

1. LEGEMIDLETS NAVN

Valsartan Krka 40 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg valsartan.

Hjelpestoff med kjent effekt:

	40 mg filmdrasjerte tabletter	80 mg filmdrasjerte tabletter	160 mg filmdrasjerte tabletter
Laktose	14,25 mg/tablett	28,5 mg/tablett	57 mg/tablett

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Utseende 40 mg filmdrasjerte tabletter: gulbrune, runde, lett bikonvekse filmdrasjerte tabletter med delestrek på den ene siden.

Tabletter av alle styrker kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hypertensjon

Behandling av hypertensjon hos barn og ungdom i alderen 6 til under 18 år.

Nylig hjerteinfarkt

Behandling av klinisk stabile, voksne pasienter med symptomatisk hjertesvikt eller asymptomatisk venstreventrikulær systolisk dysfunksjon etter et nylig (12 timer-10 dager) hjerteinfarkt (se pkt. 4.4 og 5.1).

Hjertesvikt

Behandling av symptomatisk hjertesvikt hos voksne når ACE-hemmere ikke tolereres, eller som tilleggshandling til ACE-hemmere når betablokkere ikke tolereres og mineralokortikoid-reseptorantagonister ikke kan brukes (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Nylig hjerteinfarkt

Hos klinisk stabile pasienter kan behandling startes så tidlig som 12 timer etter et hjerteinfarkt. Etter en startdose på 20 mg 2 ganger daglig, bør valsartan titreres til 40 mg, 80 mg og 160 mg 2 ganger daglig i løpet av de påfølgende to ukene. Startdosen fås ved å bruke den delbare tablettene på 40 mg. Maksimal måldose er 160 mg 2 ganger daglig. Generelt anbefales det at pasientene når et dosenivå på 80 mg 2 ganger daglig i løpet av to uker etter behandlingsstart, og at den maksimale måldosen på

160 mg 2 ganger daglig nås innen tre måneder, basert på pasientens toleranse. Dersom symptomatisk hypotensjon eller nedsatt nyrefunksjon oppstår, bør dosereduksjon vurderes.

Valsartan kan brukes hos pasienter som behandles med andre legemidler til bruk etter hjerteinfarkt, f.eks. antitrombotiske midler, acetylsalisylsyre, betablokkere, statiner og diuretika.

Kombinasjon med ACE-hemmere anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.1).

Utredning av pasienter etter hjerteinfarkt bør alltid omfatte kontroll av nyrefunksjonen.

Hjertesvikt

Den anbefalte startdosen av valsartan er 40 mg 2 ganger daglig. Titrering til 80 mg og 160 mg 2 ganger daglig bør foretas med minst to ukers mellomrom til den høyeste dosen pasienten tolererer. Det bør vurderes å redusere dosen av diuretika som gis samtidig. Maksimal døgndose gitt i kliniske studier er 320 mg fordelt på flere doser.

Valsartan kan administreres sammen med annen hjertesviktbehandling. Trippelkombinasjon av en ACE-hemmer, valsartan og en betablokker eller et kaliumsparende diuretikum anbefales imidlertid ikke (se pkt. 4.4 og 5.1). Utredning av pasienter med hjertesvikt bør alltid inkludere kontroll av nyrefunksjon.

Ytterligere informasjon om spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos voksne pasienter med kreatininclearance >10 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Valsartan er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og hos pasienter med kolestase (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase bør valsartandosen ikke overstige 80 mg.

Pediatrisk populasjon

Pediatrisk hypertensjon

Barn og ungdom i alderen 6 til under 18 år

Startdosen er 40 mg én gang daglig til barn som veier under 35 kg og 80 mg én gang daglig til de som veier 35 kg eller mer. Dosen bør justeres basert på blodtrykksrespons og toleranse. For maksimaldoser undersøkt i kliniske studier, se tabellen under.

Høyere doser enn de presenterte er ikke undersøkt og er derfor ikke anbefalt.

Vekt	Maksimaldose undersøkt i kliniske studier
≥18 kg til <35 kg	80 mg
≥35 kg til <80 kg	160 mg
≥80 kg til ≤160 kg	320 mg

Barn under 6 år

Tilgjengelige data er beskrevet i pkt 4.8, 5.1 og 5.2. Sikkerhet og effekt av Valsartan Krka hos barn under 1 år er ikke blitt fastslått.

Bruk hos pediatriske pasienter i alderen 6 til under 18 år med nedsatt nyrefunksjon

Bruk hos pediatriske pasienter med kreatininclearance <30 ml/min og pediatriske pasienter som gjennomgår dialyse er ikke undersøkt, og valsartan er derfor ikke anbefalt hos disse pasientene. Ingen dosejustering er nødvendig hos pediatriske pasienter med kreatininclearance >30 ml/min.

Nyrefunksjon og serumkalium bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4 og 5.2).

Bruk hos pediatriske pasienter i alderen 6 til under 18 år med nedsatt leverfunksjon

Som hos voksne er valsartan kontraindisert hos pediatriske pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og hos pasienter med kolestase (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Det er begrenset klinisk erfaring med valsartan hos pediatriske pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Valsartandosen bør ikke overstige 80 mg hos disse pasientene.

Pediatrisk hjertesvikt og nylig hjerteinfarkt

Valsartan er ikke anbefalt til behandling av hjertesvikt eller nylig hjerteinfarkt hos barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Administrasjonsmåte

Valsartan kan tas uavhengig av måltid og bør tas med vann.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og kolestase.
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Samtidig bruk av Valsartan Krka og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hyperkalemi

Samtidig bruk av kaliumtilskudd, kaliumsparende diuretika, kaliumholdige salterstatninger og andre stoffer som kan øke kaliumnivåer (f.eks. heparin) anbefales ikke. Hensiktsmessig kontroll av kaliumnivået bør utføres.

Nedsatt nyrefunksjon

Det finnes per i dag ingen erfaringer vedrørende sikker bruk hos pasienter med kreatininclearance $< 10 \text{ ml/min}$ og pasienter som gjennomgår dialyse. Derfor bør valsartan brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Ingen dosejustering er nødvendig hos voksne pasienter med kreatininclearance $> 10 \text{ ml/min}$ (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Valsartan bør brukes med forsiktighet hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter med natrium- og/eller væskemangel

Hos pasienter med alvorlig natrium- og/eller væskemangel, f.eks. de som behandles med høye doser diuretika, kan symptomatisk hypotensjon forekomme i sjeldne tilfeller etter behandlingsstart med valsartan. Natrium- og/eller væskemangel bør korrigeres før behandlingsstart med valsartan, f.eks. ved å redusere diuretikadosen.

Nyrearteriestenose

Sikker bruk av valsartan hos pasienter med tosidig nyrearteriestenose eller stenose i én gjenværende nyre er ikke fastslått.

Korttidsbruk med valsartan hos tolv pasienter med renovaskulær hypertensjon sekundært til ensidig nyrearteriestenose medførte ingen signifikante forandringer i renal hemodynamikk, serumkreatinin eller blodureanitrogen (BUN). Da andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan øke BUN og serumkreatinin hos pasienter med ensidig nyrearteriestenose, anbefales overvåkning av nyreefunksjonen når pasienter behandles med valsartan.

Nyretransplantasjon

Det foreligger per i dag ingen erfaring med sikker bruk av valsartan hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med valsartan da reninangiotensinsystemet deres ikke er aktivert.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som for alle andre kardilaterende legemidler bør særskilt forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati (HOCM).

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister (AIIRA) bør ikke startes under graviditet. Med mindre fortsatt AIIRA-terapi anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide bytte til alternativ antihypertensjonsbehandling med etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AIIRA stanses umiddelbart og, hvis hensiktsmessig, alternativ terapi igangsettes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nylig hjerteinfarkt

Kombinasjonen av kaptopril og valsartan har ikke vist ytterligere klinisk effekt, derimot økte risikoen for bivirkninger sammenlignet med behandling med de respektive legemidlene alene (se pkt. 4.2 og 5.1). Kombinasjonen av valsartan og en ACE-hemmer anbefales derfor ikke.

Forsiktighet bør utvises ved behandlingsstart hos pasienter som har gjennomgått et hjerteinfarkt.

Utredning av pasienter etter hjerteinfarkt bør alltid omfatte kontroll av nyrefunksjonen (se pkt. 4.2).

Bruk av valsartan hos pasienter etter hjerteinfarkt gir ofte en viss blodtrykkreduksjon, men seponering av behandlingen som følge av vedvarende symptomatisk hypotensjon er vanligvis ikke nødvendig dersom gitte doseringsanbefalinger følges (se pkt. 4.2).

Hjertesvikt

Risikoen for bivirkninger, spesielt hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), kan øke når Valsartan Krka brukes samtidig med en ACE-hemmer. Trippelkombinasjon av en ACE-hemmer, en betablokker og Valsartan Krka har ikke vist seg å gi noen klinisk fordel hos pasienter med hjertesvikt (se pkt. 5.1). Denne kombinasjonen gir tilsynelatende økt risiko for bivirkninger og anbefales derfor ikke. Trippelbehandling med en ACE-hemmer, en mineralokortikoid-reseptorantagonist og valsartan er heller ikke anbefalt. Bruk av disse kombinasjonene må kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk.

Forsiktighet bør utvises ved start av behandling hos pasienter med hjertesvikt. Utredning av pasienter med hjertesvikt bør alltid inkludere kontroll av nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Bruk av Valsartan Krka hos pasienter med hjertesvikt fører ofte til en viss reduksjon av blodtrykket, men seponering av behandlingen som følge av en vedvarende symptomatisk hypotensjon er vanligvis ikke nødvendig dersom angitte doseringsanbefalinger følges (se pkt. 4.2).

Hos pasienter der nyrefunksjonen er avhengig av aktiviteten til renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. hos pasienter med alvorlig hjertesvikt med stuvning), har behandling med ACE-hemmere vært forbundet med oliguri og/eller progressiv azotemi og, i sjeldne tilfeller, akutt nyresvikt og/eller dødsfall. Da valsartan er en angiotensin II-antagonist, kan det ikke utelukkes at bruk av Valsartan Krka kan være forbundet med nedsatt nyrefunksjon.

ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Angioødem i anamnesen

Angioødem, inkludert hevelse av strupehodet og glottis, som fører til blokkering av luftveier og/eller hevelse i ansikt, lepper, svelg og/eller tunge er rapportert hos pasienter som behandles med valsartan. Noen av disse pasientene har tidligere opplevd angioødem ved bruk av andre legemidler, inkludert ACE-hemmere. Valsartan Krka skal seponeres med en gang hos pasienter som utvikler angioødem og behandling med Valsartan Krka skal ikke gjenopptas (se pkt. 4.8)

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Pediatrik populasjon

Nedsatt nyrefunksjon

Bruk hos pediatriske pasienter med kreatininclearance <30 ml/min og pediatriske pasienter som gjennomgår dialyse er ikke undersøkt, og valsartan er derfor ikke anbefalt hos disse pasientene. Ingen dosejustering er nødvendig hos pediatriske pasienter med kreatininclearance >30 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2). Nyrefunksjon og serumkalium bør overvåkes nøye ved behandling med valsartan. Dette gjelder særlig hvis valsartan gis i nærvær av andre tilstander (feber, dehydrering) som kan gi nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Som hos voksne er valsartan kontraindisert hos pediatriske pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og hos pasienter med kolestase (se pkt. 4.3 og 5.2). Det er begrenset klinisk erfaring med valsartan hos pediatriske pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Valsartandosen bør ikke overstige 80 mg hos disse pasientene.

Valsartan Krka inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, f.eks galaktosemi eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

Valsartan Krka inneholder natrium. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Dobbel blokade av renin-angiotensinsystemet (RAAS) med ARB, ACE-hemmere eller aliskiren

Data fra kliniske studier viser at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Samtidig bruk anbefales ikke

Litium

Reversible økninger i serumkonsentrasjonene av litium og toksisitet har vært rapportert ved samtidig administrering av litium med hemmere av angiotensinkonverterende enzym eller angiotensin II-reseptorantagonister, inkludert Valsartan Krka. Hvis kombinasjonen er nødvendig, anbefales en nøye

kontroll av serumnivåene av litium. Hvis det i tillegg benyttes et diuretika, øker antagelig risikoen for litiumtoksisitet ytterligere.

Kaliumsparende diuretika, kaliumtillegg, salterstatninger som inneholder kalium og andre stoffer som kan øke kaliumnivået

Hvis et legemiddel som påvirker kaliumnivået anses nødvendig i kombinasjon med valsartan, anbefales kontroll av kaliumnivået i plasma.

Forsiktighet utvises ved samtidig bruk

Ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive COX-2-hemmere, acetylsalisylsyre > 3 g/dag) og ikke-selektive NSAIDs

Når angiotensin II-antagonister administreres samtidig med NSAIDs, kan den antihypertensive effekten svekkes. Videre kan samtidig bruk av angiotensin II-antagonister og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen og økning i serumkalium. Det anbefales derfor å monitorere nyrefunksjonen i begynnelsen av behandlingen samt å sørge for at pasienten er tilstrekkelig hydrert.

Transportører

In vitro data tyder på at valsartan er et substrat for den hepatiske opptakstransportøren OATP1B1/OATP1B3 og den hepatiske efflukstransportøren MRP2. Klinisk relevans av dette funnet er ikke kjent. Samtidig bruk av hemmere av opptakstransportører (f.eks. rifampicin, ciklosporin) eller efflukstransportører (f.eks. ritonavir) kan øke systemisk eksponering av valsartan. Forsiktighet bør utvises ved oppstart eller seponering av samtidig behandling med slike legemidler.

Andre

Det ble ikke funnet klinisk signifikante interaksjoner i legemiddelinteraksjonsstudier ved samtidig bruk av valsartan og følgende stoffer: cimetidin, warfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin, glibenklamid.

Pediatrisk populasjon

Ved hypertensjon hos barn og ungdom, hvor underliggende nyreforstyrrelser er vanlig, anbefales forsiktighet ved samtidig bruk av valsartan og andre substanser som hemmer renin-angiotensin-aldosteronsystemet og kan øke serumkalium. Nyrefunksjon og serumkalium bør overvåkes nøye.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bruk av angiotensin II-reseptorantagonister (AIIRA) er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AIIRA kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske bevis vedrørende risiko for tertogenese etter eksponering for ACE-hemmere under første trimester av svangerskapet har ikke vært konkluderende, men en liten økning i risikoen kan ikke utelukkes. Det finnes ingen kontrollerte epidemiologiske data for risikoen med AIIRA, men lignende risiko kan foreligge for denne legemiddelklassen. Med mindre fortsatt behandling med AIIRA anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide, bytte til alternativ antihypertensjonsbehandling med etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet er påvist, bør behandlingen med AIIRA stanses umiddelbart og, hvis hensiktsmessig, alternativ behandling igangsettes.

Det er kjent at eksponering for AIIRA i andre og tredje trimester forårsaker føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion, forsinket forbening av skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) hos mennesker; se også pkt. 5.3 "Prekliniske sikkerhetsdata".

Ultralydundersøkelse av nyrefunksjonen og kraniet anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AIIRA fra andre trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør overvåkes nøye for hypotensjon dersom moren har brukt AIIRA (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

Ettersom det ikke foreligger informasjon om bruk av valsartan under amming, anbefales ikke valsartan. Alternative behandlinger med bedre etablerte sikkerhetsprofiler under amming er å foretrekke, særlig ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Fertilitet

Valsartan hadde ingen bivirkninger på reproduksjonsevne hos hann- eller hunnrotter ved orale doser inntil 200 mg/kg/døgn. Denne dosen er 6 ganger maksimal anbefalt human dose på mg/m²-basis (beregninger basert på en oral dose på 320 mg/døgn og en pasient på 60 kg).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil. Ved bilkjøring eller bruk av maskiner bør det tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan forekomme.

4.8 Bivirkninger

I kontrollerte kliniske studier hos voksne pasienter med hypertensjon var den totale bivirkningsfrekvensen sammenlignbar med placebogruppens og konsistent med valsartans farmakologi. Bivirkningsinsidensen kunne ikke relateres til dose eller behandlingsvarighet, og hadde heller ingen sammenheng med kjønn, alder eller etnisk tilhørighet.

Bivirkningene som er rapportert fra kliniske studier, etter markedsføring og ved laboratoriefunn er oppført i henhold til organklasser.

Bivirkningene er oppført etter frekvens, de hyppigste først, ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

For rapporterte bivirkninger etter markedsføring og ved laboratoriefunn er det ikke mulig å vurdere bivirkningsfrekvens. De er derfor oppført med frekvensen "Ikke kjent".

Hypertensjon

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Ikke kjent	Redusert hemoglobin, redusert hematokrit, nøytropeni, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent	Overfølsomhet, inkludert serumsyke
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Ikke kjent	Økt serumkalium, hyponatremi
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige	Vertigo
Karsykdommer	
Ikke kjent	Vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige:	Hoste
Gastrointestinale sykdommer	
Mindre vanlige	Abdominalmerter

Sykdommer i lever og galleveier	
Ikke kjent	Forhøyede leverfunksjonsverdier, inkludert økt serumbilirubin
Hud- og underhudssykdommer	
Ikke kjent	Angioødem, bulløs dermatitt, utslett, kløe
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Ikke kjent	Myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	
Ikke kjent	Nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon, forhøyet serumkreatinin
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige	Fatigue

Pediatrisk populasjon

Hypertensjon

Valsartans antihypertensive effekt er undersøkt i to randomiserte, dobbeltblindede kliniske studier (begge etterfulgt av en forlengelsesfase eller –studie) og én åpen studie. Studien inkluderte 711 pediatriske pasienter fra 6 til under 18 år, med eller uten kronisk nyresykdom, hvor 560 pasienter fikk valsartan. Med unntak av enkelte gastrointestinale sykdommer (som abdominalsmerter, kvalme, oppkast) og svimmelhet, ble det ikke påvist relevante forskjeller i type, frekvens og alvorlighetsgrad av bivirkninger i sikkerhetsprofilen hos pediatriske pasienter på 6 til under 18 år og den som tidligere er rapportert for voksne pasienter.

Nevrokognitive og utviklingsmessige vurderinger av pediatriske pasienter fra 6 til 16 år viste ingen samlet klinisk relevant negativ påvirkning etter behandling med valsartan i inntil ett år.

Det ble utført en samlet analyse av 560 pediatriske pasienter med hypertensjon (i alderen 6-17 år) som enten fikk valsartan som monoterapi (n = 483) eller kombinasjonsterapi mot hypertensjon som inkluderte valsartan (n = 77). Av de 560 pasientene hadde 85 (15,2 %) kronisk nyresykdom (baseline GFR < 90 ml/min/1,73 m²). Totalt avbrøt 45 (8,0 %) av pasientene studien på grunn av bivirkninger. Totalt 111 (19,8 %) av pasientene opplevde bivirkninger, der hodepine (5,4 %), svimmelhet (2,3 %) og hyperkalemi (2,3 %) var de mest vanlige. Hos pasienter med kronisk nyresykdom var den hyppigste bivirkningen hyperkalemi (12,9 %), hodepine (7,1 %), økt nivå av kreatinin i blodet (5,9 %) og hypotensjon (4,7 %). Hos pasienter uten kronisk nyresykdom var den hyppigste bivirkningen hodepine (5,1 %) og svimmelhet (2,7 %). Bivirkninger ble observert oftere hos pasienter som fikk valsartan i kombinasjon med andre blodtrykkssenkende legemidler enn med valsartan alene.

Den antihypertensive effekten av valsartan hos barn i alderen 1 til under 6 år har blitt evaluert i tre randomiserte, dobbeltblinde, kliniske studier (hver etterfulgt av en forlengelsesperiode). I den første studien med 90 barn i alderen 1 til under 6 år, ble det observert to dødsfall og isolerte tilfeller av tydelige økninger i levertransaminaser. Disse tilfellene oppstod i en populasjon som hadde signifikante komorbiditeter. En årsakssammenheng med valsartan har ikke blitt etablert. I de to påfølgende studiene hvor 202 barn i alderen 1 til under 6 år ble randomisert, forekom det ingen signifikante økninger i levertransaminaser eller død med valsartan-behandling.

I en samlet analyse av de to påfølgende studiene hos 202 hypertensive barn (i alderen 1 til under 6 år), fikk alle pasienter valsartan som monoterapi i de dobbeltblindede periodene (utenom i placeboperioden). Av disse fortsatte 186 pasienter enten i forlengelsesstudie eller åpen periode. Av de 202 pasientene hadde 33 (16,3 %) KNS (baseline eGFR < 90 ml/min). To pasienter (1 %) avsluttet behandlingen på grunn av en bivirkning i den dobbeltblinde perioden, og fire pasienter (2,1 %) avsluttet behandlingen på grunn av en bivirkning i den åpne perioden eller i forlengelsesstudien. I den dobbeltblinde perioden opplevde 13 (7,0 %) pasienter minst én bivirkning. De hyppigst

forekommende bivirkningene var oppkast n = 3 (1,6 %) og diaré n = 2 (1,1 %). I KNS-gruppen var det én bivirkning (diaré). I den åpne perioden opplevde 5,4 % (10/186) pasienter minst én bivirkning. Den hyppigst forekommende bivirkningen var redusert appetitt, som ble rapportert hos to pasienter (1,1 %). I både den dobbeltblinde og åpne perioden ble hyperkalemi rapportert hos én pasient i hver periode. Det var ingen tilfeller av hypotensjon eller svimmelhet i hverken den dobbeltblinde eller åpne perioden.

Hyperkalemi ble observert hyppigere hos barn og ungdom i alderen 1 til under 18 år med underliggende kronisk nyresykdom (KNS). Risikoen for hyperkalemi kan være høyere hos barn i alderen 1 til 5 år sammenlignet med barn i alderen 6 til under 18 år.

Sikkerhetsprofilen som ses ved kontrollerte kliniske studier hos voksne pasienter etter hjerteinfarkt og/eller etter hjertesvikt varierer fra den generelle sikkerhetsprofilen som ses hos hypertensive pasienter. Dette kan skyldes pasientenes underliggende sykdom. Bivirkningene som oppsto hos voksne pasienter etter hjerteinfarkt og/eller hjertesvikt er oppført nedenfor.

Etter hjerteinfarkt og/eller hjertesvikt (kun undersøkt hos voksne pasienter)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Ikke kjent	Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent	Overfølsomhet, inkludert serumsyke
Stoffskifte - og ernæringsbetingede sykdommer	
Mindre vanlige	Hyperkalaemi
Ikke kjent	Økt serumkalium, hyponatremi
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Svimmelhet, postural svimmelhet
Mindre vanlige	Synkope, hodepine
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige	Vertigo
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige	Hjertesvikt
Karsykdommer	
Vanlige	Hypotensjon, ortostatisk hypotensjon
Ikke kjent	Vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige	Hoste
Gastrointestinale sykdommer	
Mindre vanlige	Kvalme, diaré
Sykdommer i lever og galleveier	
Ikke kjent	Forhøyede leverfunksjonsverdier
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige	Angioødem
Ikke kjent	Bulløs dermatitt, utslett, kløe
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Ikke kjent	Myalgi
Sykdommer i nyre- og urinveier	
Vanlige	Nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon
Mindre vanlige	Akutt nyresvikt, forhøyet serumkreatinin
Ikke kjent	Økt blodureanitrogen
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige	Asteni, fatigue

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering med valsartan kan gi uttalt hypotensjon, som kan gi nedsatt bevissthetsnivå, sirkulasjonssvikt og/eller sjokk.

Behandling

Terapeutiske tiltak avhenger av tidspunkt for inntak og type og alvorlighetsgrad av symptomene. Det er viktig å få stabilisert den sirkulatoriske tilstanden.

Hvis hypotensjon inntreffer bør pasienten ligge i horisontal stilling og blodvolumet korrigeres. Det er usannsynlig at valsartan vil fjernes ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin II-antagonister, usammensatte, ATC-kode: C09CA03.

Valsartan er en oralt aktiv, potent og spesifikk angiotensin II (Ang II)-reseptorantagonist. Det virker selektivt på AT₁-reseptorsubtypen, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. De økte plasmanivåene av Ang II etter AT₁-reseptorblokkade med valsartan kan stimulere ublokkerte AT₂-reseptorer, som synes å motvirke effekten av AT₁-reseptoren. Valsartan viser ingen partiell agonistaktivitet på AT₁-reseptoren og har mye (ca 20 000 ganger) større affinitet for AT₁-reseptoren enn for AT₂-reseptoren. Valsartan er ikke kjent for å binde til eller blokkere andre hormonreseptorer eller ionekanaler kjent som viktige for den kardiovaskulære reguleringen.

Valsartan hemmer ikke ACE (også kjent som kininase II) som omdanner Ang I til Ang II og bryter ned bradykinin. Siden det ikke er noen effekt på ACE og ingen potensering av bradykinin eller substans P, er det lite trolig at angiotensin II-antagonister vil bli assosiert med hoste. I kliniske studier der valsartan ble sammenlignet med ACE-hemmere, var forekomsten av tørrhoste signifikant mindre ($p < 0,05$) hos pasienter behandlet med valsartan enn hos de behandlet med en ACE-hemmer (henholdsvis 2,6 % mot 7,9 %). I en klinisk studie med pasienter som tidligere hadde hatt tørrhoste under behandling med ACE-hemmere fikk 19,5 % av forsøkspersonene som fikk valsartan og 19,0 % av de som fikk tiaziddiuretika tørrhoste, sammenlignet med 68,5 % av de som ble behandlet med en ACE-hemmer ($p < 0,05$).

Nylig hjerteinfarkt

VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial (VALIANT) var en randomisert, kontrollert, multinasjonal, dobbeltblindet studie med 14 703 pasienter med akutt hjerteinfarkt og tegn, symptomer eller radiologisk evidens på kongestiv hjertesvikt og/eller på venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon (manifestert som en ejeksjonsfraksjon ≤ 40 % ved radionuklid ventrikulografi eller ≤ 35 % ved ekkokardiografi eller ventrikkelkontrastangiografi). Fra 12 timer til 10 dager etter begynnende symptomer på hjerteinfarkt, ble pasientene randomisert til valsartan, kaptopril eller kombinasjonen av disse to. Gjennomsnittlig behandlingstid var to år. Det primære endepunktet var tid før total mortalitet. Valsartan var like effektiv som kaptopril i reduksjon av total mortalitet etter hjerteinfarkt. Total mortalitet var tilsvarende i gruppene som fikk valsartan (19,9 %), kaptopril (19,5 %) og valsartan + kaptopril (19,3 %). Kombinasjonen valsartan og kaptopril ga ingen ytterligere gevinst sammenlignet

med kaptopril alene. Det var ingen forskjell mellom valsartan og kaptopril i total mortalitet basert på alder, kjønn, etnisk tilhørighet, medisinsk behandling ved inklusjon eller underliggende sykdom. Valsartan reduserte i tillegg effektivt både tiden til og grad av kardiovaskulær mortalitet, hospitalisering pga. hjertesvikt, nytt hjerteinfarkt, gjenopplivning etter hjertestans og ikke-fatale slag (sekundært kompositt endepunkt).

Sikkerhetsprofilen til valsartan var konsistent med det kliniske forløpet for pasienter som ble behandlet etter hjerteinfarkt. Når det gjelder nyrefunksjon, ble det sett en dobling i serumkreatininnivået hos 4,2 % av de valsartan-behandlede pasientene, 4,8 % av pasientene behandlet med valsartan + kaptopril og 3,4 % hos pasientene som ble behandlet med kaptopril. Seponering pga. forskjellige typer nedsatt nyrefunksjon oppsto hos 1,1 % av pasientene behandlet med valsartan, 1,3 % av valsartan + kaptopril-pasientene og 0,8 % av pasientene behandlet med kaptopril. En evaluering av pasienter etter hjerteinfarkt bør omfatte en vurdering av nyrefunksjonen.

Det var ingen forskjell i total mortalitet, kardiovaskulær mortalitet/morbiditet når betablokkere ble gitt sammen med kombinasjonen valsartan + kaptopril, valsartan alene eller kaptopril alene. Mortaliteten var lavere i den gruppen pasienter som ble behandlet med en betablokker, uavhengig av studielegemiddel. Dette indikerer at den kjente gevinsten med betablokker i denne pasientgruppen opprettholdes i denne studien.

Hjertesvikt

Val-HeFT var en randomisert, kontrollert, multinasjonal klinisk studie der valsartan ble sammenliknet med placebo med hensyn til morbiditet og mortalitet hos 5010 hjertesviktpasienter med NYHA-klasse II (62 %), III (36 %) og IV (2 %) som fikk vanlig behandling og hadde LVEF < 40 % og venstreventrikulær indre diastolediameter (LVIDD) > 2,9 cm/m². Behandling ved studiestart omfattet ACE-hemmere (93 %), diuretika (86 %), digoksin (67 %) og betablokkere (36 %). Gjennomsnittlig oppfølgingstid var nesten to år. Gjennomsnittlig døgndose av valsartan i Val-HeFT var 254 mg. Studien hadde to primære endepunkter: mortalitet uavhengig av årsak (tid til dødsfall) og kompositt mortalitet og hjertesviktmorbiditet (tid til første sykdomstilfelle) definert som dødsfall, plutselig dødsfall med gjenopplivning, sykehusinnleggelse for hjertesvikt eller bruk av intravenøse inotrope eller kardilaterende legemidler i fire timer eller mer uten sykehusinnleggelse.

Forekomst av mortalitet uavhengig av årsak var tilsvarende (p=NS) i valsartan- (19,7 %) og placebogruppen (19,4 %). Den primære fordelingen var en 27,5 % (95 % KI: 17 til 37 %) risikoreduksjon i tid til første sykehusinnleggelse for hjertesvikt (13,9 % mot 18,5 %). Resultater tilsynelatende i favør av placebo (kompositt mortalitet og morbiditet var 21,9 % i placebogruppen mot 25,4 % i valsartangruppen) ble sett hos pasienter som fikk trippelkombinasjon med en ACE-hemmer, en betablokker og valsartan.

I en undergruppe med pasienter som ikke fikk en ACE-hemmer (n=366), var morbiditetsfordelene størst. I denne undergruppen ble total mortalitet signifikant redusert med valsartan sammenliknet med placebo, med 33 % (95 % KI: -6 % til 58 %) (17,3 % valsartan kontra 27,1 % placebo) og den kompositte mortalitets- og morbiditetsrisikoen ble signifikant redusert med 44 % (24,9 % valsartan kontra 42,5 % placebo).

Hos pasienter som fikk en ACE-hemmer uten en betablokker, var total mortalitet tilsvarende (p=NS) i valsartan- (21,8 %) og placebogruppen (22,5 %). Kompositt mortalitets- og morbiditetsrisiko ble signifikant redusert med 18,3 % (95 % KI: 8 % til 28 %) for valsartan sammenliknet med placebo (31,0 % kontra 36,3 %).

I Val-HeFT-populasjonen samlet viste valsartanbehandlede pasienter signifikant bedring i NYHA-klasse samt i hjertesvikttegn og -symptomer, inkludert dyspné, fatigue, ødem og pipende pust, sammenliknet med placebo. Pasienter på valsartan hadde bedre livskvalitet vist ved endring i livskvalitetsscore (Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life score) fra studiestart til endepunkt sammenliknet med placebo. Ejeksjonsfraksjonen var signifikant økt og LVIDD signifikant redusert fra studiestart til endepunkt hos valsartanbehandlede pasienter sammenliknet med placebo.

Dobbel blokkade av renin-angiotensinsystemet (RAAS)

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET ("ONgoing Telmisartan Alone and in combination

with Ramipril Global Endpoint Trial”) og VA NEPHRON-D (“The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes”)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper.

ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien (“Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints”) var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Pediatrisk populasjon

Hypertensjon

Valsartans antihypertensive effekt er undersøkt i fire randomiserte, dobbeltblindede kliniske studier med 561 pediatriske pasienter i alderen 6 til yngre enn 18 år og 165 pediatriske pasienter fra 1 til 6 år. Sykdommer i nyre- og urinveier samt fedme var de vanligste underliggende medisinske tilstandene som kunne bidra til hypertensjon hos barn inkludert i disse studiene.

Klinisk erfaring hos barn over 6 år

I en klinisk studie med 261 hypertensive pediatriske pasienter fra 6 til 16 år, fikk pasienter som veide <35 kg 10, 40 eller 80 mg valsartantabletter daglig (lav, middels eller høy dose), og pasienter som veide ≥35 kg fikk 20, 80 og 160 mg valsartantabletter daglig (lav, middels eller høy dose). Etter 2 uker reduserte valsartan både systolisk og diastolisk blodtrykk på en doseavhengig måte.

Samlet reduserte de tre dosenivåene av valsartan (lavt, middels og høyt) systolisk blodtrykk signifikant med henholdsvis 8, 10 og 12 mm Hg fra studiestart. Pasientene ble randomisert på nytt til å fortsette med samme valsartandose eller bytte til placebo. Hos pasienter som fortsatte med middels eller høy valsartandose var systolisk blodtrykk ved det laveste henholdsvis 4 og 7 mm Hg lavere enn hos pasienter som fikk placebo. Hos pasienter som fikk den lave valsartandosen var systolisk blodtrykk ved det laveste den samme som hos pasienter som fikk placebo. Samlet var valsartans doseavhengige antihypertensive effekt lik i alle demografiske undergrupper.

I den andre kliniske studien med 300 hypertensive pediatriske pasienter i alderen 6 til yngre enn 18 år, ble utvalgte pasienter randomisert til å få valsartan- eller enalapriltabletter i 12 uker. Barn som veide mellom ≥18 kg og <35 kg fikk valsartan 80 mg eller enalapril 10 mg, de som veide mellom ≥35 kg og <80 kg fikk valsartan 160 mg eller enalapril 20 mg, og de som veide ≥80 kg fikk valsartan 320 mg eller enalapril 40 mg. Reduksjon i systolisk blodtrykk var sammenlignbar hos pasienter som fikk valsartan (15 mmHg) og enalapril (14 mmHg) (likeverds p-verdi <0,0001). Konsistente resultater ble observert for diastolisk blodtrykk med reduksjon på 9,1 mmHg og 8,5 mmHg med henholdsvis valsartan og enalapril.

I en tredje, åpen klinisk studie som involverte 150 pediatriske pasienter med hypertensjon i alderen 6 til 17 år, fikk egnede pasienter (systolisk blodtrykk ≥ 95 . persentil etter alder, kjønn og høyde) valsartan i 18 måneder for evaluering av sikkerhet og toleranse. Av de 150 pasientene som deltok i denne studien fikk 41 pasienter også samtidig behandling med et blodtrykkssenkende legemiddel. Pasienter ble dosert i henhold til deres vektkategori for start- og vedlikeholdsdose. Pasienter som veide > 18 til < 35 kg, ≥ 35 til < 80 kg og ≥ 80 kg til < 160 kg, fikk 40 mg, 80 mg og 160 mg, og dosene ble titrert til henholdsvis 80 mg, 160 mg og 320 mg etter én uke. Halvparten av de inkluderte pasientene (50,0 %, $n = 75$) hadde kronisk nyresykdom, der 29,3 % (44) av pasientene hadde kronisk nyresykdom på stadium 2 (GFR 60-89 ml/min/1,73 m²) eller stadium 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²). Gjennomsnittlige reduksjoner i systolisk blodtrykk var 14,9 mmHg hos alle pasientene (baseline 133,5 mmHg), 18,4 mmHg hos pasienter med kronisk nyresykdom (baseline 131,9 mmHg) og 11,5 mmHg hos pasienter uten kronisk nyresykdom (baseline 135,1 mmHg). Prosentandelen pasienter som oppnådde fullstendig blodtrykkskontroll (både systolisk og diastolisk blodtrykk < 95 . persentil) var noe høyere i gruppen med kronisk nyresykdom (79,5 %) sammenlignet med gruppen uten kronisk nyresykdom (72,2 %).

Klinisk erfaring hos barn yngre enn 6 år

Tre kliniske studier ble utført hos 291 barn i alderen 1 til 5 år. Ingen barn under 1 år ble tatt med i disse studiene.

I den første studien med 90 pasienter kunne ikke en dose-respons påvises, men i den andre studien med 75 pasienter ble høyere valsartan-doser assosiert med høyere blodtryksreduksjon.

Den tredje studien var en 6-uker lang randomisert, dobbeltblindet studie som undersøkte dose-responsen for valsartan hos 126 barn i alderen 1 til 5 år med hypertensjon, med eller uten KNS, og som ble randomisert til enten 0,25 mg/kg eller 4 mg/kg kroppsvekt. Ved endepunktet var reduksjon i gjennomsnittlig systolisk blodtrykk (MSBP)/gjennomsnittlig diastolisk blodtrykk (MDBP) på 8,5/6,8 mmHg ved valsartan 4,0 mg/kg, sammenlignet med 4,1/0,3 mmHg ved valsartan 0,25 mg/kg ($p = 0,0157/p < 0,0001$). KNS-undergruppen viste også tilsvarende reduksjoner i MSBP/MDBP ved bruk av valsartan 4,0 mg/kg, sammenlignet med 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg vs. 1,2/+1,3 mmHg).

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med valsartan i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved hjertesvikt og hjertesvikt etter nylig hjerteinfarkt. Se pkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon:

Etter oral administrasjon av valsartan alene oppnås maksimale plasmakonsentrasjoner etter 2–4 timer med tabletter og 1–2 timer med oppløsning. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet er 23 % og 39 % med henholdsvis tabletter og oppløsning. Systemisk eksponering og maksimal plasmakonsentrasjon av valsartan er ca. 1,7 og 2,2 ganger høyere med mikstur, oppløsning sammenlignet med tablettene.

Inntak av mat reduserer eksponeringen (målt som AUC) for valsartan med omtrent 40 % og maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) med omtrent 50 %, selv om fra omtrent 8 timer etter dosering er valsartankonsentrasjonene i plasma omtrent lik for gruppene som inntok mat og de som fastet. Denne reduksjonen i AUC etterfølges imidlertid ikke av en klinisk signifikant reduksjon i den terapeutiske effekten. Valsartan kan derfor gis enten til eller utenom måltider.

Distribusjon:

Steady state distribusjonsvolum for valsartan etter intravenøs administrasjon er omtrent 17 liter, noe som indikerer at valsartan ikke distribueres i omfattende grad til vevet. Valsartan bindes i høy grad til serumproteiner (94–97 %), hovedsakelig serumalbumin.

Biotransformasjon:

Valsartan omdannes ikke i stor grad, da kun omtrent 20 % av dosen gjenfinnes som metabolitter. En hydroksymetabolitt er identifisert i plasma ved lave konsentrasjoner (mindre enn 10 % av valsartans AUC). Denne metabolitten er farmakologisk inaktiv.

Eliminasjon:

Valsartan viser multiekspensiell nedbrytingskinetikk ($t_{1/2\alpha} < 1$ t og $t_{1/2\beta}$ omtrent 9 t). Valsartan elimineres hovedsakelig via galleveiene i feces (omtrent 83 % av dosen) og via nyrene i urinen (omtrent 13 % av dosen), hovedsakelig som uendret legemiddel. Etter intravenøs administrasjon er plasmaclearance av valsartan omtrent 2 l/t, og renal clearance er 0,62 l/t (omtrent 30 % av total clearance). Halveringstiden til valsartan er 6 timer.

Hos pasienter med hjertesvikt:

Gjennomsnittlig tid til maksimal konsentrasjon og eliminasjonshalveringstid for valsartan hos hjertesviktpasienter tilsvarer det som er sett hos friske frivillige. Valsartans AUC- og C_{max} -verdier er nesten proporsjonale med økende dose i det kliniske doseområdet (40 mg til 160 mg 2 ganger daglig). Gjennomsnittlig akkumuleringsfaktor er ca. 1,7. Valsartans tilsynelatende clearance etter oral administrasjon er ca 4,5 liter/time. Alder påvirker ikke tilsynelatende clearance hos hjertesviktpasienter.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er sett en noe høyere systemisk valsartaneksponering hos enkelte eldre individer enn hos unge individer. Dette har imidlertid ikke vist seg å ha noen klinisk signifikans.

Nedsatt nyrefunksjon

Som forventet for en substans hvor nyreclearance utgjør bare 30% av total plasmaclearance, ble det ikke sett noen korrelasjon mellom nyrefunksjon og systemisk valsartaneksponering. Dosejustering er derfor ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance > 10 ml/min). Det er per i dag ingen erfaring fra sikker bruk hos pasienter med kreatininclearance < 10 ml/min og pasienter i dialyse. Valsartan bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 4.4). Valsartan er i høy grad bundet til plasmaproteiner og fjernes trolig ikke ved dialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Omtrent 70 % av dosen som absorberes elimineres i gallen, hovedsakelig i uendret form. Valsartan gjennomgår ingen merkbar biotransformasjon. En fordoblet eksponering (AUC) ble observert hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske personer. Det ble imidlertid ikke sett noen forbindelse mellom valsartankonsentrasjoner i plasma kontra grad av leverdysfunksjon. Valsartan er ikke studert hos pasienter med alvorlig leverdysfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Pediatrik populasjon

I en studie på 26 pediatrike hypertensive pasienter (i alderen 1 til 16 år) som ble gitt en enkeltdose valsartansuspensjon (gjennomsnitt: 0,9 til 2 mg/kg, med en maksimal dose på 80 mg) var clearance (liter/time/kg) av valsartan sammenlignbar over aldersfordelingen 1 til 16 år og lik den for voksne pasienter som fikk samme formulering (se informasjon om absorpsjon under pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Bruk hos pediatrike pasienter med kreatininclearance <30 ml/min og pediatrike pasienter som gjennomgår dialyse er ikke undersøkt, og valsartan er derfor ikke anbefalt hos disse pasientene. Ingen dosejustering er nødvendig hos pediatrike pasienter med kreatininclearance >30 ml/min. Nyrefunksjon og serumkalium bør overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet.

Hos rotter førte maternelle toksiske doser (600 mg/kg/dag) under de siste dagene av drektigheten og under laktasjonen til redusert overlevelse, lavere vektøkning og forsinket utvikling (utfolding av ytre øre og åpning av ørekanalen) hos avkommet (se pkt. 4.6). Disse dosene hos rotter (600 mg/kg/dag) er omtrent 18 ganger maksimal anbefalt human dose på mg/m²-grunnlag (beregningene går ut fra en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

I prekliniske sikkerhetsstudier med rotter forårsaket høye valsartandoser (200 til 600 mg/kg kroppsvekt) en reduksjon i røde blodcelleparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokritt) og tegn på endringer i nyrehemodynamikk (svakt forhøyet plasmaurea og renal tubulær hyperplasi og basofili hos hanner). Disse dosene hos rotter (200 til 600 mg/kg dag) er omtrent 6 og 18 ganger maksimal anbefalt human dose på mg/m²-grunnlag (beregningene går ut fra en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

Tilsvarende doser hos silkeaper ga tilsvarende, men mer uttalte, endringer, spesielt i nyrene hvor endringene medførte nefropati med forhøyet urea og kreatinin.

Hypertrofi i juxtaglomerulære nyreceller ble også sett hos begge arter. Alle forandringene antas å skyldes valsartans farmakologiske effekt som gir langvarig hypotensjon, spesielt hos silkeaper.

Hypertrofi i juxtaglomerulære nyreceller synes ikke å ha noen relevans ved terapeutiske valsartandoser hos mennesker.

Pediatrisk populasjon

Daglig oral dosering av neonatale/juvenile rotter (fra postnatal dag 7 til postnatal dag 70) med valsartan i doser så lave som 1 mg/kg/døgn (ca. 10-35 % av maksimal anbefalt pediatrisk dose på 4 mg/kg/døgn basert på systemisk eksponering) ga vedvarende, irreversibel nyreskade. De ovennevnte effektene representerer en forventet, forsterket, farmakologisk effekt av angiotensinkonvertasehemmere og type 1 angiotensin II-antagonister, og slike effekter ses når rotter behandles de første 13 levedagene.

Denne perioden samsvarer med uke 36 etter konsepsjon hos mennesker, som av og til kan forlenges inntil uke 44 etter konsepsjon hos mennesker. De juvenile rottene i valsartanstudien ble dosert inntil dag 70, og påvirkning av nyremodning (postnatal uke 4-6) kan ikke utelukkes. Funksjonell nyremodning er en pågående prosess i første leveår hos mennesker. Følgelig kan en klinisk relevans hos barn <1 år ikke utelukkes, men prekliniske data indikerer ingen sikkerhetsproblemer hos barn over 1 år.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Povidon
Krysskarmellosenatrium
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose
Titandioksid (E171)
Makrogol 4000
Gult jernoksid (E172)*
Rødt jernoksid (E172)**

* forekommer i filmdrasjerte tabletter på 40 mg og 160 mg

** forekommer i filmdrasjerte tabletter på 80 mg og 160 mg

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PE/PVDC aluminium blister

40 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 120, 180 filmdrasjerte tabletter i en eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA Sverige AB
Göta Ark 175
118 72 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

09-6886

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

03.08.2010 / 07.04.2011

10. OPPDATERINGSDATO

21.05.2021