

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valsarstad 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Valsarstad 80 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Valsarstad 160 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Valsarstad 320 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Valsarstad 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen:
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg valsartaania.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
1 tabletti sisältää 18,87 mg laktoosimonohydraattia.

Valsarstad 80 mg tabletti, kalvopäällysteinen:
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg valsartaania.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
1 tabletti sisältää 37,74 mg laktoosimonohydraattia.

Valsarstad 160 mg tabletti, kalvopäällysteinen:
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 160 mg valsartaania.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
1 tabletti sisältää 75,48 mg laktoosimonohydraattia.

Valsarstad 320 mg tabletti, kalvopäällysteinen:
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 320 mg valsartaania.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
1 tabletti sisältää 150,96 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valsarstad 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen:
Keltainen, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka molemmilla puolilla on jakouurre.
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Valsarstad 80 mg tabletti, kalvopäällysteinen:
Pinkki, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka molemmilla puolilla on jakouurre.
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Valsarstad 160 mg tabletti, kalvopäällysteinen:
Keltainen, kaksoiskupera, pitkänomainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka molemmilla puolilla on jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Valsarstad 320 mg tabletti, kalvopäällysteinen:
Ruskea, kaksoiskupera, pitkänomainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka yhdellä puolella on jakouurre.
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Valsarstad 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen:

Hypertensio

6-18-vuotiaiden lasten ja nuorten hypertension hoito.

Äskettäinen sydäninfarkti

Aikuispotilaiden äskettäisen (12 tuntia–10 päivää vanhan) sydäninfarktin jälkeinen hoito kliinisesti stabiileilla potilailla, 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).

Valsarstad 80 mg/160 mg tabletti, kalvopäällysteinen:

Hypertensio

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

Äskettäinen sydäninfarkti

Aikuispotilaiden äskettäisen (12 tuntia–10 päivää vanhan) sydäninfarktin jälkeinen hoito kliinisesti stabiileilla potilailla, 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).

Valsarstad 320 mg tabletti, kalvopäällysteinen:

Hypertensio

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Äskettäinen sydäninfarkti

Kliinisesti stabiileille potilaille 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:n tabletti.

Maksimaalinen tavoiteannos on 160 mg kahdesti vuorokaudessa. Yleisesti ottaen on suositeltavaa, että potilaat siirtyvät käyttämään 80 mg:n 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 annostuksen pienentämistä.

Valsartaania voidaan käyttää potilaille, jotka saavat muita sydäninfarktin jälkeisiä hoitoja, esimerkiksi trombolyyttejä, asetyylilisilyihappoa, 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

Valsartaanin 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 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.

Hypertensio

Valsartaanin 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.

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 johtaa näillä potilailla verenpaineen alenemiseen entisestään.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan kreatiiniinipuhdistuma on > 10 ml/min (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, johon ei liity kolestaasia, valsartaanin maksimiannos on 80 mg. Valsartaanin käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta tai kolestaasi (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Pediatriiset 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 pediatriiset potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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

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

Valsartaanin käyttö on, samoin kuin aikuispotilailla, vasta-aiheista pediatriisille potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi (ks. kohdat 4.3, 4.4 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.

Pediatriiset 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

Valsartaani voidaan ottaa aterian kanssa tai ilman ruokaa, ja se tulee ottaa veden kera.

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)
- Valsarstad-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus <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.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Valsartaanin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, johon ei liity kolestaasia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Potilaat, joilla on natrium- ja/tai nestevajaus

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 valsartaanihoidon aloittamista esimerkiksi pienentämällä diureettiannosta.

Munaisvaltimostenooosi

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

Kun valsartaania annettiin lyhytaikaisesti 12 potilaalle, joilla oli toisen munuaisen munaisvaltimostenooosista johtuvaa renovaskulaarista hypertensiota, munuaisten hemodynamiikassa, seerumin kreatiniiniarvoissa tai veren ureatyyppi-arvoissa ei todettu mitään merkitseviä muutoksia. Muut reniini-angiotensiini-järjestelmään vaikuttavat aineet saattavat kuitenkin suurentaa veren urea-arvoja ja seerumin kreatiniinipitoisuuksia potilailla, joilla on toisen munuaisen munaisvaltimostenooosi. Näin ollen on suositeltavaa seurata munuaistoimintaa valsartaanihoidon aikana.

Munuaissiirto

Toistaiseksi ei ole kokemusta siitä, onko valsartaanihoito turvallista 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 vasodilataattoreita 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 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).

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. Valsartaanihoito tulee välittömästi lopettaa potilailta, joille kehittyy angioedeema eikä valsartaanin käyttöä 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.

Vain Valsarstad 40 mg/80 mg/160 mg tabletit:

Äskettäinen sydäninfarkti

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).

Valsartaanin 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

Haittavaikutusten, erityisesti hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), riski saattaa kasvaa, kun Valsarstad-valmistetta käytetään samanaikaisesti ACE:n estäjän kanssa. Sydämen vajaatoimintapotilailla ACE:n estäjän, beetasalpaajan ja Valsarstad-valmisteen kolmoisyhdistelmähoidosta 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).

Valsarstad-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 atotemiaa sekä harvoissa tapauksissa akuutti munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolemia. Koska valsartaani on angiotensiini II -reseptorin salpaaja, mahdollisuutta, että Valsarstad 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.

Vain Valsarstad 320 mg tabletti:

Muut sairaudet, joihin liittyy reniini-angiotensiinijärjestelmän stimuloitumista

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

Pediatriset potilaat

Munuaisten vajaatoiminta

Valmisteen käyttöä ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Valsartaania ei siksi suositella käytettäväksi näille potilaille. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos pediatriisen potilaan kreatiniinipuhdistuma on > 30 ml/min (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta tulisi seurata tarkoin valsartaanihoidon aikana etenkin, jos valsartaania annetaan muiden mahdollisesti munuaistoimintaa heikentävien tilojen (kuume, dehydraatio) yhteydessä.

Maksan vajaatoiminta

Valsartaanin käyttö 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 pediatriassa potilaille, 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 laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä (ks. kohta 6.1).

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kaksoissalpaus

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

Ohimenevää seerumin litiumpitoisuuksien nousua ja toksisuutta on raportoitu annosteltaessa litiumia samanaikaisesti ACE:n estäjien tai angiotensiini II -reseptorin salpaajien, mukaan lukien valsartaanin, kanssa. Jos yhdistelmän käyttö osoittautuu välttämättömäksi, on suositeltavaa seurata seerumin litiumpitoisuuksia huolellisesti. Mikäli käytössä on myös diureetti, litiumtoksisuuden riski oletettavasti kasvaa entisestään.

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

Jos 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 munuaistoiminnan heikentymisen riskiä ja suurentaa seerumin kaliumarvoja. 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, furosemidi, digoksiini, atenololi, indometasiini, hydroklooritiatsidi, amlodipiini, 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: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 salpaajien 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 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, 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 Valsarstad -valmisteen käytöstä imetyksen aikana, valsartaanin käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hedelmällisyys

Valsartaanilla ei esiintynyt haitallisia vaikutuksia uros- ja naarasrottien lisääntymiskykyyn suun kautta annetuilla annoksilla 200 mg/kg/vrk saakka. Tämä annos on kuusinkertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/m²) nähden (laskelmat perustuvat 60 kg:n painoiselle potilaalle suun kautta annettavaan annokseen 320 mg/vrk).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Haittavaikutukset on esitetty yleisyysluokittain haittavaikutuksen esiintymistiheyden mukaan alenevassa järjestyksessä seuraavasti:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

Yleiset ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$)

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$ ja $< 1/100$)

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinaiset ($\leq 1/10\ 000$)

Tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

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

	Melko harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos		Hemoglobiiniarvojen aleneminen, hematokriittiarvojen aleneminen, neutropenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys, myös seerumitauti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Seerumin kaliumarvojen suureneminen, hyponatremia
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus	
Verisuonisto		Vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu	
Maksa ja sappi		Maksaentsyymiarvojen suureneminen, myös seerumin bilirubiiniarvojen suureneminen
Iho ja ihonalainen kudos		Angioedeema, bulloosi dermatiitti, ihottuma, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaisten vajaatoiminta ja munuaistoiminnan häiriöt, seerumin kreatiniiniarvojen suureneminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys	

Pediatriset potilaat

Hypertensio

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

Iältään 6–16-vuotiailla pediatrisilla potilailla tehdyissä neurokognitiivisissa ja kehitykseen liittyvissä arvioinneissa ei havaittu enintään vuoden kestäneen 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.

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

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

	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos			Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys, myös seerumitauti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyperkalemia	Seerumin kaliumarvojen suureneminen, hyponatremia
Hermosto	Huimaus, posturaalinen huimaus	Pyörtyminen, päänsärky	
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus	
Sydän		Sydämen vajaatoiminta	
Verisuonisto	Hypotensio, ortostaattinen hypotensio		Vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä	
Ruoansulatuselimist		Pahoinvointi,	

ö		ripuli	
Maksa ja sappi			Maksaentsyymiarvojen suureneminen
Iho ja ihonalainen kudos		Angioedeema	Bulloosi dermatiitti, ihottuma, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaisten vajaatoiminta, munuaistoiminnan häiriöt	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, serummin kreatiniiniarvojen suureneminen	Veren ureatyyppiarvojen suureneminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Astenia, väsymys	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

Hoitotoimenpiteet riippuvat lääkkeen ottamisajankohdasta ja oireiden luonteesta ja vaikeusasteesta.

Verenkierron vakauttaminen on ensisijaisen tärkeää.

Jos hypotensiota esiintyy, potilas tulee asettaa selinmakuulle ja verivolyymi tulee korjata. Valsartaania ei todennäköisesti pystytä poistamaan hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 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 AT₁-alatyyppeihin, joka saa aikaan 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 -reseptorin salpaajat eivät vaikuta ACE:hen eivätkä voimista bradykiniinin eivätkä substanssi P:n vaikutuksia, joten niiden käyttöön ei todennäköisesti liity yskää. Kliinissä tutkimuksissa, joissa valsartaania verrattiin ACE:n estäjään, kuivaa yskää esiintyi merkitsevästi vähemmän ($p < 0,05$) valsartaaniryhmässä kuin ACE:n estäjähoitoa saaneessa ryhmässä (2,6 % valsartaaniryhmässä ja 7,9 % ACE:n estäjäryhmässä). Eräaseen kliiniseen tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli ollut kuivaa yskää ACE:n estäjähoitoa 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 % ($p < 0,05$).

Valsarstad 40 mg tabletti:

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 ≤ 40 % isotooppi-ventrikulografiassa 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 sairaalahoitoja, 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

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 lumehoittoon (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 kokonaispopulaatioissa valsartaaniryhmän potilailla havaittiin merkitsevää 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 lähtötilan ja tutkimuksen loppumisen välillä enemmän kuin lumehoitoa saaneiden. Valsartaaniryhmän potilaiden ejektiofraktio suureni merkitsevästi ja vasemman kammion sisäläpimitta systoleessa pieneni merkitsevästi lähtötilan ja tutkimuksen loppumisen välillä verrattuna lumehoittoon.

Valsarstad 80 mg/160 mg tabletit:

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 merkitsevästi 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 albuminuriaa (keskiarvo 102 mikrog/min, 20-700 mikrog/min) ja joiden munuaistoiminta oli säilynyt (seerumin kreatiniini keskimäärin 80 mikrog/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 alensi optimaalisesti virtsaan erittyvää albumiinimäärää hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla. 30 viikon kohdalla virtsaan erittyvän albumiinin määrä oli vähentynyt lähtötilanteeseen nähden merkitsevästi, 36 %, 160 mg valsartaania saaneessa ryhmässä (95 % lv: 22 %, 47 %). 320 mg valsartaania saaneessa ryhmässä se väheni 44 % (95 % lv: 31 %, 54 %). Johtopäätöksenä todettiin, että 160-320 mg valsartaaniannokset pienensivät virtsan erittyvää albumiinimäärää kliinisesti merkitsevässä määrin hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla.

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 ≤ 40 % isotooppi-ventrikulografiassa 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 sairaalahoitoja, 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 voimnin kliinistä kehitystä. Munuaisten toiminnan suhteen taas havaittiin seerumin kreatiniiniarvojen kaksinkertaistumista 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

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 diastoleissa $> 2,9$ cm/m². Potilaat käyttivät lähtötilanteessa ACE:n estäjiä (93 %), diureetteja (86 %), digoksiinia (67 %) ja beetasalpaajia (36 %). Seurannan kesto oli keskimäärin lähes kaksi vuotta. Diovan-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 lumehoittoon (95 % lv: -6 %, 58 %; kokonaiskuolleisuus oli 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 kokonaispopulaatioissa valsartaaniryhmän potilaille havaittiin merkitsevää 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 lähtötilan ja tutkimuksen loppumisen välillä enemmän kuin lumehoitoa saaneiden. Valsartaaniryhmän potilaiden ejektiofraktio suureni merkitsevästi ja vasemman kammion sisäläpimitta systoleessa pieneni merkitsevästi lähtötilan ja tutkimuksen loppumisen välillä verrattuna lumehoittoon.

Valsarstad 320 mg tabletti:

Hypertensio

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

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

Valsarstad 40 mg, 80 mg, 160 mg, 320 mg tabletti

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 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 pediatriisella potilaalla ja 165:llä iältään 1–6-vuotiaalla pediatriisella potilaalla. Munuais- ja virtsatie sairaudet 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 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. 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-vuotiaista 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).

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

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset valsartaania sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä sydämen vajaatoiminnan ja äskettäisen sydäninfarktin seurauksena sydämen vajaatoimintaa sairastavien hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Kun pelkkää valsartaania otetaan suun kautta, valsartaanin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2–4 tunnissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on keskimäärin 23 %. 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, otettiinkö 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.

Valsarstad 40 mg/80 mg/160 mg tabletit:

Sydämen vajaatoimintapotilaat:

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 siis olettaakin, systeeminen valsartaanialtistus ei korreloi munuaistoiminnan kanssa. Näin ollen annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilailla (kreatiniinipuhdistuma > 10 ml/min). Toistaiseksi ei ole kokemusta siitä, onko valsartaanin käyttö turvallista potilaille, 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, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten 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 hemodynaamikassa havaittaviin muutoksiin (hieman suurentunut plasman ureapitoisuus, urosten munuaistubulusten hypoplasia ja basofilia). Nämä rotalle annetut annokset (200–600 mg/kg/vrk) ovat mg/m^2 -vertailussa noin 6 ja 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

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

Pediatriiset potilaat

Vastasyntyneille/nuorille rotille (7. syntymän jälkeisestä päivästä 70. syntymän jälkeiseen päivään) päivittäin suun kautta annetut niinkin pienet valsartaaniannokset kuin 1 mg/kg/vrk (systemisen altistuksen perusteella noin 10–35 % pediatriisille potilaille suositellusta enimmäisannoksesta 4 mg/kg/vrk) aiheuttivat pysyvän, korjaantumattoman munuaisvaurion. Edellä mainitut vaikutukset 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 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

Ydin:

laktoosimonohydraatti
selluloosajauhe
hypromelloosi
kroskarmelloosinatrium
kolloidinen vedetön piidioksidi
magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

hypromelloosi
makrogoli 8000
titaanidioksidi (E 171)
talkki

Valsarstad 40 mg/160 mg tabletit:
keltainen rautaoksidi (E 172)

Valsarstad 80 mg tabletti:
punainen rautaoksidi (E 172)

Valsarstad 320 mg tabletti:

keltainen rautaoksidi (E 172)
punainen rautaoksidi (E 172)
musta rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

40 mg: 5 vuotta
80 mg: 5 vuotta
160 mg: 4 vuotta
320 mg: 4 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC-alumiini-läpipainopakkaus.

Valsarstad 40 mg tabletti:

Pakkauskoot: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90 ja 98 tablettia.

Valsarstad 80 mg tabletti:

Pakkauskoot: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 ja 100 tablettia.

Valsarstad 160 mg tabletti:

Pakkauskoot: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 ja 100 tablettia.

Valsarstad 320 mg tabletti:

Pakkauskoot: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112, 126, 154, 168, 182 ja 196 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

40 mg: 26911
80 mg: 26912
160 mg: 26913

320 mg: 26914

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4.5.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.12.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.10.2020