

1. LEGEMIDLETS NAVN

Valsartan Sandoz 40 mg tabletter, filmdrasjerte
Valsartan Sandoz 80 mg tabletter, filmdrasjerte
Valsartan Sandoz 160 mg tabletter, filmdrasjerte
Valsartan Sandoz 320 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett, filmdrasjert inneholder 40 mg valsartan
Hver tablett, filmdrasjert inneholder 80 mg valsartan
Hver tablett, filmdrasjert inneholder 160 mg valsartan
Hver tablett, filmdrasjert inneholder 320 mg valsartan

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Valsartan Sandoz 40 mg tabletter, filmdrasjerte

Gul, oval tablett, omtrent 9,1 mm x 3,5 mm, filmdrasjert med avskårne hjørner, litt konveks, delestrek på oversiden, merket "D" på den ene siden av delelinjen og "O" på den andre siden, og merket "NVR" på undersiden av tablett.

Tabletten kan deles i to like doser.

Valsartan Sandoz 80 mg tabletter, filmdrasjerte

Blekrød, rund tablett, omtrent 8,2 mm i diameter, filmdrasjert med avskårne hjørner, delestrek på oversiden, merket "D" på den ene siden av delelinjen og "V" på den andre siden, og merket "NVR" på undersiden av tablett.

Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

Valsartan Sandoz 160 mg tabletter, filmdrasjerte

Gråoransje, oval tablett, omtrent 14,2 mm x 5,7 mm, filmdrasjert, litt konveks, delestrek på oversiden, merket "DX" på den ene siden av delelinjen og "DX" på den andre siden, og merket "NVR" på undersiden av tablett.

Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

Valsartan Sandoz 320 mg tabletter, filmdrasjerte

Mørk gråfiolett, oval tablett, omtrent 17,6 mm x 8,1 mm, filmdrasjert med avskårne hjørner, litt konveks, delestrek på oversiden, merket "DC" på den ene siden av delelinjen og "DC" på den andre siden, og merket "NVR" på undersiden av tablett.

Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hypertensjon (kun 40 mg)

Behandling av hypertensjon hos barn og unge mellom 6 og 18 år.

Hypertensjon (kun 80 mg, 160 mg og 320 mg)

Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne og hypertensjon hos barn og unge mellom 6 og 18 år.

Nylig hjerteinfarkt (kun 40 mg, 80 mg og 160 mg)

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

Hjertesvikt (kun 40 mg, 80 mg og 160 mg)

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Hypertensjon (kun 80 mg, 160 mg og 320 mg)

Anbefalt startdose med Valsartan Sandoz er 80 mg en gang daglig. Den antihypertensive effekten er i det vesentlige på plass etter 2 uker og maksimal effekt oppnås etter 4 uker. Hos noen pasienter hvor blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert kan dosen økes til 160 mg og maksimalt 320 mg.

Valsartan Sandoz kan også administreres sammen med andre antihypertensiva. Tillegg av et vann drivende middel slik som hydroklortiazid vil redusere blodtrykket ytterligere hos disse pasientene (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Nylig hjerteinfarkt (kun 40 mg, 80 mg og 160 mg)

Hos klinisk stabile pasienter kan behandling startes så tidlig som 12 timer etter et hjerteinfarkt. Etter en startdose på 20 mg to ganger daglig, bør valsartan titreres til 40 mg, 80 mg, og 160 mg to ganger daglig de neste ukene. Som startdosen brukes den delbare 40 mg-tabletten.

Maksimal måldose er 160 mg to ganger daglig. Generelt anbefales det at pasienter når en dose på 80 mg to ganger daglig innen to uker etter behandlingsstart, og at ønsket maksimaldose, 160 mg to ganger daglig, nås innen tre måneder, basert på hvordan pasienten tåler legemidlet. Hvis symptomatisk hypotensjon eller nyresvikt forekommer, bør dosereduksjon vurderes.

Valsartan kan brukes hos pasienter som behandles med andre typer legemidler etter hjerteinfarkt, f.eks. trombolytika, acetylsalisylsyre, betablokkere, statiner og diuretika. En kombinasjon med ACE-hemmere anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.1).

Evaluerings av pasienter etter hjerteinfarkt bør alltid inkludere kontroll av nyrefunksjonen.

Hjertesvikt (kun 40 mg, 80 mg og 160 mg)

Anbefalt startdose med Valsartan Sandoz er 40 mg to ganger daglig. Titrering av dosen opp til 80 mg og 160 mg to ganger daglig bør gjøres med intervaller på minst to uker opp til høyeste dose som tåles av

pasienten. En dosereduksjon for vanndrivende midler som brukes samtidig bør vurderes. Maksimal daglig dose administrert 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 pasientpopulasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for voksne pasienter med kreatininclearance > 10 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2). Samtidig bruk av valsartan og aliskiren er kontraindisert til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3).

Diabetes mellitus

Samtidig bruk av valsartan og aliskiren er kontraindisert til pasienter med diabetes mellitus (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Valsartan Sandoz 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 mildt til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase, bør ikke dosen med valsartan overskride 80 mg.

Pediatrisk populasjon

Pediatrisk hypertensjon

Barn og unge mellom 6 og 18 år

Startdosen er 40 mg en gang daglig for barn som veier mindre enn 35 kg og 80 mg for de som veier 35 kg eller mer. Dosen bør justeres etter responsen på blodtrykket. For maksimumsdoser som er undersøkt i kliniske studier henvises det til tabellen nedenfor.

Høyere dosering enn de som er nevnt i tabellen er ikke undersøkt og anbefales derfor ikke.

Vekt	Maksimumsdose 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 nevnt i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2. Det er imidlertid ikke vist effekt eller sikkerhet ved Valsartan Sandoz hos barn mellom 1 og 6 år.

Bruk hos pediatriske pasienter mellom 6 og 18 år med nedsatt nyrefunksjon

Bruk hos pediatriske pasienter med kreatininclearance <30 ml/min og pediatriske pasienter i dialyse er ikke undersøkt, derfor anbefales ikke valsartan til disse pasientene. Det er ikke nødvendig med dosejustering for pediatriske pasienter med kreatininclearance >30 ml/min. Nyrefunksjon og serumkalium bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4 og 5.2).

Bruk hos pediatriske pasienter mellom 6 og 18 år med nedsatt leverfunksjon

Som hos voksne er Valsartan Sandoz 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 Sandoz anbefales ikke i behandlingen av hjertesvikt eller nylig hjerteinfarkt hos barn og unge under 18 år på grunn av mangel på data om sikkerhet og effekt.

Administrasjonsmåte

Valsartan Sandoz kan tas uavhengig av måltider 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
- graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- samtidig bruk av Valsartan Sandoz og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hyperkalemi

Samtidig bruk med kaliumtilskudd, kaliumsparende diuretika, kaliumholdige salterstatninger eller andre midler som kan øke kaliumnivåene (heparin osv.), anbefales ikke. Overvåking av kaliumnivået skal foretas etter behov.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er i øyeblikket ingen erfaring med sikker bruk hos pasienter med kreatininclearance $< 10 \text{ ml}$ og pasienter i dialyse, derfor bør valsartan brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Det er ikke nødvendig med dosejustering for voksne pasienter med kreatininclearance $> 10 \text{ ml/min}$ (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

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

Samtidig bruk av ARBer – deriblant valsartan - eller av ACE-hemmere og aliskiren er kontraindisert til pasienter med nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pasienter med natrium- og/eller volummangel

Hos pasienter med alvorlig natrium- og/eller volummangel, f.eks. pasienter som mottar høye doser med diuretika, kan symptomatisk hypotensjon forekomme i sjeldne tilfeller etter behandlingsstart med valsartan. Natrium- og/eller volummangel bør korrigeres før behandling med Valsartan Sandoz påbegynnes, f.eks. ved å redusere dosen med diuretika.

Nyrearteriestenose

Hos pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose til én enkelt nyre, er det ikke avklart om det er trygt å bruke Valsartan Sandoz.

Kortvarig administrering av valsartan til 12 pasienter med renovaskulær hypertensjon sekundært til unilateral nyrearteriestenose medførte ingen signifikante endringer i renal hemodynamikk, serumkreatinin eller ureanitrogen i blodet (BUN). Andre legemidler som påvirker renin-angiotensinsystemet, kan imidlertid føre til økning i blodurea og serumkreatinin hos pasienter med unilateral nyrearteriestenose. Det anbefales å overvåke nyrefunksjonen når pasienter behandles med valsartan.

Nyretransplantasjon

Det er for tiden 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 renin-angiotensinsystemet deres ikke er aktivert.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som for andre vasodilatorer må spesiell forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati (HOCM).

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister (AIIRAer) bør ikke startes ved graviditet. Med mindre fortsatt bruk av AIIRAer anses som helt nødvendig. Pasienter som planlegger å bli gravide bør bytte til alternativ antihypertensiv behandling med etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Ved påvist graviditet bør behandling med AIIRAer avsluttes umiddelbart, dersom det er hensiktsmessig bør alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nylig hjerteinfarkt (kun 40 mg, 80 mg og 160 mg)

Kombinasjonen av kaptopril og valsartan har ikke vist seg å ha noen ytterligere kliniske fordeler. I stedet har faren for bivirkninger økt sammenlignet med behandling med respektive legemidler alene (se pkt. 4.2 og 5.1). Kombinasjonen av valsartan og en ACE-hemmer anbefales derfor ikke.

Forsiktighet bør utvises ved oppstart av behandlingen hos pasienter som har hatt hjerteinfarkt. Utredning av pasienter som har hatt hjerteinfarkt, bør alltid inkludere kontroll av nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Bruk av valsartan hos pasienter som har hatt hjerteinfarkt, resulterer ofte i noe redusert blodtrykk, men seponering av behandlingen på grunn av vedvarende symptomatisk hypotensjon er vanligvis ikke nødvendig forutsatt at doseringsinstruksene følges (se pkt. 4.2).

Hjertesvikt (kun 40 mg, 80 mg og 160 mg)

Risikoen for bivirkninger, spesielt hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), kan øke når Valsartan Sandoz brukes samtidig med en ACE-hemmer. Trippelkombinasjon av en ACE-hemmer, en betablokker og Valsartan Sandoz 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 mineralokortikoidreseptorantagonist 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 som har hjertesvikt. Utredning av pasienter med hjertesvikt bør alltid inkludere kontroll av nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Bruk av Valsartan Sandoz 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 Sandoz 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 larynx 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 Sandoz skal seponeres umiddelbart hos pasienter som utvikler angioødem, og behandling med valsartan skal ikke gjenopptas (se pkt. 4.8).

Andre tilstander med stimulering av renin-angiotensinsystemet (kun 320 mg)

Hos pasienter hvor nyrefunksjonen avhenger av aktiviteten til renin-angiotensinsystemet (f.eks. pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt), har behandling med ACE-hemmere blitt forbundet med oliguri og/eller progressiv azotemi og i sjeldne tilfeller med akutt nyresvikt og/eller dødsfall. Da valsartan er en angiotensin II-antagonist, kan det ikke utelukkes at bruk av Valsartan Sandoz kan være assosiert med svekket nyrefunksjon.

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.

Pediatrisk populasjon

Nedsatt nyrefunksjon

Bruk hos pediatriske pasienter med kreatininclearance <30 ml/min og pediatriske pasienter i dialyse er ikke undersøkt, derfor anbefales ikke valsartan til disse pasientene. Det er ikke nødvendig med dosejustering for pediatriske pasienter med kreatininclearance >30 ml/min. Nyrefunksjon og serumkalium bør overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 5.2). Nyrefunksjon og serumkalium bør overvåkes nøye under behandling med valsartan. Dette gjelder særlig når valsartan gis ved andre forhold (feber, dehydrering) som kan skade nyrefunksjonen. Samtidig bruk av ARBer – deriblant valsartan – eller av ACE-hemmere og aliskiren er kontraindisert til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3 og 4.5).

Nedsatt leverfunksjon

Som hos voksne er Valsartan Sandoz 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.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Dobbel blokade av renin-angiotensin-systemet (RAS) med ARBer, 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).

Det må utvises varsomhet ved samtidig administrasjon av ARBer, deriblant valsartan, og andre midler som blokkerer RAAS, som for eksempel ACE-hemmere eller aliskiren (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av angiotensinreseptorantagonister (ARBer) - deriblant valsartan - eller av angiotensinkonverterende enzymhemmere (ACE-hemmere) og aliskiren til pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) er kontraindisert (se pkt. 4.3).

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. Dersom kombinasjonen er nødvendig, anbefales en nøye kontroll av serumnivåene av litium., Risikoen for litiumtoksisitet kan økes ytterligere, hvis det i tillegg benyttes et diuretika

Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, kaliumholdige salterstatninger og andre stoffer som kan øke kaliumnivået

Hvis et medisinsk produkt som påvirker kaliumnivået, anses å være nødvendig i kombinasjon med valsartan, anbefales kontroll av kaliumplasmanivåene.

Forsiktighet utvises ved samtidig bruk

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

Når angiotensin II-antagonister administreres samtidig med NSAIDer, kan den antihypertensive effekten svekkes. Videre kan samtidig bruk av angiotensin II-antagonister og NSAIDer føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen og en økning i serumkalium. Derfor anbefales overvåkning av nyrefunksjonen ved begynnelsen av behandlingen, samt og 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

I legemiddelinteraksjonsstudier av valsartan har det ikke blitt funnet klinisk signifikante interaksjoner med valsartan eller noen av følgende stoffer: cimetidin, warfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin, glibenklamid.

Pediatrisk populasjon

Ved hypertensjon hos barn og unge hvor underliggende unormaliteter i nyrene er vanlig, anbefales det forsiktighet med samtidig bruk av valsartan og andre virkestoffer som hemmer renin-angiotensin-aldosteronsystemet, noe som kan øke serumkalium. Nyrefunksjon og serumkalium bør overvåkes nøye.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bruk av angiotensin II-reseptorantagonister (AIIRAer) anbefales ikke i første trimester av graviditeten (se pkt. 4.4). Bruk av AIIRAer er kontraindisert i svangerskapets andre og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i svangerskapets første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data vedrørende risikoen ved bruk av AIIRAer, men en lignende risiko kan finnes for denne klassen av legemidler. Med mindre fortsatt bruk av AIIRAer anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Ved påvist graviditet bør behandling med AIIRAer avsluttes umiddelbart, og hvis det er hensiktsmessig, bør alternativ behandling igangsettes.

Det er kjent at eksponering for AIIRAs i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) hos mennesker (se også pkt. 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata).

Ultralydundersøkelse av nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AIIRAer i andre eller tredje trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AIIRAer under svangerskapet (se også pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

Det foreligger ingen informasjon angående bruk av Valsartan Sandoz under amming. Det anbefales derfor å bruke en alternativ behandling med en bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt når det gjelder nyfødte eller premature barn.

Fertilitet

Valsartan hadde ingen uønskede effekter på reproduktiv ytelse hos hunnrotter ved orale doser opp til 200 mg/kg/dag. Denne dosen er 6 ganger høyere enn den anbefalte maksimumsdosen for mennesker, beregnet etter mg/m² (beregningene går ut fra en oral dose på 320 mg og at pasienten veier 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. Under bilkjøring eller håndtering av maskiner bør en huske at svimmelhet eller tretthet kan oppstå.

4.8 Bivirkninger

I kontrollerte kliniske studier hos voksne pasienter med hypertensjon var den totale frekvens av bivirkninger sammenlignbar med frekvensen hos pasienter som fikk placebo, og er i overensstemmelse med farmakologien for valsartan. Forekomsten av bivirkninger så ikke ut til å være relatert til dose eller behandlingsvarighet og viste heller ingen forbindelse med kjønn, alder eller etnisk tilhørighet.

Rapporterte bivirkninger fra kliniske studier, erfaringer etter markedsføring og laboratoriefunn er oppført etter organklasser i listen nedenfor.

Bivirkninger er rangert etter frekvens, den hyppigste først, og definert som følger: *svært vanlige* ($\geq 1/10$), *vanlige* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *mindre vanlige* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), *sjeldne* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), *svært sjeldne* ($< 1/10\ 000$), inkludert isolerte rapporter. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene rangert etter synkende alvorlighetsgrad.

For alle bivirkningene som er rapportert fra erfaringer etter markedsføring og laboratoriefunn, er det ikke mulig å oppgi noen bivirkningsfrekvens, og derfor angis de med frekvensen "ikke kjent".

- Hypertensjon

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Ikke kjent	Reduksjon i hemoglobin, reduksjon i hematokritt, nøytropeni, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent	Hypersensitivitet, inkludert serumsykdom
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Ikke kjent	Økning av 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	Abdominale smerter
Sykdommer i lever og galleveier	
Ikke kjent	Økning i leverfunksjonsverdier, inkludert økning i serumbilirubin
Hud- og underhudssykdommer	
Ikke kjent	Angioødem, bulløs dermatitt, utslett, pruritus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Ikke kjent	Myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	
Ikke kjent	Nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon, økte nivåer av serumkreatinin
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige	Tretthet (fatigue)

Pediatrisk populasjon

Hypertensjon

Den antihypertensive effekten av valsartan er evaluert i 2 dobbeltblinde randomiserte kliniske studier (hver etterfulgt av en forlengelsesperiode eller -studie) og én åpen studie. Disse studiene inkluderte 711 pediatriske pasienter i alderen 6 til under 18 år med og uten kronisk nyresykdom, og av disse fikk 560 pasienter valsartan. Med unntak av isolerte gastrointestinale lidelser (som magesmerter, kvalme, oppkast) og svimmelhet ble det ikke påvist noen relevante forskjeller med hensyn til typer, frekvens og alvorlighetsgrad

av bivirkninger når det gjelder sikkerhetsprofilen for pediatriske pasienter i alderen 6 til under 18 år og det som tidligere er rapportert hos voksne pasienter.

Det ble gjennomført en samlet analyse av 560 pediatriske hypertensive pasienter (6–17 år) som enten fikk valsartan som monoterapi [n=483] eller antihypertensiv kombinasjonsterapi med valsartan [n=77]. Av de 560 pasientene hadde 85 (15,2 %) CKD (baseline GFR < 90 ml/min/1,73 m²). Totalt avbrøt 45 (8,0 %) pasienter en studie på grunn av bivirkninger. Totalt 111 (19,8 %) pasienter opplevde en bivirkning, og hodepine (5,4 %), svimmelhet (2,3 %) og hyperkalemi (2,3 %) forekom hyppigst. Hos pasienter med CKD var hyperkalemi (12,9 %), hodepine (7,1 %), økt blodkreatinin (5,9 %) og hypotensjon (4,7 %) de hyppigst forekommende bivirkningene. Hos pasienter som ikke hadde CKD var de hyppigst forekommende bivirkningene hodepine (5,1 %) og svimmelhet (2,7 %). Bivirkninger ble observert oftere hos pasienter som fikk valsartan i kombinasjon med andre antihypertensive legemidler enn hos pasienter som kun fikk valsartan.

Vurderingen av nevrokognitive og utviklingsmessige parametre hos pediatriske pasienter i alderen 6 til 16 år viste ingen total klinisk relevant påvirkning av behandlingen med valsartan i opp til ett år.

I en dobbeltblind randomisert studie av 90 barn i alderen 1 til 6 år som ble fulgt i en ett-årig åpen forlengelsesstudie ble det observert to dødsfall og isolerte tilfeller av økte levertransaminaser. Disse tilfellene forekom i en populasjon med betydelig komorbiditet. Det er ikke påvist et sammenhengende årsaksforhold med valsartan. I en annen studie hvor 75 barn i alderen 1 til 6 år ble randomisert forekom det ingen signifikante økninger i levertransaminaser eller dødsfall ved behandling med valsartan.

Det ble oftere observert hyperkalemi hos barn og unge i alderen 6 til 18 år med underliggende kronisk nyresykdom.

Sikkerhetsprofilen sett i kontrollerte kliniske studier hos voksne pasienter som har hatt hjerteinfarkt og/eller hjertesvikt, varierer fra den generelle sikkerhetsprofilen sett hos hypertensive pasienter. Dette kan være relatert til pasientenes underliggende sykdom. Bivirkninger som oppsto hos voksne pasienter som har hatt hjerteinfarkt og/eller pasienter med hjertesvikt, er angitt nedenfor.

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Ikke kjent	Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent	Hypersensitivitet, inkludert serumsykdom
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Mindre vanlige	Hyperkalemi
Ikke kjent	Økning av 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	Økte leverfunksjonsverdier
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige	Angioødem
Ikke kjent	Bulløs dermatitt, utslett, pruritus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Ikke kjent	Myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	Nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon
Mindre vanlige	Akutt nyresvikt, økte nivåer av serumkreatinin
Ikke kjent	Økt konsentrasjon av ureanitrogen i blodet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige	Asteni, tretthet

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

Overdose med valsartan kan føre til uttalt hypotensjon, noe som kan føre til nedsatt bevissthetsnivå, sirkulasjonskollaps og/eller sjokk.

Behandling

Behandlingstiltakene avhenger av tidspunktet for inntak samt typen og alvorligheten til symptomene. Stabilisering av sirkulasjonslidelsen er svært viktig.

Hvis hypotensjon inntreffer, bør pasienten plasseres i liggende stilling og blodvolumet korrigeres. Det er usannsynlig at valsartan kan fjernes ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Valsartan er en potent og spesifikk angiotensin II (Ang II)-reseptorantagonist som er effektiv ved oral administrering. Den virker selektivt på AT₁-reseptorundertypen, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. De økte plasmanivåene til Ang II som en følge av reseptorblokkering av AT₁ med valsartan, kan stimulere den ublokkerte AT₂-reseptoren, noe som ser ut til å motvirke effekten til AT₁-reseptoren. Valsartan viser ingen partilell agonistaktivitet på AT₁-reseptoren og har mye (rundt 20 000 ganger) større

affinitet til AT₁-reseptoren enn til AT₂-reseptoren. Det er ikke kjent om valsartan bindes til eller blokkerer andre hormonreseptorer eller ionkanaler av betydning for den kardiovaskulære reguleringen. Valsartan hemmer ikke ACE (også kjent som kininase II) som konverterer Ang I til Ang II og degraderer bradykinin. Siden det ikke er noen effekt på ACE og ingen potensiering av bradykinin eller substans P, er det usannsynlig at angiotensin II-antagonister forbindes med hosting. I kliniske forsøk hvor valsartan ble sammenlignet med en ACE-hemmer, var forekomsten av tørrhøste signifikant ($p < 0,05$) mindre hos pasienter som ble behandlet med valsartan, enn hos pasienter som ble behandlet med en ACE-hemmer (henholdsvis 2,6 % kontra 7,9 %). I kliniske forsøk med pasienter med en historikk med tørrhøste under behandling med en ACE-hemmer, opplevde 19,5 % av forsøkspersonene som mottok valsartan, og 19,0 % av de som mottok et tiazidbasert vann drivende middel, tørrhøste sammenlignet med 68,5 % av de som ble behandlet med en ACE-hemmer ($p < 0,05$).

Hypertensjon (kun 80 mg, 160 mg og 320 mg)

Administrasjon av valsartan til pasienter med hypertensjon resulterer i reduksjon av blodtrykket uten å påvirke pulsfrekvensen.

Hos de fleste pasientene oppstår en begynnende antihypertensiv aktivitet innen 2 timer etter administrering av én enkelt oral dose, og maksimal blodtrykkssenkning oppnås innen 4–6 timer. Den antihypertensive effekten varer i 24 timer etter dosering. Under gjentatt dosering var den antihypertensive effekten i betydelig grad til stede innen 2 uker, og maksimale effekter oppnås innen 4 uker og fortsetter under langvarig behandling. Kombinert med hydroklortiazid oppnås en ytterligere betydelig reduksjon av blodtrykk. Brå seponering av valsartan har ikke blitt forbundet med tilbakevendende hypertensjon eller andre bivirkninger.

Hos hypertensive pasienter med diabetes type 2 og mikroalbuminuri har valsartan vist seg å redusere utskillelsen av albumin i urinen. MARVAL-studien (Mikroalbuminurireduksjon med Valsartan) anslo reduksjonen av utskillelsen av albumin i urin (UAE) med valsartan (80–160 mg/en gang daglig) kontra amlodipin (5–10 mg/en gang daglig), i 332 type 2-diabetespasienter (gjennomsnittsalder: 58 år, 265 menn) med mikroalbuminuri (valsartan: 58 µg/min, amlodipin: 55,4 µg/min), normalt eller høyt blodtrykk og med bevart nyrefunksjon (blodkreatinin < 120 µmol/l). I uke 24 var UAE redusert ($p < 0,001$) med 42 % (–24,2 µg/min, 95 % KI: –40,4 til –19,1) med valsartan og omtrent 3 % (–1,7 µg/min, 95 % KI: –5,6 til 14,9) med amlodipin til tross for lignende blodtrykksreduksjonsverdier i begge grupper.

Diovan Reduction of Proteinuria (DROP)-studien undersøkte videre effekten av valsartan ved redusering av UAE hos 391 hypertensive pasienter (BP = 150/88 mm Hg) med type 2-diabetes, albuminuri (gjennomsnittlig = 102 µg/min, 20–700 µg/min) og bevart nyrefunksjon (gjennomsnittlig serumkreatinin = 80 µmol/l). Pasienter ble randomisert til én av 3 doser med valsartan (160, 320 og 640 mg/od) og behandlet i 30 uker. Formålet med studien var å fastslå den optimale doseringen av valsartan for å redusere UAE hos hypertensive pasienter med type 2-diabetes. I uke 30 var prosentendringen i UAE betydelig redusert med 36 % fra start med valsartan 160 mg (95 % KI: 22 til 47 %), og med 44 % med valsartan 320 mg (95 % KI: 31 til 54 %). Det ble konkludert med at 160–320 mg med valsartan produserte kliniske relevante reduksjoner i UAE hos hypertensive pasienter med type 2-diabetes.

Nylig hjerteinfarkt (kun 40 mg, 80 mg og 160 mg)

Studien VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) (Valsartan ved akutt hjerteinfarkt) var en randomisert, kontrollert, multinasjonal, dobbeltblind studie av 14 703 pasienter med akutt hjerteinfarkt og tegn, symptomer eller radiologisk bevis på kongestiv hjertesvikt og/eller bevis på systolisk dysfunksjon i venstre ventrikel (som manifesterer seg som en utstøtingsfraksjon ≤ 40 % ved radionuklid ventrikulografi eller ≤ 35 % ved ekkokardiografi eller ventrikulær kontrastangiografi). Pasienter ble randomisert innen 12 timer til 10 dager etter begynnelsen på symptomer på hjerteinfarkt, til valsartan, kaptopril eller en kombinasjon av begge. Gjennomsnittlig varighet på behandlingen var to år. Det primære endepunktet var tiden til dødelighet uavhengig av årsak.

Valsartan var like effektiv som kaptopril når det gjaldt reduksjon av dødelighet uavhengig av årsak etter hjerteinfarkt. Dødelighet uavhengig av årsak var lik i gruppene for valsartan (19,9 %), kaptopril (19,5 %) og

valsartan + kaptopril (19,3 %). En kombinasjon av valsartan og kaptopril ga ingen ytterligere fordeler sammenlignet med kun kaptopril. Det var ingen forskjell mellom valsartan og kaptopril når det gjaldt dødelighet uavhengig av årsak basert på alder, kjønn, rase, startbehandlinger eller underliggende sykdom. Valsartan var også effektiv i å forlenge tiden til og redusere kardiovaskulær dødelighet, sykehusinnleggelse for hjertesvikt, periodisk hjerteinfarkt, gjenoppblusset hjertestans og ikke-dødelig slag (sekundært kompositt-endepunkt).

Sikkerhetsprofilen til valsartan var i overensstemmelse med det kliniske forløpet til pasienter som ble behandlet etter hjerteinfarkt. Når det gjelder nyrefunksjon, ble en dobling av serumkreatinin observert hos 4,2 % av pasienter som ble behandlet med valsartan, 4,8 % av pasienter som ble behandlet med valsartan+kaptopril, og 3,4 % av pasienter som ble behandlet med kaptopril. Avbrytelser pga. ulike typer nyresvikt forekom hos 1,1 % av pasienter som ble behandlet med valsartan, 1,3 % av pasienter som ble behandlet med valsartan+kaptopril, og 0,8 % av pasienter som ble behandlet med kaptopril. En vurdering av nyrefunksjonen bør inkluderes når pasienter evalueres etter hjerteinfarkt.

Det var ingen forskjell i dødelighet uavhengig av årsak, kardiovaskulær dødelighet eller morbiditet når betablokkere ble administrert sammen med kombinasjonen valsartan+kaptopril, kun valsartan eller kun kaptopril. Uavhengig av behandlingen var dødeligheten lavere i pasientgruppen som ble behandlet med en betablokker, noe som antyder at den kjente betablokkerfordelen i denne pasientgruppen ble opprettholdt i denne studien.

Hjertesvikt (kun 40 mg, 80 mg og 160 mg)

Val-HeFT var en randomisert, kontrollert, multinasjonal, dobbeltblind studie av valsartan sammenlignet med placebo når det gjaldt morbiditet og dødelighet hos 5010 hjertesviktpasienter i gruppene NYHA klasse II (62 %), III (36 %) og IV (2 %) som fikk vanlig behandling med LVEF < 40 % og indre diastolisk diameter for venstre ventrikel (LVIDD) > 2,9 cm/m². Startbehandlinger inkluderte ACE-hemmere (93 %), diuretika (86 %), digoksin (67 %) og betablokkere (36 %). Gjennomsnittlig lengde på oppfølging var nesten to år. Gjennomsnittlig daglig dose valsartan i Val-HeFT var 254 mg. Studien hadde to primære endepunkter: dødelighet uavhengig av årsak (tid før dødsfall) og sammensatt dødelighet og hjertesviktmorbiditet (tid før første morbid hendelse) definert som dødsfall, plutselig dødsfall med gjenopplivning, sykehusinnleggelse for hjertesvikt, eller administrering av intravenøse inotropiske midler eller midler som får blodkarene til å utvide seg i fire timer eller mer uten sykehusinnleggelse.

Dødelighet uavhengig av årsak var tilsvarende ($p = \text{NS}$) i gruppene for valsartan (19,7 %) og placebo (19,4 %). Den største fordelene var en reduksjon på 27,5 % (95 % KI: 17 til 37 %) i risikoen for tid før første sykehusinnleggelse for hjertesvikt (13,9 % vs. 18,5 %). Resultater som tilsynelatende var i placebogruppens favør (kombinert dødelighet og morbiditet var 21,9 % i placebogruppen vs. 25,4 % i valsartangruppen) ble observert hos pasienter som fikk trippelkombinasjonen med en ACE-hemmer, en betablokker og valsartan. I en undergruppe av pasienter som ikke fikk en ACE-hemmer ($n = 366$), var morbiditetsfordelene størst. I denne undergruppen ble dødelighet uavhengig av årsak signifikant redusert med valsartan sammenlignet med placebo – 33 % (95 % KI: –6 % til 58 %) (17,3 % valsartan vs. 27,1 % placebo) – og samlet risiko for dødelighet og morbiditet ble signifikant redusert med 44 % (24,9 % valsartan vs. 42,5 % placebo). Hos pasienter som fikk en ACE-hemmer uten en betablokker, var dødelighet uavhengig av årsak tilsvarende ($p = \text{NS}$) i gruppene for valsartan (21,8 %) og placebo (22,5 %). Samlet risiko for dødelighet og morbiditet ble signifikant redusert med 18,3 % (95 % KI: 8 % til 28 %) med valsartan sammenlignet med placebo (31,0 % vs. 36,3 %).

I den generelle Val-HeFT-pasientgruppen viste valsartanbehandlede pasienter signifikant forbedring i NYHA-klasse og tegn på hjertesvikt og symptomer, inkludert dyspné, tretthet, ødem og pipende lyd i brystet, sammenlignet med placebobehandlede pasienter. Pasienter som ble behandlet med valsartan, hadde en bedre livskvalitet som vist ved endringer i resultatene for Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life fra utgangspunkt til endepunkt, enn placebobehandlede pasienter. Utstøtingsfraksjon hos valsartanbehandlede pasienter hadde en signifikant økning, og LVIDD en signifikant reduksjon, fra utgangspunkt til endepunkt sammenlignet med placebobehandlede pasienter.

Pediatrisk populasjon

Hypertensjon

Den antihypertensive effekten av valsartan er evaluert i 4 dobbeltblinde randomiserte kliniske studier og en åpen studie av 711 pediatriske pasienter i alderen 6 til under 18 år og 165 pediatriske pasienter i alderen 1 til 6 år. Lidelser i urinveier og nyrer samt overvekt var de vanligste underliggende medisinske tilstandene som potensielt kunne ligge bak hypertensjonen hos barna som ble inkludert i disse studiene.

Klinisk erfaring hos barn som er 6 år eller eldre

I en klinisk studie med 261 hypertensive pediatriske pasienter mellom 6 og 16 år fikk pasientene som veide <35 kg 10, 40 eller 80 mg valsartantabletter daglig (lav-, mellom- og høydose) og pasienter som veide ≥35 kg fikk 20, 80 eller 160 mg valsartantabletter daglig (lav-, mellom- og høydose). Etter 2 uker reduserte valsartan både systolisk og diastolisk blodtrykk avhengig av dose. Totalt reduserte de 3 dosenivåene av valsartan (lav-, mellom- og høydose) systolisk blodtrykk med henholdsvis 8, 10 og 12 mm Hg i forhold til baseline. Pasientene ble deretter randomisert en gang til for å enten fortsatt få samme valsartandose eller til placebo. Hos pasientene som fortsatt fikk mellom- og høydoser valsartan var det systoliske blodtrykket på det laveste -4 og -7 mm Hg lavere enn hos pasienter som fikk placebo. Hos pasienter som fikk lavdose valsartan var det systoliske blodtrykket på det laveste det samme som hos pasienter som fikk placebo. Sett under ett var den doseavhengige antihypertensive effekten av valsartan konsistent i alle demografiske undergrupper.

I en annen klinisk studie med 300 hypertensive pediatriske pasienter i alderen 6 til 18 år, ble egnede 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 mellom ≥35 kg og <80 kg fikk valsartan 160 mg eller enalapril 20 mg, de som veide ≥80 kg fikk valsartan 320 mg eller enalapril 40 mg. Reduksjonene i systolisk blodtrykk var sammenlignbare hos pasienter som fikk valsartan (15 mm Hg) og enalapril (14 mm Hg) (non-inferiority p-verdi <0,0001). Det ble observert konsistente resultater for diastolisk blodtrykk med reduksjoner på 9,1 mm Hg og 8,5 mm Hg for henholdsvis valsartan og enalapril..

I en tredje, åpen klinisk studie med 150 pediatriske hypertensive pasienter mellom 6 og 17 år, fikk egnede pasienter (systolisk BP ≥ 95. persentil for alder, kjønn og høyde) valsartan i 18 måneder for å evaluere sikkerhet og tolerabilitet. Av de 150 pasientene som deltok i studien fikk 41 pasienter samtidig antihypertensiv behandling. Pasientene fikk start- og vedlikeholdsdoser i henhold til sine vekt kategorier. Pasienter som veide > 18 kg til < 35 kg, ≥ 35 kg til < 80 kg og ≥ 80 kg til < 160 kg fikk henholdsvis 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 studiedeltakerne (50,0 %, n=75) hadde CKD, og av disse hadde 29,3 % (44) CKD grad 2 (GFR 60–89 ml/min/1,73 m²) eller grad 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 CKD (baseline 131,9 mmHg) og 11,5 mmHg hos pasienter som ikke hadde CKD (baseline 135,1 mmHg). Prosentandelen av pasienter som oppnådde total blodtrykkskontroll (både systolisk og diastolisk BP < 95. persentil) var noe høyere i CKD-gruppen (79,5 %) sammenlignet med gruppen som ikke hadde CKD (72,2 %).

Klinisk erfaring hos barn under 6 år

2 kliniske studier med henholdsvis 90 og 75 pasienter ble utført på pasienter mellom 1 og 6 år. Ingen barn under 1 år ble inkludert i disse studiene. I den første studien ble effekten av valsartan i forhold til placebo bekreftet, men det ble ikke vist et dose-responsforhold. I den andre studien ble høyere valsartandoser forbundet med større reduksjoner i blodtrykk, men tendensen med dose-respons var ikke statistisk signifikant og behandlingsforskjellen sammenlignet med placebo var ikke signifikant. På grunn av denne manglende konsistens anbefales ikke valsartan til denne aldersgruppen (se pkt. 4.8).

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

Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (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.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon:

Etter peroral administrering av valsartan alene, ble maksimal plasmakonsentrasjon av valsartan nådd innen 2–4 timer med tabletter og 1-2 timer med oppløsning. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet er 23 % og 39 % med henholdsvis tabletter og oppløsning. Mat reduserer eksponeringen (som målt av AUC) for valsartan med ca. 40 % og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) med ca. 50 %. Ca. 8 t etter dosering er imidlertid valsartankonsentrasjonene i plasma tilsvarende for gruppene som blir tilført mat og for de som fastet. Denne reduksjonen i AUC er likevel ikke fulgt av en klinisk betydelig reduksjon i den terapeutiske effekten, og valsartan kan derfor gis enten med eller uten mat.

Distribusjon:

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum for valsartan ved "steady state" etter intravenøs administrering er ca. 17 liter, noe som indikerer at valsartan ikke distribueres til vev i stor grad. Valsartan er sterkt bundet til serumproteiner (94–97 %), hovedsakelig serumalbumin.

Biotransformasjon:

Valsartan biotransformerer ikke i stor grad ettersom kun ca. 20 % av dosen restitueres som metabolitter. En hydroksymetabolitt har blitt identifisert i plasma ved lave konsentrasjoner (mindre enn 10 % av valsartan AUC). Denne metabolitten er farmakologisk inaktiv.

Eliminasjon:

Valsartan viser multieksponentiell eliminasjonskinetikk ($t_{1/2\alpha} < 1$ t og $t_{1/2\beta}$ ca. 9 t). Valsartan elimineres hovedsakelig biliært i avføring (ca. 83 % av dosen) og gjennom nyrene i urin (ca. 13 % av dosen), hovedsakelig som uendret virkestoff. Etter intravenøs administrering er plasmaclearance av valsartan ca. 2 l/t og nyreclearance 0,62 l/t (ca. 30 % av total clearance). Halveringstiden til valsartan er 6 timer.

Hos pasienter med hjertesvikt (kun 40 mg, 80 mg og 160 mg):

Gjennomsnittlig tid for oppnåelse av maksimale konsentrasjoner samt halveringstid for valsartan hos pasienter med hjertesvikt, er tilsvarende det som observeres for friske frivillige. AUC- og C_{max} -verdiene til valsartan er nesten proporsjonale med økende doser over det kliniske doseringsområdet (40 til 160 mg to ganger daglig). Gjennomsnittlig akkumuleringsfaktor er ca. 1,7. Tilsynelatende clearance av valsartan etter oral administrering er omtrent 4,5 l/t. Alder påvirker ikke clearance hos pasienter med hjertesvikt.

Spesielle pasientpopulasjoner

Eldre

En noe høyere systemisk eksponering for valsartan ble observert hos enkelte eldre pasienter enn hos yngre pasienter. Dette har imidlertid ikke vist seg å ha noen klinisk betydning.

Nedsatt nyrefunksjon

Som forventet for et preparat hvor nyreclearance står for kun 30 % av total plasmaclearance, ble det ikke sett noen sammenheng mellom nyrefunksjon og systemisk eksponering for valsartan. Ingen dosejustering er dermed nødvendig for pasienter med nyresvikt (kreatininclearance > 10 ml/min). Det er for øyeblikket ingen erfaring når det gjelder sikker bruk på pasienter med en kreatininclearance < 10 ml/min og pasienter som gjennomgår dialyse. Derfor bør valsartan brukes med forsiktighet på disse pasientene (se pkt. 4.2 og 4.4). Valsartan bindes sterkt til plasmaprotein og kan sannsynligvis ikke fjernes ved dialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Rundt 70 % av dosen som absorberes elimineres i gallen, hovedsakelig uendret. Valsartan gjennomgår ingen merkbar biotransformering. En eksponeringsdobling (AUC) ble observert hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske pasienter. Det ble imidlertid ikke funnet noen korrelasjon mellom plasmakonsentrasjon av valsartan sammenlignet med grad av leverdysfunksjon. Valsartan har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

I en studie med 26 pediatriske hypertensive pasienter (i alderen 1 til 16 år) ble det gitt en enkeltdose av en suspensjon av valsartan (gjennomsnitt: 0,9 til 2 mg/kg med maksimumdose på 80 mg). Clearance (liter/time/kg) av valsartan var sammenlignbar i aldersgruppen 1 til 16 år og tilsvarer det som voksne oppnår med samme formulering.

Nedsatt nyrefunksjon

Bruk hos pediatriske pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min og pediatriske pasienter som er i dialyse er ikke undersøkt, derfor anbefales ikke valsartan til disse pasientene. Det er ikke nødvendig med dosejustering for pediatriske pasienter med kreatininclearance > 30 ml/min. Nyrefunksjon og serumkalium bør overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Hos rotter førte doser som var toksiske for mordyret (600 mg/kg/dag) i løpet av de siste dagene av svangerskapsperioden og ammeperioden, til lavere overlevelse, lavere vektøkning og forsinket utvikling (ytterreadskillelse og ørekanalåpning) hos avkommet (se punkt 4.6). Disse dosene hos rotter (600 mg/kg/dag) er omtrent 18 ganger den maksimale anbefalte menneskelige dosen basert på mg/m² (beregningene tar utgangspunkt i en oral dose på 320 mg/dag og en pasient som veier 60 kg). I ikke-kliniske sikkerhetsstudier forårsaket høye doser valsartan (200 til 600 mg/kg kroppsvekt) en reduksjon i parametre for røde blodceller hos rotter (erytrocytter, hemoglobin, hematokritt) samt tegn på endringer i renal hemodynamikk (lettere økt plasmaurea, og renal tubulær hyperplasi og basofili hos hanner). Disse dosene hos rotter (200 og 600 mg/kg/dag) er omtrent 6 og 18 ganger den maksimale anbefalte menneskelige dosen basert på mg/m² (beregningene tar utgangspunkt i en oral dose på 320 mg/dag og en pasient som veier 60 kg).

Hos silkeaper med tilsvarende doser, var endringene tilsvarende selv om de var mer alvorlige, spesielt i nyren hvor endringene utviklet seg til en nefropati som inkluderte økte mengder urin og kreatinin.

- Hypertrofi av de renale jukstaklomerulære cellene ble også observert hos begge arter. Alle endringene ble ansett for å være forårsaket av den farmakologiske effekten til valsartan, som produserer forlenget hypotensjon, spesielt hos silkeaper. Ved terapeutiske doser av valsartan hos mennesker synes denne hypertrofien av de renale jukstaklomerulære cellene ikke å ha noen relevans.

Pediatrisk populasjon

Daglig oral dosering av nyfødte/juvenile rotter (fra postnatal dag 7 til postnatal dag 70) med valsartan med doser helt nede på 1 mg/kg/dag (omtrent 10-35 % av den maksimale anbefalte pедиатriske dosen på 4 mg/kg/dag for systemisk eksponering) induserte vedvarende irreversibel nyreskade. Denne ovennevnte effekten representerer en forventet overdrevet farmakologisk effekt av ACE-hemmere og angiotensin II type 1-blokkere. Slike effekter observeres hvis rottene behandles i løpet av de første 13 levedagene. Denne perioden tilsvarer 36 ukers svangerskap hos mennesker som til tider kan forlenges opp til 44 uker etter befruktning hos mennesker. Rottene i den juvenile valsartanstudien ble dosert opp til dag 70, og effekter på renal modning (4-6 uker postnatalt) kan ikke utelukkes. Funksjonell renal modning er en pågående prosess i det første leveåret hos mennesker. Følgelig kan det ikke utelukkes en klinisk relevans hos barn <1 år mens prekliniske data ikke indikerer noen sikkerhetsrisiko for barn over 1 år.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysspovidon
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Drasjering:

40 mg:

Hypromellose
Titandioksid (E171)
Makrogol 8000
Rødt jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)
Svart jernoksid (E172)

80 mg:

Hypromellose
Titandioksid (E171)
Makrogol 8000
Rødt jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)

160 mg:

Hypromellose
Titandioksid (E171)
Makrogol 8000
Rødt jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)
Svart jernoksid (E172)

320 mg:

Hypromellose
Titandioksid (E171)
Makrogol 8000
Rødt jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)
Svart jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon

Valsartan Sandoz 40 mg / 80 mg / 160 mg tabletter, filmdrasjerte:

Blisterpakninger av PVC/PVDC

Blisterpakninger av PVC/PE/PVDC

Blisterpakninger av PA/AL/PVC

Alle blisterpakningene har en aluminiumsfolie med varmemeforseglende lakk (vinyl/akryl) på baksiden.

Pakningsstørrelser: Én pakke inneholder 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 eller 280 tabletter, filmdrasjerte.

Valsartan Sandoz 320 mg tabletter, filmdrasjerte:

Blisterpakninger av PVC/PVDC

Blisterpakninger av PA/AL/PVC

Alle blisterpakningene har en aluminiumsfolie med varmekseglende lakk (vinyl/akryl) på baksiden.

Pakningsstørrelser: Én pakke inneholder 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 eller 280 tabletter, filmdrasjerte.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

40 mg: 09-6725
80 mg: 09-6726
160 mg: 09-6727
320 mg: 09-6728

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24.09.2010
Dato for siste fornyelse: 28.04.2015

10. OPPDATERINGSDATO

17.05.2018