

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valsartan Sandoz 80 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Valsartan Sandoz 160 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

*Valsartan Sandoz 80 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Vaaleanpunainen, pyöreä, kalvopäällysteinen, viistoreunainen tabletti, jonka läpimitta on noin 8,2 mm. Tabletissa on jakouurre, jonka toisella puolella on merkintä “D” ja toisella “V”, ja tabletin toisella puolella on merkintä “NVR”.

Jakouurre helpottaa tabletin puolittamista ja se on tarkoitettu ainoastaan nielemisen helpottamiseksi, ei annoksen puolittamiseksi.

*Valsartan Sandoz 160 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Harmaaoranssi, soikea, kalvopäällysteinen, noin 14,2 mm x 5,7 mm, hieman kupera tabletti. Tabletissa on jakouurre, jonka molemmilla puolilla on merkintä “DX”, ja tabletin toisella puolella on merkintä “NVR”. Jakouurre helpottaa tabletin puolittamista ja se on tarkoitettu ainoastaan nielemisen helpottamiseksi, ei annoksen puolittamiseksi.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Hypertensio

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

#### Äskettäinen sydäninfarkti

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

#### Sydämen vajaatoiminta

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

## Annostus

### Hypertensio

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

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

### Äskettäinen sydäninfarkti

Kliinisesti stabiilien potilaiden 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.

Maksimaalinen tavoiteannos on 160 mg kahdesti vuorokaudessa. Yleisesti ottaen on suositeltavaa, että potilaat siirtyvät käyttämään 80 mg annoksia kahdesti vuorokaudessa kahden viikon kuluessa hoidon aloittamisesta ja että maksimaaliseen tavoiteannokseen (160 mg kahdesti vuorokaudessa) siirrytään kolmen kuukauden kuluessa potilaskohtaisen siedettävyyden mukaisesti. Jos oireista hypotensiota tai munuaisten vajaatoimintaa esiintyy, on harkittava annoksen pienentämistä.

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

### Sydämen vajaatoiminta

Valsartaanihoidon 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.

### Lisätietoa erityisryhmistä

#### Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

#### Diabetes mellitus

Valsartaanin ja aliskireenin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista diabetespotilailla (ks. kohta 4.3).

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### Pediatriset potilaat

##### Lasten hypertensio

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

Aloitussannos 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. Valsartan Sandoz -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 pediatriisilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min ja jotka saavat dialyysihoitoa. Valsartaania ei siksi suositella käytettävän 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 pediatriset potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

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

##### Pediatriset potilaat, joilla on sydämen vajaatoiminta ja äskettäinen sydäninfarkti

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

#### Antotapa

Valsartan Sandoz -tabletti voidaan ottaa aterian kanssa tai ilman ruokaa, ja se 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 Sandoz -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

Kaliumlisiin, 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

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

Angiotensiinireseptorin salpaajien (myös valsartaanin) tai ACE:n estäjien ja aliskireenin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

##### Maksan vajaatoiminta

Valsartan Sandoz -valmisteen käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on lievä tai keskivaikkea 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 Valsartan Sandoz-hoidon aloittamisen jälkeen. Natrium- ja/tai nestevajaus on korjattava ennen Valsartan Sandoz-hoidon aloittamista esimerkiksi pienentämällä diureettiannosta.

##### Munuaisvaltimostenooosi

Valsartan Sandoz -valmisteen käytön turvallisuutta ei ole vahvistettu potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimostenooosi tai ainoan munuaisen munuaisvaltimostenooosi.

Kun Valsartan Sandoz -valmistetta annettiin lyhytaikaisesti 12 potilaalle, joilla oli toisen munuaisen munuaisvaltimostenooosista johtuvaa renovaskulaarista hypertensiota, munuaisten hemodynaamikassa, 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 on suositeltavaa seurata munuaistoimintaa valsartaanihoidon aikana.

##### Munuaissiirto

Toistaiseksi ei ole kokemusta siitä, onko Valsartan Sandoz -hoito turvallista potilaille, joille on äskettäin tehty munuaissiirto.

##### Primaarinen hyperaldosteronismi

Potilaille, joilla on primaarinen hyperaldosteronismi, ei pidä antaa Valsartan Sandoz-hoitoa, 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 saa aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanaikin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

## Äskettäinen sydäninfarkti

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 sairastaneilta potilailta on aina arvioitava myös munuaistoiminta (ks. kohta 4.2). Valsartan Sandoz -valmisteen 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 Valsartan Sandoz -valmistetta käytetään samanaikaisesti ACE:n estäjän kanssa. Sydämen vajaatoimintapotilailla ACE:n estäjän, beetasalpaajan ja Valsartan Sandoz -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 Sandoz -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 Sandoz 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 äänihuulten turvotusta, johon on liittynyt ilmateiden ahtautumista ja/tai kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turvotusta; joillakin näistä potilaista oli ollut angioedeema aikaisemmin muiden lääkevalmisteiden, mukaan lukien ACE:n estäjät, yhteydessä. Valsartan Sandoz-hoito tulee välittömästi lopettaa potilailla, joille kehittyy angioedeema eikä valsartaanihoitoa tule aloittaa uudestaan (kts. kohta 4.8).

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

Potilailla, joiden munuaistoiminta saattaa riippua reniini-angiotensiinijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta), ACE:n estäjien käyttöön on liittynyt oliguriaa ja/tai etenevää atsotemiaa ja harvinaisissa tapauksissa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja/tai

kuolemantapauksia. Valsartaani on angiotensiini II -reseptorin salpaaja, joten mahdollisuutta, että Valsartan Sandoz -valmisteen käyttö johtaa munuaistoiminnan heikkenemiseen, ei voida sulkea pois.

#### 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 ja jotka saavat dialyysihoidoa. Valsartaania ei siksi suositella käytettävän näillä potilailla. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos pediatrisen potilaan kreatiniinipuhdistuma on > 30 ml/min (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta tulisi seurata tarkoin valsartaanihoidon aikana etenkin, jos valsartaania annetaan muiden mahdollisesti munuaistoimintaa heikentävien tilojen (kuume, dehydraatio) yhteydessä.

Angiotensiinireseptorin salpaajien (myös valsartaanin) tai ACE:n estäjien ja aliskireenin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

##### Maksan vajaatoiminta

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

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

#### *Reniini-angiotensiinijärjestelmän (RAS) kaksoissalpaus 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).

Angiotensiinireseptorin salpaajien (myös valsartaanin) ja muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää salpaavien aineiden (kuten ACE:n estäjien tai aliskireenin) samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Angiotensiinireseptorin salpaajien (myös valsartaanin) tai angiotensiinikonvertaasin estäjien (ACE:n estäjien) ja aliskireenin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista diabetesta tai munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.3).

#### Valmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

### *Litium*

Palautuvaa seerumin litiumpitoisuuksien kohoamista ja toksisuutta on raportoitu litiumin ja angiotensiinikonvertaasin estäjien tai angiotensiini II -reseptorin salpaajien, kuten valsartaanin, samanaikaisessa käytössä. Jos samanaikainen käyttö on tarpeen, seerumin litiumtasoa on seurattava tarkoin. Jos käytössä on myös diureetti, litiumtoksisuuden riski saattaa edelleen kasvaa.

### *Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut mahdollisesti kaliumpitoisuuksia suurettavat 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 huononemisen riskiä ja suurentaa seerumin kaliumarvoja. Näin ollen on suositeltavaa seurata potilaan munuaistoimintaa hoidon alkuvaiheessa ja huolehtia riittävästä nesteytyksestä.

### Kuljettajaproteiinit

*In vitro* -tiedot osoittavat valsartaanin toimivan maksan soluunottokuljettajaproteiinien OATP1B1 ja OATP1B3 ja maksan effluksikuljettajaproteiini MRP2:n substraattina. Havainnon kliininen merkitys on tuntematon. Soluunottokuljettajaproteiinin estäjien (esim. rifampisiini, siklosporini) tai effluksikuljettajaproteiinin estäjien (esim. ritonaviiri) samanaikainen käyttö voi suurentaa systeemistä altistusta valsartaanille. Näiden lääkevalmisteiden yhtäaikaisen käytön aloittamisen tai lopettamisen yhteydessä tulee noudattaa asianmukaista huolellisuutta.

### Muut

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

### Pediatriset potilaat

Lasten ja nuorten hypertensiossa, jossa munuaisten rakenteelliset ja toiminnalliset poikkeavuudet ovat yleisiä, suositellaan noudattamaan varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti valsartaania ja muita reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estäviä lääkkeitä, jotka saattavat suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta tulisi seurata tarkoin.

## **4.6 Fertilitetti, 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 lääkevalmisteiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin 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 valsartaanin käytöstä imetyksen aikana, Valsartan Sandoz -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 haittatapahtumia uros- ja naarasrottien lisääntymiskykyyn suun kautta annetuilla annoksilla 200 mg/kg/vrk saakka. Tämä annos on kuusinkertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) nähden (laskelmat perustuvat 60 kg:n painoiselle potilaalle suun kautta annettavaan annokseen 320 mg/vrk).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

## **4.8 Haittavaikutukset**

Aikuisilla hypertensiotilailta 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 yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$  ja  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$  ja  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$  ja  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), mukaan lukien yksittäiset raportit. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen tai laboratoriotutkimusten yhteydessä havaittujen haittavaikutusten esiintymistiheyttä ei pystytä selvittämään, joten niiden esiintymistiheydeksi on ilmoitettu "tuntematon".



- Hypertensio

<b>Veri ja imukudos</b>	
Tunteeton	Hemoglobiiniarvojen aleneminen, hematokriittiarvojen aleneminen, neutropenia, trombosytopenia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Tunteeton	Yliherkkyys, myös seerumitauti
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Tunteeton	Seerumin kaliumarvojen suureneminen, hyponatremia
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Melko harvinainen	Kiertohuimaus
<b>Verisuonisto</b>	
Tunteeton	Vaskuliitti
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Melko harvinainen	Yskä
<b>Ruuan sulatuselimistö</b>	
Melko harvinainen	Vatsakipu
<b>Maksa ja sappi</b>	
Tunteeton	Maksaentsyymiarvojen suureneminen, myös seerumin bilirubiiniarvojen suureneminen
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Tunteeton	Angioödeema, rakkulainen ihottuma, ihottuma, kutina
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Tunteeton	Lihaskipu
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Tunteeton	Munuaisten vajaatoiminta ja munuaistoiminnan häiriöt, seerumin kreatiniiniarvojen suureneminen
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Melko harvinainen	Väsytys

Pediatriset potilaat

Hypertensio

Valsartaanin verenpainetta alentavaa tehoa on arvioitu kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa (kummankin jälkeen toteutettiin jatkovaihe tai -tutkimus) ja yhdessä avoimessa tutkimuksessa. Tutkimuksiin osallistui 711 pediatria potilasta, jotka olivat iältään 6– < 18-vuotiaita ja joista osalla oli krooninen munuaistauti. Potilaista 560 sai valsartaania. Yksittäisiä gastrointestinaalisia häiriöitä (kuten vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu) ja huimausta lukuun ottamatta, haittavaikutusten luonteessa, esiintyvyydessä ja vaikeusasteessa ei todettu merkityksellisiä eroja 6– < 18-vuotiaiden pediatristen potilaiden haittavaikutusprofiilin ja aikuisilla aiemmin raportoitujen haittavaikutusten välillä.

560 pediatriasta hypertensiopotilaasta (ikä 6–17 vuotta) tehtiin poolattu analyysi. Potilaat saivat valsartaania joko ainoana lääkkeenä (n = 483) tai osana verenpainelääkkeiden yhdistelmää (n = 77). Näistä 560 potilaasta 85:llä (15,2 %) oli krooninen munuaistauti (GFR-lähtöarvo < 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Yhteensä 45 (8,0 %) potilasta keskeytti tutkimuksen haittatapahtumien takia. Yhteensä 111 (19,8 %) potilaalla oli haittavaikutuksia.

Yleisimpiä olivat päänsärky (5,4 %), huimaus (2,3 %) ja hyperkalemia (2,3 %). Kroonista munuaistautilia sairastavilla yleisimmät haittavaikutukset olivat hyperkalemia (12,9 %), päänsärky (7,1 %), veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen (5,9 %) ja hypotensio (4,7 %). Potilailla, joilla ei ollut kroonista munuaistautilia, yleisimmät haittavaikutukset olivat päänsärky (5,1 %) ja huimaus (2,7 %). Haittavaikutuksia havaittiin yleisemmin valsaartaania yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa saavilla potilailla kuin pelkkää valsaartaania saavilla.

Iältään 6–16-vuotiailla pediatriisilla potilailla tehdyissä neurokognitiivisissa ja kehitykseen liittyvissä arvioinneissa ei havaittu enintään vuoden kestäneen valsaartaani-hoidon 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 valsaartaani-hoitoon ei ole varmistettu. Toisessa 75 lapsella (1–6-vuotiailla) tehdyssä satunnaistetussa tutkimuksessa valsaartaanihoidon yhteydessä ei esiintynyt merkittävää maksan transaminaasiarvojen kohoamista eikä kuolemia.

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

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

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

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

Melko harvinainen	Pahoinvointi, ripuli
<b>Maksa ja sappi</b>	
Tuntematon	Maksaentsyymiarvojen suureneminen
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Melko harvinainen	Angioödeema
Tuntematon	Rakkulainen ihottuma, ihottuma, kutina
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Tuntematon	Lihaskipu
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta ja munuaistoiminnan häiriöt
Melko harvinainen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, seerumin kreatiniiniarvojen suureneminen
Tuntematon	Veren ureatyypiarvojen suureneminen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Melko harvinainen	Astenia, väsymys

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Valsartan Sandoz -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>-alatyypin, 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 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. 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). Eräeseen kliiniseen tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli ollut kuivaa yskää ACE:n estäjähoidon aikana. Tutkimuksessa esiintyi yskää 19,5 %:lla valsartaania ja 19,0 %:lla tiatsididiureetteja saaneista potilaista, kun taas ACE:n estäjähoitoa saaneilla luku oli 68,5 % (p < 0,05).

### Hypertensio

Valsartan Sandozin 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.

Valsartan Sandoz-hoidon 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 valsartaanin hoidon 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 albumiinin määrää hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla. 30 viikon kohdalla virtsaan erittyvän albumiinin määrä oli vähentynyt lähtötilanteeseen nähden merkitsevästi, 36 %, 160 mg valsartaania saaneessa ryhmässä (95 % lv: 22 %, 47 %). 320 mg valsartaania saaneessa ryhmässä se väheni 44 % (95 % lv: 31 %, 54 %). Johtopäätöksenä todettiin, että 160–320 mg valsartaaniannokset pienensivät virtsaan erittyvää albumiinin määrää kliinisesti merkitsevässä määrin hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla.

### Äskettäinen sydäninfarkti

VALIANT-tutkimus (VALsartan In Acute myocardial INfarcTion) oli satunnaistettu, kontrolloitu, kaksoissokkoutettu, monikansallinen tutkimus, johon osallistui 14 703 potilasta. Heillä oli akuutti sydäninfarkti, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan merkkejä tai oireita tai radiologista näyttöä siitä ja/tai näyttöä vasemman kammion systolisesta toimintahäiriöstä (ejektiofraktio ≤ 40 % isotooppiventrikulografiassa tai ≤ 35 % sydämen kaikukuvauksessa tai kammioiden varjoaineangiografiassa). Potilaat satunnaistettiin vähintään 12 tunnin ja enintään 10 päivän kuluttua sydäninfarktin oireiden alkamisesta saamaan valsartaania, kaptopriilia tai niiden

yhdistelmähoitoa. Hoidon keskimääräinen kesto oli kaksi vuotta. Ensisijainen päätetapahtuma oli mistä tahansa syystä johtuneeseen kuolemaan kulunut aika.

Valsartaani vähensi sydäninfarktin jälkeistä kokonaiskuolleisuutta yhtä tehokkaasti kuin kaptopriili. Kokonaiskuolleisuus oli samaa luokkaa valsartaaniryhmässä (19,9 %), kaptopriiliryhmässä (19,5 %) ja valsartaanin ja kaptopriilin yhdistelmähoitoa saaneilla (19,3 %). Valsartaanin yhdistämisestä kaptopriiliin ei saatu lisähyötyä verrattuna pelkkään kaptopriilihoitoon. Valsartaani- ja kaptopriiliryhmien välillä ei ollut eroja kokonaiskuolleisuudessa, kun ikä, sukupuoli, etninen tausta, aiemmat hoidot ja perussairaudet otettiin huomioon. Lisäksi valsartaani vähensi tehokkaasti sydän- ja verisuoniperäistä kuolleisuutta, sydämen vajaatoiminnasta johtuvia 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 diastoleessa > 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 (ensimmäiseen sairastumiseen kulunut aika). Yhdistettyyn päätetapahtumaan laskettiin kuolemantapaukset, äkkikuolemat elvytyksestä huolimatta, sydämen vajaatoiminnan aiheuttamat sairaalahoidot sekä inotropisten 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 pieneminen 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 lumehoitoon (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 merkitsevä). 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 merkitsevää paranemista NYHA-arvoissa ja sydämen vajaatoiminnan merkeissä ja oireissa (mm. hengenahdistus, väsymys, turvotus, hengityksen rahina) verrattuna lumehoitoon. Valsartaanihoitoa saaneiden elämänlaatu oli parempi, ja heidän Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life -pisteensä muuttuivat lähtötilanteen ja tutkimuksen loppumisen välillä enemmän kuin lumehoitoa saaneiden. Valsartaaniryhmän potilaiden ektiofraktio suureni merkitsevästi ja vasemman kammion sisäläpimitta systolessa pieneni merkitsevästi lähtötilanteen ja tutkimuksen loppumisen välillä verrattuna lumehoitoon.

### Pediatriset potilaat

#### Hypertensio

Valsartaanin antihypertensiivistä tehoa arvioitiin neljässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa ja yhdessä avoimessa tutkimuksessa 711:llä iältään 6– < 18-vuotiaalla pediatrisella potilaalla ja 165:llä iältään 1–6-vuotiaalla pediatrisella potilaalla. Munuais- ja virtsatie-sairaudet sekä ylipaino olivat näissä tutkimuksissa mukana olleiden lasten yleisimmät hypertension esiintymistä edistävät perussairaudet.

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

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

Toiseen kliiniseen tutkimukseen osallistui 300 hypertensiivistä, iältään 6–18-vuotiaasta pediatrista 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 pediatrista hypertensiopotilasta (ikä 6–17 vuotta). Soveltuvat potilaat (systolinen verenpaine  $\geq 95$ . persentiili iälle, sukupuolelle ja pituudelle) saivat valsartaania 18 kuukauden ajan turvallisuuden ja siedettävyyden arvioimiseksi. Tutkimukseen osallistuneista 150 potilaasta 41 sai myös muuta samanaikaista verenpainehoitoa. Potilaiden aloitus- ja ylläpitoannokset perustuivat painoluokkaan. > 18 – < 35 kg painoiset saivat 40 mg annoksia,  $\geq 35$  – < 80 kg painoiset 80 mg annoksia ja  $\geq 80$  – < 160 kg painoiset 160 mg annoksia. Viikon kuluttua annokset titrattiin vastaavasti 80 mg:aan, 160 mg:aan ja 320 mg:aan. Puolella tutkimukseen otetuista potilaista (50,0 %, n = 75) oli krooninen munuaistauti, ja 29,3 %:lla (44) potilaista oli asteen 2 (GFR 60–89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) tai asteen 3 (GFR 30–59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) krooninen munuaistauti. Systolisen verenpaineen keskipienenemä oli koko potilasjoukolla 14,9 mmHg (lähtöarvo 133,5 mmHg), kroonista munuaistautia sairastavilla 18,4 mmHg (lähtöarvo 131,9 mmHg) ja 11,5 mmHg potilailla, joilla ei ollut kroonista munuaistautia (lähtöarvo 135,1 mmHg). Verenpaineen kokonaishallinnan (sekä systolinen että diastolinen verenpaine < 95. persentiili) saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus oli kroonista

munuaistautia sairastavien ryhmässä hieman suurempi (79,5 %) kuin potilailla, joilla ei ollut kroonista munuaistautia (72,2 %).

#### Kliininen kokemus alle 6-vuotiaista lapsista

Älittää 1–6-vuotiailla potilailla on tehty kaksi kliinistä tutkimusta, joista toiseen osallistui 90 (1-vuotiaat) ja toiseen 75 (6-vuotiaat) 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 valsartaani -valmisteen käytöstä kaikkien sydämen vajaatoimintaa ja äskettäisen sydäninfarktin seurauksena sydämen vajaatoimintaa sairastavien pediatrien potilasalaryhmien hoidossa. Ks. Kohta 4.2 tietoa pediatriesta käytöstä.

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

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.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Imeytyminen:

Kun pelkkää valsartaania otetaan suun kautta, valsartaanin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan tableteilla 2–4 tunnissa ja oraalliliuksella 1–2 tunnissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on tableteilla keskimäärin 23 % ja oraalliliuksella keskimäärin 39 %. Ruoka vähentää (AUC-arvona mitattua) valsartaanialtistusta noin 40 % ja plasman huippupitoisuuksia ( $C_{max}$ ) noin 50 %, mutta noin 8 tunnin kuluttua annostelusta plasman valsartaanipitoisuudet ovat samankaltaiset riippumatta siitä, otettiinko lääke ruoan kanssa vai 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 muuttumattoman vaikuttavan 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

Systemisen valsartaanialistuksen on todettu olevan iäkkäillä 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 valsartaanialistus ei korreloi munuaistoiminnan kanssa. Näin ollen annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilailla (kreatiniinipuhdistuma  $> 10$  ml/min). Toistaiseksi ei ole kokemusta siitä, onko valsartaanin käyttö turvallista potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on  $< 10$  ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Näin ollen valsartaanin käytössä on noudatettava varovaisuutta näillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Valsartaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, eikä sitä todennäköisesti voida poistaa dialyysin avulla.

##### Maksan vajaatoiminta

Noin 70 % imeytyneestä annoksesta erittyy sappeen lähinnä kanta-aineen muodossa. Valsartaani ei biotransformoidu olennaisessa määrin. Alistuksen (AUC) todettiin kaksinkertaistuvan potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, verrattuna terveisiin henkilöihin. Plasman valsartaani pitoisuuksien ei kuitenkaan havaittu korreloivan maksan vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Valsartan Sandozia 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 pediatriisilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min ja jotka saavat dialyysihoidoa. Valsartaania ei siksi suositella käytettävän näillä potilailla. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos pediatriksen 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 hemodynamiikassa 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 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 (systeemisen altistuksen perusteella noin 10–35 % pediatriisille potilailla suositellusta enimmäisannoksesta 4 mg/kg/vrk) aiheuttivat pysyvän, korjaantumattoman munuaisvaurion. Edellä mainitut vaikutukset ovat angiotensiinikonvertaasin estäjien ja angiotensiini II tyyppin 1 -reseptorin salpaajien odotettavissa oleva lioiteltu farmakologinen vaikutus. Tällaisia vaikutuksia havaitaan, jos rotat saavat hoitoa 13 syntymänjälkeisen päivän aikana. Tämä ajanjakso vastaa kuin 36. raskausviikkoa ihmisellä, ja se saattaa toisinaan jatkua ihmisellä 44. hedelmöitymisen 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**

#### Tablettiydin:

Mikrokiteinen selluloosa

Krospovidoni

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

80 mg:

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 8000

Punainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

160 mg:

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 8000

Punainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

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

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Valsartan Sandoz 80 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit:

PVC/PVDC-läpipainopakkaukset

PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaukset

PA/AL/PVC-läpipainopakkaukset

Kaikki läpipainopakkaukset on varustettu alumiinifoliolla ja kuumsaumatus vinyyli-/akryylipäällysteellä.

Pakkaus koot: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S  
Tanska

**8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

80 mg: 27485  
160 mg: 27486

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.07.2010  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.04.2015

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.05.2021

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valsartan Sandoz 80 mg filmdragerade tabletter  
Valsartan Sandoz 160 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 80 mg valsartan.  
En filmdragerad tablett innehåller 160 mg valsartan.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

*Valsartan Sandoz 80 mg filmdragerade tabletter*

Blekröd, rund, ungefär 8,2 mm i diameter, filmdragerad tablett med avfasade kanter, skårad på en sida och märkt med "D" på ena sidan skåran och "V" på andra sidan skåran och med "NVR" på tablettens motsatta sida. Brytskåran är inte till för att dela tablettens i lika stora doser utan bara för att underlätta nedsväljning.

*Valsartan Sandoz 160 mg filmdragerade tabletter*

Gråorange, oval, ungefär 14,2 mm x 5,7 mm, filmdragerad tablett, något konvex, skårad på en sida och märkt med "DX" på ena sidan skåran och "DX" på andra sidan skåran och med "NVR" på tablettens motsatta sida. Brytskåran är inte till för att dela tablettens i lika stora doser utan bara för att underlätta nedsväljning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Hypertoni

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

#### Nyligen genomgången hjärtinfarkt

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

#### Hjärtsvikt

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

#### Hypertoni

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

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

#### Nyligen genomgången hjärtinfarkt

Behandling kan inledas hos kliniskt stabila patienter så tidigt som 12 timmar efter en hjärtinfarkt. Efter en startdos på 20 mg två gånger dagligen, ska valsartan titreras till 40 mg, 80 mg och 160 mg två gånger dagligen under de påföljande veckorna.

Den maximala måldosen är 160 mg två gånger dagligen. I allmänhet rekommenderas att patienterna kommer upp i en dosnivå om 80 mg två gånger dagligen två veckor efter påbörjad behandling och att den maximala måldosen, 160 mg två gånger dagligen, uppnås efter tre månader, baserat på patientens tolerabilitet. Om symptomgivande hypotension eller nedsatt njurfunktion uppträder, ska en dosreduktion övervägas.

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

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

#### Hjärtsvikt

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

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

Utvärdering av patienter med hjärtsvikt ska alltid inkludera en bedömning av njurfunktionen.

#### Ytterligare information om särskilda populationer

##### Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig hos äldre patienter.

##### Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för vuxna patienter med kreatininclearance > 10 ml/min (se avsnitt 4.4 och 5.2). Samtidig användning av valsartan och aliskiren är kontraindicerad till patienter med nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.3).

##### Diabetes mellitus

Samtidig användning av valsartan och aliskiren är kontraindicerad till patienter med diabetes mellitus (se avsnitt 4.3).

##### Nedsatt leverfunktion

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

## Pediatriisk population

### Pediatriisk hypertoni

#### *Barn och ungdomar i åldern 6 till 18 år*

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

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

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

#### *Barn yngre än 6 år*

Tillgängliga data beskrivs i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2. Säkerhet och effekt av Valsartan Sandoz hos barn i åldern 1 till 6 år har emellertid inte fastställts.

### Pediatriiska patienter i åldern 6 till 18 år med nedsatt njurfunktion

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

### Pediatriiska patienter i åldern 6 till 18 år med nedsatt leverfunktion

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

### Pediatriisk hjärtsvikt och nyligen genomgången hjärtinfarkt

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

### Administreringsätt

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

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svårt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och kolestas.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Samtidig användning av Valsartan Sandoz och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Hyperkalemi

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

#### Nedsatt njurfunktion

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

Samtidig användning av ARB – däribland valsartan – eller ACE-hämmare och aliskiren är kontraindicerad till patienter med nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.3 och 4.5).

#### Nedsatt leverfunktion

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

#### Patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter

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

#### Njurartärstenos

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

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

#### Njurtransplantation

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

#### Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism ska inte behandlas med Valsartan Sandoz, eftersom deras reninangiotensinsystem inte är aktiverat.

#### Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

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

#### Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

#### Nyligen genomgången hjärtinfarkt

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

Försiktighet ska iaktas när behandling inleds hos patienter efter hjärtinfarkt. Utvärdering av patienter efter hjärtinfarkt ska alltid omfatta bedömning av njurfunktion (se avsnitt 4.2).

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

### Hjärtsvikt

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

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

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

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

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

### Tidigare angioödem

Angioödem, inklusive svullnad i struphuvudet och stämband, vilket orsakar luftvägsobstruktion och/eller svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga har rapporterats hos patienter som behandlats med valsartan.

Vissa av dessa patienter hade tidigare fått angioödem med andra läkemedel inklusive ACE-hämmare.

Behandling med Valsartan Sandoz bör omedelbart avbrytas hos patienter som utvecklar angioödem och valsartan bör inte ges igen (se avsnitt 4.8).

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

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

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

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).



Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

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

### Pediatrisk population

#### Nedsatt njurfunktion

Användning hos pediatrika patienter med ett kreatininclearance < 30 ml/min och pediatrika patienter som får dialys har inte studerats. Valsartan rekommenderas därför inte till dessa patienter. Ingen dosjustering krävs för pediatrika patienter med ett kreatininclearance > 30 ml/min (se avsnitt 4.4 och 5.2). Njurfunktion och serumkalium bör följas noga under behandling med valsartan. Detta gäller särskilt när valsartan ges vid andra tillstånd (feber, dehydrering) som kan försämra njurfunktionen.

Samtidig användning av ARB – däribland valsartan – eller ACE-hämmare och aliskiren är kontraindicerad till patienter med nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.3 och 4.5).

#### Nedsatt leverfunktion

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

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

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Försiktighet krävs vid samtidig administrering av ARB, däribland valsartan, och andra preparat som blockerar RAAS, såsom ACE-hämmare och aliskiren (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av angiotensinreceptorantagonister (ARB) – däribland valsartan – eller hämmare av angiotensinkonverterande enzym (ACE-hämmare) och aliskiren till patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

### Samtidig användning rekommenderas inte

#### *Litium*

Reversibla öknings av serumkoncentrationen av litium samt toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonister däribland valsartan. Om denna kombination visar sig vara nödvändig, rekommenderas en noggrann övervakning av litiumnivåerna i serum. Om även diuretika används kan det antas att risken för litiumtoxicitet ökar ytterligare.

#### *Kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg, saltersättningar som innehåller kalium och andra substanser som kan höja kaliumnivåerna*

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

### Försiktighet krävs vid samtidig användning

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

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

### Transportproteiner

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

### Övriga

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

### Pediatrik population

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

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

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga: en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-antagonister men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

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

Om exponering för angiotensin II-antagonister förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-antagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

### Amning

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

#### Fertilitet

Valsartan hade inga negativa effekter på reproduktionen hos han- eller honråttor vid perorala doser upp till 200 mg/kg/dag. Denna dos är 6 gånger den maximala rekommenderade humana dosen, baserat på mg/m<sup>2</sup> (beräkningarna utgår från en oral dos på 320 mg/dag och en 60-kg patient).

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Vid framförande av fordon och användning av maskiner bör det tas i beaktande att tillfällig yrsel eller trötthet kan förekomma.

#### 4.8 Biverkningar

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

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

Biverkningarna är klassificerade efter frekvens, med de vanligaste först, på följande sätt: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), inklusive enstaka rapporter. Inom varje frekvensområde rangordnas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad. Det är inte möjligt att tillämpa biverkningsfrekvens för de biverkningar som rapporterats från erfarenhet efter lansering och laboratorieresultat och de anges därför som ”ingen känd” frekvens.

- Hypertoni

<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Ingen känd frekvens	Sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit, neutropeni, trombocytopeni
<b>Immunsystemet</b>	
Ingen känd frekvens	Överkänslighet inklusive serumsjuka
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Ingen känd frekvens	Ökning av serumkalium, hyponatremi
<b>Öron och balansorgan</b>	
Mindre vanliga	Vertigo
<b>Blodkärl</b>	
Ingen känd frekvens	Vaskulit
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mindre vanliga	Hosta
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mindre vanliga	Buksmärta
<b>Lever och gallvägar</b>	
Ingen känd frekvens	Förhöjda leverfunktionsvärden inklusive ökning

	av serumbilirubin
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Ingen känd frekvens	Angioneurotiskt ödem, bullös dermatit, utslag, klåda
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Ingen känd frekvens	Myalgi
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Ingen känd frekvens	Njursvikt och nedsatt njurfunktion, förhöjt serumkreatinin
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Mindre vanliga	Trötthet

### Pediatrisk population

#### Hypertoni

Den blodtryckssänkande effekten av valsartan har utvärderats i två randomiserade, dubbelblinda kliniska studier (båda följdes av en fortsättningsperiod eller -studie) och en öppen studie. Dessa studier omfattade 711 pediatrika patienter i åldern 6 år till under 18 år med och utan kronisk njursjukdom, och 560 av dessa patienter fick valsartan. Med undantag för enstaka fall av gastrointestinala störningar (såsom magsmärtor, illamående, kräkningar) och yrsel, har inga relevanta skillnader i fråga om typ, frekvens och svårighetsgrad av biverkningar identifierats i säkerhetsprofilen för pediatrika patienter i åldrarna 6 till under 18 år jämfört med vad som tidigare rapporterats för vuxna.

En poolad analys av 560 pediatrika hypertoni-patienter (i åldern 6–17 år) som fick antingen valsartanmonoterapi [n = 483] eller blodtryckssänkande kombinationsbehandling som omfattade valsartan [n = 77] genomfördes. Av dessa 560 patienter hade 85 (15,2 %) kronisk njursjukdom (GFR i utgångsläget < 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Totalt 45 patienter (8,0 %) avbröt en studie på grund av biverkningar. Totalt 111 patienter (19,8 %) fick en biverkning, och de vanligaste var huvudvärk (5,4 %), yrsel (2,3 %) och hyperkalemi (2,3 %). Hos patienter med kronisk njursjukdom var de vanligaste biverkningarna hyperkalemi (12,9 %), huvudvärk (7,1 %), ökad kreatininhalt i blodet (5,9 %) och hypotoni (4,7 %). Hos patienter utan kronisk njursjukdom var de vanligaste biverkningarna huvudvärk (5,1 %) och yrsel (2,7 %). Biverkningar sågs oftare hos patienter som fick valsartan i kombination med andra blodtryckssänkande läkemedel än hos dem som fick valsartan ensamt.

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

I en dubbelblind, randomiserad studie på 90 barn i åldern 1 till 6 år, som följdes av en ettårig öppen förlängning, observerades två dödsfall och i enstaka fall, tydliga förhöjningar av levertransaminaser. Dessa fall inträffade i en population som hade ett betydande antal samtidiga sjukdomstillstånd. Ett orsakssamband med valsartan har inte fastställts. I en andra studie, där 75 barn i åldern 1 till 6 år randomiserades, inträffade inga tydliga förhöjningar av levertransaminaser eller dödsfall med valsartanbehandling.

Hyperkalemi sågs oftare hos barn och ungdomar i åldern 6 till 18 år med underliggande kronisk njursjukdom.

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

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

<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Ingen känd frekvens	Trombocytopeni
<b>Immunsystemet</b>	
Ingen känd frekvens	Överkänslighet inklusive serumsjuka
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Mindre vanliga	Hyperkalemi
Ingen känd frekvens	Förhöjt serumkalium, hyponatremi
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga	Yrsel, postural yrsel
Mindre vanliga	Synkope, huvudvärk
<b>Öron och balansorgan</b>	
Mindre vanliga	Vertigo
<i>Hjärtat</i>	
Mindre vanliga	Hjärtsvikt
<b>Blodkärl</b>	
Vanliga	Hypotoni, ortostatisk hypotoni
Ingen känd frekvens	Vaskulit
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mindre vanliga	Hosta
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mindre vanliga	Illamående, diarré
<b>Lever och gallvägar</b>	
Ingen känd frekvens	Förhöjda leverfunktionsvärden
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mindre vanliga	Angioneurotiskt ödem
Ingen känd frekvens	Bullös dermatit, utslag, klåda
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Ingen känd frekvens	Myalgi
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Vanliga	Njursvikt och nedsatt njurfunktion
Mindre vanliga	Akut njursvikt, förhöjt serumkreatinin
Ingen känd frekvens	Ökning av urea i blod
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationen</b>	
Mindre vanliga	Asteni, trötthet

### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Överdoserings av Valsartan Sandoz kan ge uttalad hypotension, som kan leda till en lägre medvetandegrad, cirkulatorisk kollaps och/eller chock.

### Behandling

De terapeutiska åtgärderna beror på tidpunkten för intag och symtomens typ och svårighetsgrad.

Det är av störst vikt att cirkulationen stabiliseras.

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

Det är inte sannolikt att valsartan avlägsnas med hemodialys.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

Valsartan är en oralt aktiv, potent och specifik angiotensin II (Ang II)-receptorantagonist. Det verkar selektivt på AT<sub>1</sub>-receptorsubtypen, som förmedlar de kända effekterna av angiotensin II. De ökade plasmanivåerna av Ang II efter AT<sub>1</sub>-receptorblockad med valsartan kan stimulera den oblockerade AT<sub>2</sub>-receptorn, vilket tycks motverka effekten av AT<sub>1</sub>-receptorn. Valsartan utövar ingen partiell agonistisk aktivitet på AT<sub>1</sub>-receptorn och har mycket (ungefär 20 000 gånger) större affinitet för AT<sub>1</sub>-receptorn än för AT<sub>2</sub>-receptorn. Valsartan binder inte till och blockerar inte andra hormonreceptorer eller jonkanaler som är av betydelse för kardiovaskulär reglering.

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

### Hypertoni

Vid tillförel av Valsartan Sandoz till patienter med hypertoni sker en reduktion av blodtrycket utan att hjärtfrekvensen påverkas. Efter oral administrering av engångsdos av valsartan ses hos de flesta patienter en blodtryckssänkande effekt inom 2 timmar, vilken är maximal inom 4 till 6 timmar. Effekten kvarstår i 24 timmar efter administrering. Vid upprepad administrering är den blodtryckssänkande effekten påtaglig inom 2 veckor och maximal effekt uppnås inom 4 veckor och denna kvarstår vid långtidsbehandling. Vid kombination med hydroklortiazid erhålls en signifikant ytterligare sänkning av blodtrycket.

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

Hos hypertoni-patienter med typ 2-diabetes och mikroalbuminuri har valsartan visat sig reducera albuminutsöndringen i urin. I studien MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) undersöktes reduktionen av albuminutsöndring i urin (UAE) vid behandling med valsartan (80–160 mg en gång dagligen) jämfört med amlodipin (5–10 mg en gång dagligen) hos 332 patienter med typ 2-diabetes (genomsnittlig ålder: 58 år; 265 män) med mikroalbuminuri (valsartan: 58 microg/min; amlodipin: 55,4 microg/min), normalt eller högt blodtryck och bevarad njurfunktion (blodkreatinin <120 micromol/l). Vid 24 veckor hade UAE minskat ( $p < 0,001$ ) med 42 % (–24,2 microg/min; 95 % KI: –40,4 till –19,1) med valsartan och ca 3 % (–1,7 microg/min; 95 % KI: –5,6 till 14,9) med amlodipin trots likartade frekvenser av blodtryckssänkning i båda grupperna. I studien DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) undersöktes ytterligare effekten av valsartan när det gällde att reducera UAE hos 391 hypertoni-patienter (BT=150/88 mmHg) med typ 2-diabetes, albuminuri (medelvärde=102 microg/min; 20–700 microg/min) och bevarad njurfunktion (genomsnittligt serumkreatinin =

80 micromol/l). Patienterna randomiserades till att få en av 3 doser av valsartan (160, 320 och 640 mg en gång dagligen) och de behandlades i 30 veckor. Syftet med studien var att fastställa optimal dos av valsartan för reduktion av UAE hos hypertonipatienter med typ 2-diabetes. Vid 30 veckor var den procentuella förändringen av UAE signifikant reducerad med 36 % jämfört med utgångsvärdet vid behandling med valsartan 160 mg (95 % KI: 22 till 47 %) och med 44 % vid behandling med valsartan 320 mg (95 % KI: 31 till 54 %). Man drog slutsatsen att 160–320 mg valsartan gav kliniskt relevant reduktion av UAE hos hypertonipatienter med typ 2-diabetes.

#### Nyligen genomgången hjärtinfarkt

Studien VALIANT (VALsartan In Acute myocardial INfarcTion) var en randomiserad, kontrollerad, multinationell, dubbelblind studie med 14 703 patienter med akut hjärtinfarkt och tecken, symptom eller radiologiska bevis på kronisk hjärtsvikt och/eller systolisk vänsterkammardysfunktion (ejektionsfraktion  $\leq 40$  % med radionuklidventrikulografi eller  $\leq 35$  % med ekokardiografi eller kontrastangiografi av vänsterkammaren). patienterna randomiserades inom 12 timmar till 10 dagar efter debut av symptom på hjärtinfarkt till valsartan, kaptopril eller kombinationen av båda. Behandlingstiden var 2 år i medeltal. Det primära effektmåttet var tid till total mortalitet.

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

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

Det fanns ingen skillnad i total mortalitet, kardiovaskulär mortalitet eller morbiditet när betablockerare gavs tillsammans med kombinationen av valsartan + kaptopril, valsartan ensamt eller kaptopril ensamt. Oberoende av behandling var mortaliteten lägre i den grupp av patienter, som behandlades med betablockerare, vilket antyder att den kända nyttan av betablockerare i denna population bibehölls i denna studie.

#### Hjärtsvikt

Val-HeFT var en randomiserad, kontrollerad, multinationell klinisk prövning med valsartan jämfört med placebo med avseende på morbiditet och mortalitet hos 5 010 hjärtsviktpatienter enligt NYHA-klass II (62 %), III (36 %) och IV (2 %) med LVEF  $< 40$  % och intern, diastolisk vänsterkammardiameter (LVIDD)  $> 2,9$  cm/m<sup>2</sup>, vilka behandlades på sedvanligt sätt. Behandlingen före studiestart inkluderade ACE-hämmare (93 %), diuretika (86 %), digoxin (67 %) och betablockerare (36 %). Uppföljningstiden var i genomsnitt nästan två år. Den dagliga medeldosen av valsartan var 254 mg i Val-HeFT. Studien hade två primära effektmått: totalmortalitet (tid till dödsfall) och sammansatt mortalitet och hjärtsviktsmorbiditet (tid till första morbida händelse) definierad som dödsfall, plötslig död med återupplivning, sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller intravenös tillförsel av inotropa eller vasodilaterande läkemedel under fyra timmar eller mer utan sjukhusinläggning.

Totalmortalitet var likartad ( $p=NS$ ) i grupperna som fick valsartan (19,7 %) och placebo (19,4 %). Den huvudsakliga nyttan var en 27,5 % (95 % KI: 17 till 37 %) reduktion av risken för tid till första sjukhusinläggning för hjärtsvikt (13,9 % mot 18,5 %). Resultat som tycktes vara till fördel för placebo (sammansatt mortalitet och morbiditet var 21,9 % i placebo- mot 25,4 % i valsartangruppen) observerades hos de patienter som fick trippelkombinationen av ACE-hämmare, betablockerare och valsartan. I en subgrupp av patienter som inte fick ACE-hämmare ( $n=366$ ) var nyttan avseende morbiditet störst. I denna subgrupp minskade

totalmortaliteten signifikant vid behandling med valsartan med 33 % jämfört med placebo (95 % KI: -6 % till 58 %) (17,3 % med valsartan mot 27,1 % med placebo) och den sammansatta mortalitets- och morbiditetsrisken reducerades signifikant med 44 % (24,9 % med valsartan mot 42,5 % med placebo).

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

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

### Pediatrik population

#### Hypertoni

Den blodtryckssänkande effekten av valsartan har utvärderats i fyra randomiserade, dubbelblinda kliniska studier och en öppen studie på 711 pediatrika patienter från 6 till under 18 år och 165 pediatrika patienter från 1 till 6 års ålder. Sjukdomar i njurar och urinvägar samt fetma var de vanligaste bakomliggande sjukdomstillstånden som bidrog till högt blodtryck hos barnen som deltog i dessa studier.

#### Klinisk erfarenhet hos barn 6 år eller äldre

I en klinisk studie med 261 hypertensiva pediatrika patienter 6 till 16 år, fick patienter som vägde < 35 kg 10, 40 eller 80 mg valsartan-tabletter dagligen (låga, medelhöga och höga doser), och patienter som vägde  $\geq 35$  kg fick 20, 80 och 160 mg valsartan-tabletter dagligen (låga, medelhöga och höga doser). Efter 2 veckor, reducerade valsartan både systoliskt och diastoliskt blodtryck på ett dosberoende sätt. Överlag minskade de tre dosnivåerna av valsartan (låg, medelhög och hög) signifikant det systoliska blodtrycket med 8, 10, respektive 12 mmHg från basnivåvärdet. Patienterna re-randomiserades till antingen att fortsätta ta samma dos av valsartan eller byta till placebo. Hos patienter som fortsatte med medelhöga och höga doser av valsartan var systoliskt blodtryck vid dalvärdet -4 och -7 mmHg lägre än patienter som fick placebo. Hos patienter som fick den lägre dosen av valsartan var systoliskt blodtryck vid dalvärdet liknande det som patienter som fick placebo. Sammantaget var den dosberoende, blodtryckssänkande effekten av valsartan genomgående i alla demografiska undergrupper.

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

I en tredje, öppen klinisk studie med 150 pediatrika hypertoni-patienter i åldern 6–17 år fick lämpliga patienter (systoliskt blodtryck  $\geq 95$ :e percentilen för ålder, kön och längd) valsartan i 18 månader för att utvärdera säkerhet och tolerabilitet. Av de 150 patienterna som deltog i denna studie fick 41 patienter också samtidig blodtryckssänkande behandling. Start- och underhållsdoser bestämdes enligt patientens viktkategori. Patienter som vägde > 18 till < 35 kg,  $\geq 35$  till < 80 kg och  $\geq 80$  till < 160 kg fick 40 mg, 80 mg respektive 160 mg och doserna titrerades till 80 mg, 160 mg respektive 320 mg efter en vecka. Hälften av patienterna i studien (50,0 %,  $n = 75$ ) hade kronisk njursjukdom, varav 29,3 % (44) hade kronisk njursjukdom av grad 2 (GFR 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) eller grad 3 (GFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Den genomsnittliga sänkningen av det systoliska



blodtrycket var 14,9 mmHg för alla patienter (utgångsläge 133,5 mmHg), 18,4 mmHg för patienter med kronisk njursjukdom (utgångsläge 131,9 mmHg) och 11,5 mmHg för patienter utan kronisk njursjukdom (utgångsläge 135,1 mmHg). Andelen patienter som uppnådde total blodtryckkontroll (både systoliskt och diastoliskt blodtryck < 95:e percentilen) var något högre i gruppen med kronisk njursjukdom (79,5 %) jämfört med gruppen utan kronisk njursjukdom (72,2 %).

#### Klinisk erfarenhet hos barn under 6 år

Två kliniska studier utfördes på patienter i åldern 1 till 6 år med 90 respektive 75 patienter. Inga barn yngre än 1 år inkluderades i dessa studier. I den första studien bekräftades effekten av valsartan jämfört med placebo, men en dosberoende effekt kunde inte påvisas. I den andra studien, var förhöjda doser av valsartan förenande med större blodtrycksminskningar, men den dosberoende trenden nådde inte statistisk signifikans och behandlingsskillnaden mot placebo var inte signifikant. På grund av dessa motsägelser rekommenderas inte valsartan i denna åldersgrupp (se avsnitt 4.8).

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

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

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

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

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption:

Efter oral administrering av valsartan ensamt, uppnås maximal plasmakoncentration av valsartan efter 2–4 timmar med tabletter och 1–2 timmar med lösningen. Genomsnittlig absolut biotillgänglighet är 23 % med tabletter och 39 % med lösningen. När valsartan ges tillsammans med föda, minskar exponeringen (mätt som AUC) för valsartan med ca 40 % och maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) med ca 50 %.

Plasmakoncentrationerna av valsartan från ca 8 timmar efter administrering är dock desamma med eller utan födointag. Denna minskning av AUC är dock inte förknippad med någon kliniskt signifikant minskad terapeutisk effekt och valsartan kan därför ges antingen med eller utan föda.

### Distribution:

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

### Metabolism:

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

### Eliminering:

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

### Hos patienter med hjärtsvikt:

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

### Särskilda populationer

#### Äldre

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

#### Nedsatt njurfunktion

Som kan förväntas för en substans vars njurclearance endast uppgår till 30 % av total plasmaclearance, har ingen korrelation observerats mellan njurfunktion och systemisk exponering för valsartan. Dosjustering är därför inte nödvändig vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $> 10$  ml/min). Det finns för närvarande ingen erfarenhet av säker användning hos patienter med ett kreatininclearance  $< 10$  ml/min eller för patienter som får dialys. Därför ska valsartan användas med försiktighet hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 4.4).

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

#### Nedsatt leverfunktion

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

#### Pediatrisk population

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

#### Nedsatt njurfunktion

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

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Hos råttor ledde toxiska doser (600 mg/kg/dag) till modern under dräktighetens sista dagar och under digivningen till sämre överlevnad, sämre viktökning och försenad utveckling (lösgörande av ytteröra och öppnande av hörselgång) hos avkomman (se avsnitt 4.6). Dessa doser hos råttor (600 mg/kg/dag) är ca 18 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa baserat på mg/m<sup>2</sup> (beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag och en patient som väger 60 kg).

I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser valsartan (200–600 mg/kg) en sänkning av röda blodkroppsp parametrar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit) hos råttor, samt tecken på förändringar i njurhemodynamik (något förhöjd urea i plasma, renal tubulär hyperplasi och basofili hos hanråttor). Dessa doser hos råttor (200 till 600 mg/kg/dag) är ca 6 och 18 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa baserat på mg/m<sup>2</sup> (beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag och en patient som väger 60 kg).

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

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

#### Pediatrik population

Daglig oral dosering av neonatala/unga råttor (från en postnatal dag 7 till postnatal dag 70) med valsartan vid så låga doser som 1 mg/kg/dag (cirka 10-35 % av den rekommenderade maximala barndosen 4 mg/kg/dag på basis av systemisk exponering) gav bestående, irreversibla njurskador. Dessa effekter som nämns ovan utgör en förväntad förstärkt farmakologisk effekt av ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister. Sådana effekter observeras om råttor behandlas under de första 13 dagarna i livet. Denna period sammanfaller med 36:e graviditetsveckan hos människor, som ibland kan sträcka sig upp till 44 veckor efter befruktningen hos människor. De unga råttorna i valsartanstudien doserades upp till dag 70 och effekter på den renala mognaden (postnalt 4-6 veckor) kan inte uteslutas. Funktionell mognad av njurarna är en pågående process inom det första levnadsåret hos människa. Följaktligen kan en klinisk relevans hos barn under 1 års ålder inte uteslutas, medan prekliniska data inte indikerar en säkerhetsrisk för barn äldre än 1 år.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Krospovidon

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

Magnesiumstearat

#### Filmdragering:

80 mg:

Hypromellos

Titandioxid (E171)  
Makrogol 8000  
Röd järnoxid (E172)  
Gul järnoxid (E172)

160 mg:

Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Makrogol 8000  
Röd järnoxid (E172)  
Gul järnoxid (E172)  
Svart järnoxid (E172)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och inne håll**

Valsartan Sandoz 80 mg/160 mg filmdragerade tabletter:

Blisterförpackningar av PVC/PVDC

Blisterförpackningar av PVC/PE/PVDC

Blisterförpackningar av PA/AL/PVC

Alla blisterförpackningar skyddas av aluminiumfolie med värmeförseglad lack (vinyl/akryl).

Förpackningsstorlekar: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 eller 280 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn  
Danmark

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

80 mg: 27485

160 mg: 27486

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 21.07.2010

Datum för den senaste förnyelsen: 28.04.2015

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

20.05.2021