikutus jatkuu 24 tunnin ajan lääkkeen annostelusta. Toistuvia annoksia käytettäessä verenpainetta alentava vaikutus tulee suurelta osin esille 2 viikossa, ja maksimaaliset vaikutukset saavutetaan 4 viikossa ja säilyvät pitkäaikaishoidon aikana. Kun valsartaania käytetään yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa, verenpaine alenee merkittävästi enemmän kuin pelkkää valsartaania käytettäessä.

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

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

DROP-tutkimuksessa (Diovan Reduction of Proteinuria) tutkittiin tarkemmin valsartaanin virtsaan erittyvää albumiinin määrää vähentävää tehoa 391 hypertensiopotilaalla (verenpaine = 150/88 mmHg), joilla oli tyypin 2 diabetes ja albuminuria (keskiarvo 102 mikrog/min, 20–700 mikrog/min) ja joiden

munuaistoiminta oli säilynyt (seerumin kreatiniini keskimäärin 80 mikromol/l). Potilaat satunnaistettiin saamaan jotakin kolmesta valsartaaniannoksesta (160, 320 tai 640 mg x 1) ja hoitoa jatkettiin 30 viikon ajan. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, mikä valsartaaniannos alentaisi optimaalisesti virtsaan erittyvää albumiini määrää hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla. 30 viikon kohdalla virtsaan erittyvän albumiinin määrä oli vähentynyt lähtötilanteeseen nähden merkitsevästi, 36 %, 160 mg valsartaania saaneessa ryhmässä (95 % lv: 22 %, 47 %). 320 mg valsartaania saaneessa ryhmässä se väheni 44 % (95 % lv: 31 %, 54 %). Johtopäätöksenä todettiin, että 160–320 mg valsartaaniannokset pienensivät virtsaan erittyvää albumiini määrää kliinisesti merkitsevässä määrin hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla.

#### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

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

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta 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 pidä 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 estäjiä 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 pediatriisella potilaalla ja 165:llä iältään 1-6 -vuotiaalla pediatriisella potilaalla. Munuais- ja virtsatiesairaudet sekä ylipaino olivat näissä tutkimuksissa mukana olleiden lasten yleisimmät hypertensiolle altistavat kliiniset tekijät.

##### Kliininen kokemus 6-vuotiaista ja vanhemmista lapsista

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 261 hypertensiivistä iältään 6-16 -vuotiasta pediatriasta 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. Keski suurten 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 -vuotiasta pediatriasta potilasta. Soveltuvat potilaat satunnaistettiin saamaan joko valsartaani- tai enalapriilitabletteja 12 viikon ajan.  $\geq 18$  ja  $< 35$  kg:n painoiset lapset saivat 80 mg valsartaania tai 10 mg enalapriilia,  $\geq 35$  ja  $< 80$  kg:n painoiset saivat 160 mg valsartaania tai 20 mg enalapriilia ja  $\geq 80$  kg:n painoiset saivat 320 mg valsartaania tai 40 mg enalapriilia. Systolisen verenpaineen aleneminen oli samansuuruista valsartaania (15 mmHg) ja enalapriilia (14 mmHg) saaneilla potilailla (yhdenvertaisuuden p-arvo  $< 0,0001$ ). Tulokset olivat samansuuntaiset diastolisen verenpaineen osalta (9,1 mmHg valsartaanilla ja 8,5 mmHg enalapriililla).

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

#### Kliininen kokemus alle 6-vuotiaista lapsista

Iältään 1-6 -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 kaikkien sydämen vajaatoimintaa ja äskettäisen sydäninfarktin seurauksena sydämen vajaatoimintaa sairastavien pediatrien potilasalaryhmien hoidossa. Ks. kohta 4.2 tietoa pediatriasta käytöstä.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen:

Kun pelkkää valsartaania otetaan suun kautta, valsartaanin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2-4 tunnissa tablettivalmisteilla ja 1-2 tunnissa liuosmuotoisella valmisteella. Absoluuttinen biologinen hyötöosuus on keskimäärin 23 % tablettivalmisteilla ja 39 % liuosmuotoisella valmisteella. Ruoka

vähentää (AUC-arvona mitattua) valsartaanialtistusta noin 40 % ja plasman huippupitoisuuksia ( $C_{\max}$ ) noin 50 %, mutta noin 8 tunnin kuluttua annostelusta plasman valsartaanipitoisuudet ovat samankaltaiset riippumatta siitä, otettiinko lääke ruoan kanssa vai tyhjään mahaan. AUC-arvon aleneminen ei kuitenkaan johda hoitovaikutuksen kliinisesti merkitsevään heikkenemiseen, joten valsartaani voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

#### Jakautuminen:

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

#### Biotransformaatio:

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

#### Eliminaatio:

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

#### Sydämen vajaatoimintapotilailla

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

#### Erityisryhmät

##### Iäkkäät potilaat

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

##### Munuaisten vajaatoiminta

Vain 30 % valsartaanin kokonaispuhdistumasta plasmasta tapahtuu munuaisten kautta. Kuten voidaan siis olettaakin, systeeminen valsartaanialtistus ei korreloi munuaistoiminnan kanssa. Näin ollen annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilaille (kreatiniinipuhdistuma  $> 10$  ml/min). Toistaiseksi ei ole kokemusta valsartaanin käytön turvallisuudesta potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on  $< 10$  ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Näin ollen valsartaanin käytössä näille potilaille on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Valsartaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, eikä sitä todennäköisesti voida poistaa dialyysin avulla.

##### Maksan vajaatoiminta

Noin 70 % imeytyneestä annoksesta erittyy sappeen oleellisesti muuttumattomana. Valsartaani ei biotransformoidu olennaisessa määrin. Altistuksen (AUC) todettiin kaksinkertaistuvan potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, verrattuna terveisiin henkilöihin. Plasman valsartaanipitoisuuksien ei kuitenkaan havaittu korreloivan maksan vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa.

Valsartania 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<sup>2</sup> -vertailussa noin 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Ei-kliniisissä turvallisuustutkimuksissa suuret valsartaaniannokset (200–600 mg/kg) johtivat rotilla veren punasoluarvojen (punasolut, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemiseen ja munuaisten hemodynaamikassa havaittaviin muutoksiin (hieman suurentunut plasman ureapitoisuus, urosten munuaistubulusten hypoplasia ja basofilia). Nämä rotalle annetut annokset (200–600 mg/kg/vrk) ovat mg/m<sup>2</sup> -vertailussa noin 6 ja 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Marmoseteilla todettiin samanlaisilla annoksilla samankaltaisia, joskin vaikeampia muutoksia etenkin munuaisissa, joissa muutokset johtivat nefropatiaan ja aiheuttivat urea- ja kreatiniiniarvojen suurenemista.

Molemmilla lajeilla todettiin myös munuaisten jukstaklomerulaaristen solujen hypertrofiaa. Kaikkien muutosten katsottiin johtuvan valsartaanin farmakologisista vaikutuksista, sillä lääke aiheuttaa etenkin marmoseteilla pitkittynyttä hypotensiota. Ihmisen terapeuttisia valsartaaniannoksia käytettäessä munuaisten jukstaklomerulaaristen 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 kuin

36. raskausviikkoa ihmisellä, ja se saattaa toisinaan jatkaa 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

Mikrokiteinen selluloosa

Povidoni

Kroskarmelloosinatrium

Piidioksidi, vedetön, kolloidinen

Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 4000

Keltainen rautaoksidi (E172)\*

Punainen rautaoksidi (E172)\*\*

\* 40 mg ja 160 mg kalvopäällysteisissä tableteissa

\*\* 80 mg ja 160 mg kalvopäällysteisissä tableteissa

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

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

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PE/PVDC-alumiini läpipainopakkaus.

40 mg, 80 mg, 160 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90,98, 120 ja 180 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

KRKA Sverige AB  
Göta Ark 175  
118 72 Tukholma  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

40 mg:	27724
80 mg:	27725
160 mg:	27726

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.6.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.5.2018