

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valsartore 40 mg filmdragerade tabletter
Valsartore 80 mg filmdragerade tabletter
Valsartore 160 mg filmdragerade tabletter
Valsartore 320 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Valsartore 40 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg valsartan.
Hjälpämnen med känd effekt
1 tablett innehåller 18,87 mg laktosmonohydrat.

Valsartore 80 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 80 mg valsartan.
Hjälpämnen med känd effekt
1 tablett innehåller 37,74 mg laktosmonohydrat.

Valsartore 160 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 160 mg valsartan.
Hjälpämnen med känd effekt
1 tablett innehåller 75,48 mg laktosmonohydrat.

Valsartore 320 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 320 mg valsartan.
Hjälpämnen med känd effekt
1 tablett innehåller 150,96 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Valsartore 40 mg filmdragerade tabletter
Gula, bikonvexa runda filmdragerade tabletter med brytskåra på båda sidor.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Valsartore 80 mg filmdragerade tabletter
Rosa, bikonvexa runda filmdragerade tabletter med brytskåra på båda sidor.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Valsartore 160 mg filmdragerade tabletter
Gula, bikonvexa avlånga filmdragerade tabletter med brytskåra på båda sidor.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Valsartore 320 mg filmdragerade tabletter
Bruna, bikonvexa avlånga filmdragerade tabletter med brytskåra på ena sidan.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Valsartore 40 mg filmdragerade tabletter

Hypertoni

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

Nyligen genomgången hjärtinfarkt

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

Hjärtsvikt

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

Valsartore 80 mg filmdragerade tabletter

Hypertoni

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

Nyligen genomgången hjärtinfarkt

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

Hjärtsvikt

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

Valsartore 160 mg filmdragerade tabletter

Hypertoni

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

Nyligen genomgången hjärtinfarkt

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

Hjärtsvikt

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

Valsartore 320 mg filmdragerade tabletter

Hypertoni

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Valsartore 40 mg filmdragerade tabletter.

Nyligen genomgången hjärtinfarkt

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

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

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

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

Hjärtsvikt

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

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

Valsartore 80 mg filmdragerade tabletter

Hypertoni

Den rekommenderade startdosen valsartan är 80 mg en gång dagligen. Den blodtryckssänkande effekten är påtaglig inom 2 veckor och maximal effekt uppnås inom fyra veckor. Hos vissa patienter med otillfredsställande blodtryckskontroll kan dygnsdosen ökas till 160 mg och till maximalt 320 mg. Valsartan kan ges tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1). Tillägg av ett diuretikum som hydroklortiazid sänker blodtrycket ytterligare hos dessa patienter.

Nyligen genomgången hjärtinfarkt

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

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

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

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

Hjärtsvikt

Den rekommenderade startdosen valsartan är 40 mg två gånger dagligen. Upptitrering till 80 mg och 160 mg två gånger dagligen ska göras i intervall om minst två veckor till den högre dosen, beroende på

vad patienten tolererar. Dosreduktion av samtidiga diuretika ska övervägas. Den högsta administrerade dygnsdosen i kliniska prövningar är 320 mg i uppdelade doser.

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

Valsartore 160 mg filmdragerade tabletter

Hypertoni

Den rekommenderade startdosen valsartan är 80 mg en gång dagligen. Den blodtryckssänkande effekten är påtaglig inom 2 veckor och maximal effekt uppnås inom fyra veckor. Hos vissa patienter med otillfredsställande blodtryckskontroll kan dygnsdosen ökas till 160 mg och till maximalt 320 mg. Valsartan kan ges tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1). Tillägg av ett diuretikum som hydroklortiazid sänker blodtrycket ytterligare hos dessa patienter.

Nyligen genomgången hjärtinfarkt

Behandling kan inledas hos kliniskt stabila patienter så tidigt som 12 timmar efter en hjärtinfarkt. Efter en startdos på 20 mg två gånger dagligen, ska valsartan titreras till 40 mg, 80 mg och 160 mg två gånger dagligen under de påföljande veckorna. Startdosen fås genom den delbara 40 mg-tabletten. Den maximala måldosen är 160 mg två gånger dagligen. I allmänhet rekommenderas att patienterna kommer upp i en dosnivå om 80 mg två gånger dagligen två veckor efter påbörjad behandling och att den maximala måldosen, 160 mg två gånger dagligen, uppnås efter tre månader, baserat på patientens tolerabilitet. Om symtomgivande hypotension eller nedsatt njurfunktion uppträder, ska en dosreduktion övervägas.

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

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

Hjärtsvikt

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

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

Valsartore 320 mg filmdragerade tabletter

Hypertoni

Den rekommenderade startdosen valsartan är 80 mg en gång dagligen. Den blodtryckssänkande effekten är påtaglig inom 2 veckor och maximal effekt uppnås inom fyra veckor. Hos vissa patienter med otillfredsställande blodtryckskontroll kan dygnsdosen ökas till 160 mg och till maximalt 320 mg. Valsartan kan ges tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1). Tillägg av ett diuretikum som hydroklortiazid sänker blodtrycket ytterligare hos dessa patienter.

Ytterligare information om särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för vuxna patienter med kreatininclearance >10 ml/min (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik population

Pediatrik hypertoni

Barn och ungdomar i ålder 6 till 18 år.

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

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

Vikt	Maximala dosen som studerades i kliniska prövningar
≥18 kg till <35 kg	80 mg
≥25 kg till <80 kg	160 mg
≥80 kg till ≤160 kg	320 mg

Barn yngre än 6 år

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

Användning hos pediatrika patienter i åldern 6 till 18 år med nedsatt njurfunktion

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

Användning hos pediatrika patienter i ålder 6 till 18 år med nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik hjärtsvikt och nyligen genomgången hjärtinfarkt

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

Administreringssätt

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

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- svårt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och kolestas

- andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- samtidig användning av Valsartore och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Hyperkalemi

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

Nedsatt njurfunktion

Det finns för närvarande inte någon erfarenhet från säker användning hos patienter med ett kreatininclearance på <10 ml/min eller hos patienter som får dialys. Därför bör valsartan användas med försiktighet hos dessa patienter. Ingen dosjustering krävs för patienter med ett kreatininclearance på >10 ml/min (se avsnitt 4.2, 4.3, 4.5 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

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

Patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter

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

Njurartärstenos

För patienter med bilateral njurartärstenos eller unilateral stenosis i en kvarvarande njure har säkerheten vid användning av valsartan inte fastställts.

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

Njurtransplantation

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

Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism ska inte behandlas med valsartan, eftersom deras renin-angiotensinsystem inte är aktiverat.

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

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

Graviditet

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

Angioödem

Angioödem, inklusive svullnad i struphuvudet och stämbanden, vilket orsakar luftvägsobstruktion och/eller svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga har rapporterats hos patienter som behandlats med valsartan. Vissa av dessa patienter hade tidigare fått angioödem med andra läkemedel inklusive ACE-hämmare. Behandling med valsartan bör omedelbart avbrytas hos patienter som utvecklar angioödem och valsartan bör inte ges igen.

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

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1). Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

För Valsartore 40mg/80mg/160mg filmdragerade tabletter gäller även:

Nyligen genomgången hjärtinfarkt

Kombinationen av kaptopril och valsartan har inte visat på någon ytterligare klinisk nytta, i stället ökade risken för biverkningar jämfört med behandling med respektive läkemedel (se avsnitt 4.2 och 5.1). Därför rekommenderas inte kombinationen valsartan och ACE-hämmare. Försiktighet ska iaktas när behandling inleds hos patienter efter hjärtinfarkt. Utvärdering av patienter efter hjärtinfarkt ska alltid omfatta bedömning av njurfunktion (se avsnitt 4.2). Användning av Valsartore hos patienter efter hjärtinfarkt resulterar vanligtvis i en viss sänkning av blodtrycket, men det är oftast inte nödvändigt att avbryta behandlingen på grund av fortsatt symtomgivande hypotension, under förutsättning att doseringsanvisningarna följs (se avsnitt 4.2).

Hjärtsvikt

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

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

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

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

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

För Valsartore 320 mg filmdragerade tabletter gäller även:

Andra tillstånd med stimulering av renin-angiotensinsystemet

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

Pediatrik population

Nedsatt njurfunktion

Användning hos pediatrika patienter med ett kreatininclearance <30 ml/min och pediatrika patienter som får dialys har inte studerats. Valsartan rekommenderas därför inte till dessa patienter. Ingen dosjustering krävs för pediatrika patienter med ett kreatininclearance >30 ml/min (se avsnitt 4.2 och 5.2). Njurfunktion och serumkalium för böljas noga under behandling med valsartan. Detta gäller särskilt när valsartan ges vid andra tillstånd (feber, dehydrering) som kan försämma njurfunktionen. (se också avsnitt 4.3 och 4.5).

Nedsatt leverfunktion

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

Hjälpämnen

Laktos: Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption (se avsnitt 6.1).

Natrium: Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Samtidig användning rekommenderas inte

Litium

Reversibla ökningar av serumkoncentrationen av litium samt toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonister, däribland valsartan. Om denna kombination visar sig vara nödvändig, rekommenderas noggrann övervakning av litiumnivåerna i serum. Om ett diuretikum används dessutom, kan risken för litiumtoxicitet förmodligen ökas ytterligare.

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

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

Försiktighet krävs vid samtidig användning

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

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

Transportproteiner

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

Övriga

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

Pediatrik population

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av angiotensin II-antagonister rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Användning av angiotensin II-antagonister är kontraindicerad under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

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

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

Valsartan hade inga negativa effekter på reproduktionen hos han- eller honrättor vid perorala doser upp till 200 mg/kg/dag. Denna dos är 6 gånger den maximala rekommenderade humana dosen, baserat på mg/m² (beräkningarna utgår från en oral dos på 320 mg/dag och en 60-kg patient).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

Biverkningarna är klassificerade efter frekvens, med de vanligaste först, på följande sätt: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde rangordnas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Det är inte möjligt att tillämpa biverkningsfrekvens för de biverkningar som rapporterats från erfarenhet efter lansering och laboratorieresultat och de anges därför som ”ingen känd” frekvens.

Hypertoni

Organsystem	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Sänkt hemoglobin Sänkt hematokrit Neutropeni Trombocytopeni
Immunsystemet		Överkänslighet inklusive serumsjuka
Metabolism och nutrition		Ökning av serumkalium, hyponatremi
Öron och balansorgan	Vertigo	
Blodkärl		Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	
Magtarmkanalen	Buksmärta	
Lever och gallvägar		Förhöjda leverfunktionsvärden inklusive ökning av serumbilirubin
Hud och subkutan vävnad		Angioödem, bullös dermatit, utslag, klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi
Njurar och urinvägar		Njursvikt och nedsatt njurfunktion Förhöjt serumkreatinin

Organsystem	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet	

Pediatrik population

Hypertoni

Den blodtryckssänkande effekten av valsartan har utvärderats i två randomiserade, dubbelblinda kliniska studier på 561 pediatrika patienter från 6 till 18 år. Med undantag för enstaka fall av gastrointestinala störningar (såsom magsmärtor, illamående, kräkningar) och yrsel har inga relevanta skillnader i fråga om typ, frekvens och svårighetsgrad av biverkningar identifierats i säkerhetsprofilen för pediatrika patienter i åldrarna 6 till 18 år jämfört med vad som tidigare rapporterats för vuxna.

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

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

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

Säkerhetsprofilen som setts vid kontrollerade kliniska prövningar hos vuxna patienter efter hjärtinfarkt och/eller hjärtsvikt skiljer sig från den övergripande säkerhetsprofilen som setts hos hypertoni-patienter. Detta kan bero på patientens underliggande sjukdom. Biverkningar som förekommit hos vuxna patienter efter hjärtinfarkt och/eller patienter med hjärtsvikt är listade nedan:

Efter hjärtinfarkt och/eller vid hjärtsvikt

Organklass	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Blod och lymfsystemet			Trombocytopeni
Immunsystemet			Överkänslighet inklusive serumsjuka
Metabolism och nutrition		Hyperkalemi	Förhöjt serumkalium, hyponatremi
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, postural yrsel	Synkope, huvudvärk	
Öron och balansorgan		Vertigo	
Hjärtat		Hjärtsvikt	
Blodkärl	Hypotension Ortostatisk hypotension		Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta	
Magtarmkanalen		Illamående, diarré	

Organklass	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar			Förhöjda leverfunktionsvärden
Hud och subkutan vävnad		Angioödem	Bullös dermatit, utslag, klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Myalgi
Njurar och urinvägar	Njursvikt och nedsatt njurfunktion	Akut njursvikt Förhöjt serumkreatinin	Ökning av urea i blod
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni Trötthet	

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser av valsartan kan ge uttalad hypotension, som kan leda till en lägre medvetandegrad, cirkulatorisk kollaps och/eller chock.

Behandling

De terapeutiska åtgärderna beror på tidpunkten för intag och symtomens typ och svårighetsgrad. Det är av störst vikt att cirkulationen stabiliseras.

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

Det är inte sannolikt att valsartan avlägsnas med hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Valsartan är en oralt aktiv, potent och specifik angiotensin II (Ang II)-receptorantagonist. Det verkar selektivt på AT₁-receptorsubtypen, som förmedlar de kända effekterna av angiotensin II.

De ökade plasmanivåerna av Ang II efter AT₁-receptorblockad med valsartan kan stimulera den oblockerade AT₂-receptorn, vilket tycks motverka effekten av AT₁-receptorn. Valsartan utövar ingen partiell agonistisk aktivitet på AT₁-receptorn och har mycket (ungefär 20 000 gånger) större affinitet för AT₁-receptorn än för AT₂-receptorn. Valsartan binder inte till och blockerar inte andra hormonreceptorer eller jonkanaler som är av betydelse för kardiovaskulär reglering.

Valsartan hämmar inte ACE (även kallat kininas II) som omvandlar Ang I till Ang II och bryter ned bradykinin. Eftersom de inte har någon effekt på ACE och inte potentierar bradykinin eller substans P, är osannolikt att angiotensin II-antagonister är förknippade med hosta. I kliniska prövningar där

valsartan jämfördes med ACE-hämmare var incidensen av torrhosta signifikant ($p < 0,05$) lägre hos patienter som behandlades med valsartan (2,6 %) än hos patienter som behandlades med en ACE-hämmare (7,9 %). I en klinisk prövning på patienter med anamnes på torrhosta vid behandling med ACE-hämmare, förekom hosta hos 19,5 % av patienterna i prövningen som fick valsartan och 19,0 % av dem som fick ett tiaziddiuretikum, jämfört med 68,5 % av dem som behandlades med en ACE-hämmare ($p < 0,05$).

Valsartore 40 mg filmdragerade tabletter

Nyligen genomgången hjärtinfarkt

Studien VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) var en randomiserad, kontrollerad, multinationell, dubbelblind studie med 14 703 patienter med akut hjärtinfarkt och tecken, symtom eller radiologiska bevis på kronisk hjärtsvikt och/eller systolisk vänsterkammardysfunktion (ejektionsfraktion ≤ 40 % med radionuklidventrikulografi eller ≤ 35 % med ekokardiografi eller kontrastangiografi av vänsterkammaren). patienterna randomiserades inom 12 timmar till 10 dagar efter debut av symtom på hjärtinfarkt till valsartan, kaptopril eller kombinationen av båda. Behandlingstiden var 2 år i medeltal. Det primära effektmåttet var tid till total mortalitet. Valsartan var lika effektivt som kaptopril för att reducera total mortalitet efter hjärtinfarkt. Totalmortaliteten var likartad i valsartan- (19,9 %), kaptopril- (19,5 %) och valsartan + kaptopril- (19,3 %) grupperna. Kombination av valsartan och kaptopril gav ingen ytterligare nytta jämfört med kaptopril ensamt. Det var ingen skillnad mellan valsartan och kaptopril i total mortalitet baserat på ålder, kön, etnisk folkgrupp, behandling före studiestart eller bakomliggande sjukdom. Valsartan var även effektivt när det gällde att förlänga tiden till och reducera kardiovaskulär mortalitet, sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt, återkommande hjärtinfarkt, återupplivning vid hjärtstillestånd och icke-fatal stroke (sekundärt sammansatt effektmått).

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

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

Hjärtsvikt

Val-HeFT var en randomiserad, kontrollerad, multinationell klinisk prövning med valsartan jämfört med placebo med avseende på morbiditet och mortalitet hos 5 010 hjärtsviktpatienter enligt NYHA-klass II (62 %), III (36 %) och IV (2 %) med LVEF < 40 % och intern, diastolisk vänsterkammardiameter (LVIDD) $> 2,9$ cm/m², vilka behandlades på sedvanligt sätt. Behandlingen före studiestart inkluderade ACE-hämmare (93 %), diuretika (86 %), digoxin (67 %) och betablockerare (36 %). Uppföljningstiden var i genomsnitt nästan två år. Den dagliga medeldosen av Valsartore var 254 mg i Val-HeFT. Studien hade två primära effektmått: totalmortalitet (tid till dödsfall) och sammansatt mortalitet och hjärtsviktsmorbiditet (tid till första morbida händelse) definierad som dödsfall, plötslig död med återupplivning, sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller intravenös tillförsel av inotropa eller vasodilaterande läkemedel under fyra timmar eller mer utan sjukhusinläggning. Totalmortalitet var likartad ($p = \text{NS}$) i grupperna som fick valsartan (19,7 %) och placebo (19,4 %). Den huvudsakliga nyttan var en 27,5 % (95 % KI: 17 till 37 %) reduktion av risken för tid till första sjukhusinläggning för hjärtsvikt (13,9 % mot 18,5 %). Resultat som tycktes vara till fördel för placebo (sammansatt mortalitet och morbiditet var 21,9 % i placebo- mot 25,4 % i valsartangruppen)

observerades hos de patienter som fick trippelkombinationen av ACE-hämmare, betablockerare och valsartan.

I en subgrupp av patienter som inte fick ACE-hämmare (n=366) var nyttan avseende morbiditet störst. I denna subgrupp minskade totalmortaliteten signifikant vid behandling med valsartan med 33 % jämfört med placebo (95 % KI: - 6 % till 58 %) (17,3 % med valsartan mot 27,1 % med placebo) och den sammansatta mortalitets- och morbiditetsrisken reducerades signifikant med 44 % (24,9 % med valsartan mot 42,5 % med placebo).

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

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

Ejektionsfraktionen var signifikant högre hos patienter som behandlades med valsartan och LVIDD var signifikant reducerad från utgångsmätning till slutmätning jämfört med placebo.

Valsartore 80 mg/160 mg filmdragerade tabletter

Hypertoni

Tillförsel av Valsartore till patienter med hypertoni resulterar i en reduktion av blodtrycket utan att hjärtfrekvensen påverkas.

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

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

Hos hypertoni-patienter med typ 2-diabetes och mikroalbuminuri har valsartan visat sig reducera albuminutsöndringen i urin. I studien MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) undersöktes reduktionen av albuminutsöndring i urin (UAE) vid behandling med valsartan (80–160 mg en gång dagligen) jämfört med amlodipin (5–10 mg en gång dagligen) hos 332 patienter med typ 2-diabetes (genomsnittlig ålder: 58 år; 265 män) med mikroalbuminuri (valsartan: 58 µg/min; amlodipin: 55,4 µg/min), normalt eller högt blodtryck och bevarad njurfunktion (blodkreatinin <120 µmol/l). Vid 24 veckor hade UAE minskat (p <0,001) med 42 % (-24,2 µg/min; 95 % KI: -40,4 till -19,1) med valsartan och ca 3 % (-1,7 µg/min; 95 % KI: -5,6 till 14,9) med amlodipin trots likartade frekvenser av blodtryckssänkning i båda grupperna.

I studien DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) undersöktes ytterligare effekten av valsartan när det gällde att reducera UAE hos 391 hypertoni-patienter (BT=150/88 mm Hg) med typ 2-diabetes, albuminuri (medelvärde=102 µg/min; 20–700 µg/min) och bevarad njurfunktion (genomsnittligt serumkreatinin = 80 µmol/l). Patienterna randomiserades till att få en av 3 doser av valsartan (160, 320 och 640 mg en gång dagligen) och de behandlades i 30 veckor. Syftet med studien var att fastställa optimal dos av valsartan för reduktion av UAE hos hypertoni-patienter med typ 2-diabetes. Vid 30 veckor var den procentuella förändringen av UAE signifikant reducerad med 36 % jämfört med utgångsvärdet vid behandling med valsartan 160 mg (95 % KI: 22 till 47 %) och med 44 % vid behandling med valsartan 320 mg (95 % KI: 31 till 54 %). Man drog slutsatsen att 160–320 mg valsartan gav kliniskt relevant reduktion av UAE hos hypertoni-patienter med typ 2-diabetes.

Nyligen genomgången hjärtinfarkt

Studien VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) var en randomiserad, kontrollerad, multinationell, dubbelblind studie med 14 703 patienter med akut hjärtinfarkt och tecken, symtom eller radiologiska bevis på kronisk hjärtsvikt och/eller systolisk vänsterkammardysfunktion (ejektionsfraktion ≤40 % med radionuklidventrikulografi eller ≤35 % med ekokardiografi eller

kontrastangiografi av vänsterkammaren). patienterna randomiserades inom 12 timmar till 10 dagar efter debut av symtom på hjärtinfarkt till valsartan, kaptopril eller kombinationen av båda. Behandlingstiden var 2 år i medeltal. Det primära effektmåttet var tid till total mortalitet. Valsartan var lika effektivt som kaptopril för att reducera total mortalitet efter hjärtinfarkt. Totalmortaliteten var likartad i valsartan- (19,9 %), kaptopril- (19,5 %) och valsartan + kaptopril- (19,3 %) grupperna. Kombination av valsartan och kaptopril gav ingen ytterligare nytta jämfört med kaptopril ensamt. Det var ingen skillnad mellan valsartan och kaptopril i total mortalitet baserat på ålder, kön, etnisk folkgrupp, behandling före studiestart eller bakomliggande sjukdom. Valsartan var även effektivt när det gällde att förlänga tiden till och reducera kardiovaskulär mortalitet, sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt, återkommande hjärtinfarkt, återupplivning vid hjärtstillestånd och icke-fatal stroke (sekundärt sammansatt effektmått). Valsartans säkerhetsprofil överensstämde med det kliniska förloppet hos patienter som behandlades efter hjärtinfarkt. När det gäller njurfunktion, observerades en fördubbling av serumkreatinin hos 4,2 % av de patienter som behandlades med valsartan, 4,8 % hos patienter som behandlades med valsartan + kaptopril och 3,4 % hos patienter som behandlades med kaptopril. Avbrytande av behandling på grund av olika typer av nedsatt njurfunktion förekom hos 1,1 % av de patienter som behandlades med valsartan, 1,3 % av patienter som fick valsartan + kaptopril och 0,8 % av patienterna som fick kaptopril. En bedömning av njurfunktion ska inkluderas i utvärderingen av patienter efter hjärtinfarkt. Det fanns ingen skillnad i total mortalitet, kardiovaskulär mortalitet eller morbiditet när betablockerare gavs tillsammans med kombinationen av valsartan + kaptopril, valsartan ensamt eller kaptopril ensamt. Oberoende av behandling var mortaliteten lägre i den grupp av patienter, som behandlades med betablockerare, vilket antyder att den kända nyttan av betablockerare i denna population bibehölls i denna studie.

Hjärtsvikt

Val-HeFT var en randomiserad, kontrollerad, multinationell klinisk prövning med valsartan jämfört med placebo med avseende på morbiditet och mortalitet hos 5 010 hjärtsviktpatienter enligt NYHA-klass II (62 %), III (36 %) och IV (2 %) med LVEF <40 % och intern, diastolisk vänsterkammardiameter (LVIDD) >2,9 cm/m², vilka behandlades på sedvanligt sätt. Behandlingen före studiestart inkluderade ACE-hämmare (93 %), diuretika (86 %), digoxin (67 %) och betablockerare (36 %). Uppföljningstiden var i genomsnitt nästan två år. Den dagliga medeldosen av Valsartore var 254 mg i Val-HeFT. Studien hade två primära effektmått: totalmortalitet (tid till dödsfall) och sammansatt mortalitet och hjärtsviktsmorbiditet (tid till första morbida händelse) definierad som dödsfall, plötslig död med återupplivning, sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller intravenös tillförsel av inotropa eller vasodilaterande läkemedel under fyra timmar eller mer utan sjukhusinläggning.

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

I en subgrupp av patienter som inte fick ACE-hämmare (n=366) var nyttan avseende morbiditet störst. I denna subgrupp minskade totalmortaliteten signifikant vid behandling med valsartan med 33 % jämfört med placebo (95 % KI: - 6 % till 58 %) (17,3 % med valsartan mot 27,1 % med placebo) och den sammansatta mortalitets- och morbiditetsrisken reducerades signifikant med 44 % (24,9 % med valsartan mot 42,5 % med placebo).

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

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

Ejektionsfraktionen var signifikant högre hos patienter som behandlades med valsartan och LVIDD var signifikant reducerad från utgångsmätning till slutmätning jämfört med placebo.

Valsartore 320 mg filmdragerade tabletter

Hypertoni

Tillförsel av Valsartore till patienter med hypertoni resulterar i en reduktion av blodtrycket utan att hjärtfrekvensen påverkas.

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

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

Hos hypertoni-patienter med typ 2-diabetes och mikroalbuminuri har valsartan visat sig reducera albuminutsöndringen i urin. I studien MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) undersöktes reduktionen av albuminutsöndring i urin (UAE) vid behandling med valsartan (80–160 mg en gång dagligen) jämfört med amlodipin (5–10 mg en gång dagligen) hos 332 patienter med typ 2-diabetes (genomsnittlig ålder: 58 år; 265 män) med mikroalbuminuri (valsartan: 58 µg/min; amlodipin: 55,4 µg/min), normalt eller högt blodtryck och bevarad njurfunktion (blodkreatinin <120 µmol/l). Vid 24 veckor hade UAE minskat ($p < 0,001$) med 42 % (–24,2 µg/min; 95 % KI: –40,4 till –19,1) med valsartan och ca 3 % (–1,7 µg/min; 95 % KI: –5,6 till 14,9) med amlodipin trots likartade frekvenser av blodtryckssänkning i båda grupperna.

I studien DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) undersöktes ytterligare effekten av valsartan när det gällde att reducera UAE hos 391 hypertoni-patienter (BT=150/88 mm Hg) med typ 2-diabetes, albuminuri (medelvärde=102 µg/min; 20–700 µg/min) och bevarad njurfunktion (genomsnittligt serumkreatinin = 80 µmol/l). Patienterna randomiserades till att få en av 3 doser av valsartan (160, 320 och 640 mg en gång dagligen) och de behandlades i 30 veckor. Syftet med studien var att fastställa optimal dos av valsartan för reduktion av UAE hos hypertoni-patienter med typ 2-diabetes. Vid 30 veckor var den procentuella förändringen av UAE signifikant reducerad med 36 % jämfört med utgångsvärdet vid behandling med valsartan 160 mg (95 % KI: 22 till 47 %) och med 44 % vid behandling med valsartan 320 mg (95 % KI: 31 till 54 %). Man drog slutsatsen att 160–320 mg valsartan gav kliniskt relevant reduktion av UAE hos hypertoni-patienter med typ 2-diabetes.

Valsartore 40 mg, 80 mg, 160 mg, 320 mg filmdragerade tabletter

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

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

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

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

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

intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Pediatrik population

Hypertoni

Den blodtryckssänkande effekten av valsartan har utvärderats i fyra randomiserade, dubbelblinda kliniska studier på 561 pediatrika patienter från 6 till 18 år och 165 pediatrika patienter från 1 till 6 års ålder. Sjukdomar i njurar och urinvägar samt fetma var de vanligaste bakomliggande sjukdomstillstånden som bidrog till högt blodtryck hos barnen som deltog i dessa studier.

Klinisk erfarenhet hos barn 6 år eller äldre

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

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

Klinisk erfarenhet hos barn under 6 år

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption:

Efter oral administrering av valsartan ensamt, uppnås maximal plasmakoncentration av valsartan efter 2–4 timmar med tabletter och 1-2 timmar med lösning. Genomsnittlig absolut biotillgänglighet är 23 % med tabletter och 39 % med lösningen. När valsartan ges tillsammans med föda, minskar exponeringen (mätt som AUC) för valsartan med ca 40 % och maximal plasmakoncentration (C_{max}) med ca 50 %. Plasmakoncentrationerna av valsartan från ca 8 tim efter administrering är dock desamma med eller utan födoingtag. Denna minskning av AUC är dock inte förknippad med någon kliniskt signifikant minskad terapeutisk effekt och valsartan kan därför ges antingen med eller utan föda.

Distribution:

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

Metabolism:

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

Eliminering:

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

Valsartore 40mg/80mg/160mg filmdragerade tabletter

Hos patienter med hjärtsvikt:

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

Valsartore 40 mg/80 mg/160 mg/320 mg filmdragerade tabletter

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik population

I en studie på 26 hypertensiva pediatrika patienter (i ålder 1 till 16 år), gavs en enkeldos av en suspension med valsartan (medelvärde: 0,9 till 2 mg/kg, med en maximal dos på 80 mg). Clearance

(liter/timme/kg) av valsartan var jämförbar i hela åldersgruppen från 1 till 16 år och liknar den för vuxna, som erhållit samma formulering.

Nedsatt njurfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Hos råttor ledde toxiska doser (600 mg/kg/dag) till modern under dräktighetens sista dagar och under digivningen till sämre överlevnad, sämre viktökning och försenad utveckling (lösgörande av ytteröra och öppnande av hörselgång) hos avkomman (se avsnitt 4.6). Dessa doser hos råttor (600 mg/kg/dag) är ca 18 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa baserat på mg/m² (beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag och en patient som väger 60 kg).

I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser valsartan (200–600 mg/kg) en sänkning av röda blodkroppsp parametrar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit) hos råttor, samt tecken på förändringar i njurhemodynamik (något förhöjd urea i plasma, renal tubulär hyperplasi och basofili hos hanråttor). Dessa doser hos råttor (200 till 600 mg/kg/dag) är ca 6 och 18 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa baserat på mg/m² (beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag och en patient som väger 60 kg). Liknande doser gav likartade förändringar hos marmosetter, även om de var allvarligare, särskilt i njurarna där förändringarna utvecklades till nefropati med förhöjda urea- och kreatininvärden.

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

Pediatrik population

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Cellulosapulver

Hypromellos

Kroskarmellosnatrium

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Magnesiumstearat

Filmdragering:
Hypromellos
Makrogol 8000
Titandioxid (E171)
Talk

Valsartore 40 mg/160 mg filmdragerade tabletter
E172 (gul järnoxid)

Valsartore 80 mg filmdragerade tabletter
E172 (röd järnoxid)

Valsartore 320 mg filmdragerade tabletter
E172 (gul järnoxid)
E172 (röd järnoxid)
E172 (svart järnoxid)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/aluminium-blisters

Valsartore 40 mg filmdragerade tabletter
Förpackningsstorlekar 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90 och 98 filmdragerade tabletter

Valsartore 80 mg filmdragerade tabletter
Förpackningsstorlekar 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 och 100 filmdragerade tabletter

Valsartore 160 mg filmdragerade tabletter
Förpackningsstorlekar 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 och 100 filmdragerade tabletter

Valsartore 320 mg filmdragerade tabletter
Förpackningsstorlekar 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112, 126, 154, 168, 182 och 196 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40 mg: 41597
80 mg: 41598
160 mg: 41599
320 mg: 41600

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2010-02-26
Datum för den senaste förnyelsen: 2014-12-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-11-17