

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Valtsu 320 mg filmdragerade tabletter

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje filmdragerad tablett innehåller 320 mg valsartan

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELFORM**

Filmdragerad tablett

Mörkgrå–violett, bikonvex, kapselformad, skårad, filmdragerad tablett (storlek: ca 8,1 x 17,7 mm)

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

#### Hypertoni

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

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

#### *Dosering*

#### 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 4.4 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 mild till måttligt nedsatt leverfunktion utan kolestas bör dosen valsartan inte överstiga 80 mg.

## Pediatrik population

### Pediatrik hypertoni

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

Den initiala dosen är 40 mg en gång dagligen för barn som väger under 35 kg och 80 mg en gång dagligen för de som väger 35 kg eller mer. Dosen bör justeras baserat på blodtrycket och tolerabilitet. 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 studier
≥18 kg till <35 kg	80 mg
≥35 kg till <80 kg	160 mg
≥80 kg till ≤160 kg	320 mg

#### *Barn yngre än 6 år*

Tillgängliga data beskrivs i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2. Säkerhet och effekt av valsartan hos barn under 1 år har inte fastställts.

#### *Användning hos pediatrika patienter i åldern 6 upp 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 åldern 6 upp 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 valsartan hos pediatrika patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion. Dosen valsartan bör 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.

### Administreringsätt

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

## **4.3 Kontraindikationer**

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

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Hyperkalemi

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

### Nedsatt njurfunktion

Det finns för närvarande inte någon erfarenhet från säker användning hos patienter med ett kreatininclearance på <10 ml/min eller hos patienter som får dialys. Därför bör valsartan användas

med försiktighet hos dessa patienter. Ingen dosjustering krävs för patienter med ett kreatininclearance på >10 ml/min (se avsnitt 4.2 och 5.2).

#### Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion utan kolestas, bör 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 hypotoni uppträda efter att behandling med valsartan påbörjats. Natriumförluster och/eller dehydrering bör korrigeras innan behandling 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 bör inte behandlas med valsartan, eftersom deras renin-angiotensinsystem inte är aktiverat.

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

Liksom vid behandling med andra vasodilaterande medel bör särskild försiktighet iakttas 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).

#### 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.

#### 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 (se avsnitt 4.8).

### Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (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.

### 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 4.4 och 5.2). Njurfunktion och serumkalium bör följas noga under behandling med valsartan. Detta gäller särskilt när valsartan ges vid andra tillstånd (feber, dehydrering) som kan försämra njurfunktionen.

#### *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 valsartan hos pediatrika patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Hos dessa patienter bör dosen valsartan inte överstiga 80 mg.

### Hjälpämne

#### *Natrium*

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

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

### *Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) med ARB, ACE-hämmare eller aliskiren*

Data från kliniska studier 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 och ACE-hämmare eller angiotensin II receptorblockerare med valsartan. Om denna kombination visar sig vara nödvändig, rekommenderas noggrann övervakning av litiumnivåerna i serum. Om ett diuretikum dessutom används, kan risken för litiumtoxicitet förmodligen öka ytterligare.

### *Kaliumsparande diuretika, kaliumtillsätt, 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

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

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

Det är känt att behandling med angiotensin II-antagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se även 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 Valtsu. Istället 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/m<sup>2</sup> (beräkningarna utgår från en oral dos på 320 mg/dag och en 60-kg patient).

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

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

#### 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 (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

<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Ingen känd frekvens	Sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit, neutropeni, trombocytopeni
<b>Immunsystemet</b>	
Ingen känd frekvens	Överkänslighet inklusive serumsjuka
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Ingen känd frekvens	Ökning av serumkalium, hyponatremi
<b>Öron och balansorgan</b>	
Mindre vanliga	Vertigo
<b>Blodkärl</b>	
Ingen känd frekvens	Vaskulit
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mindre vanliga	Hosta
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mindre vanliga	Buksmärtor
<b>Lever och gallvägar</b>	
Ingen känd frekvens	Förhöjda leverfunktionsvärden inklusive ökning av serumbilirubin
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Ingen känd frekvens	Angioneurotiskt ödem, bullös dermatit, utslag, klåda
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Ingen känd frekvens	Myalgi
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Ingen känd frekvens	Njursvikt och nedsatt njurfunktion, förhöjt serumkreatinin
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Mindre vanliga	Trötthet

*Pediatrisk population*

## Hypertoni

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

En poolad analys av 560 pediatrika patienter med hypertoni (i åldern 6-17 år) som antingen fick valsartan som monoterapi [n=483] eller som fick valsartan som en del av en blodtryckssänkande kombinationsbehandling [n=77] utfördes. Av de 560 patienterna hade 85 (15,2 %) kronisk njursjukdom (GFR vid studiestart < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Totalt avbröt 45 (8,0 %) patienter sitt deltagande i en studie på grund av biverkningar. Totalt 111 (19,8 %) patienter upplevde en läkemedelsrelaterad biverkning, där huvudvärk (5,4 %), yrsel (2,3 %) och hyperkalemi (2,3 %) var de vanligaste biverkningarna. Hos patienter med kronisk njursjukdom var de vanligaste biverkningarna hyperkalemi (12,9 %), huvudvärk (7,1 %), ökning av kreatinin i blodet (5,9 %) och hypotoni (4,7 %). Hos patienter utan kronisk njursjukdom var de vanligaste biverkningarna huvudvärk (5,1 %) och yrsel (2,7 %). Biverkningar rapporterades oftare hos patienter som fick valsartan i kombination med andra läkemedel mot hypertoni än hos de som enbart fick valsartan.

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.

Den antihypertensiva effekten av valsartan hos barn i åldern 1 upp till 6 år har utvärderats i tre randomiserade, dubbelblinda kliniska studier (var och en följd av en förlängningsperiod). I den första studien på 90 barn i åldern 1 upp till 6 år, 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 de två efterföljande studierna, där 202 barn i åldern 1 upp till 6 år randomiserades, inträffade inga tydliga förhöjningar av levertransaminaser eller dödsfall med valsartanbehandling.

I en sammanslagen analys av de två efterföljande studierna på 202 hypertensiva barn (i åldern 1 upp till 6 år) fick alla patienter valsartan i monoterapi under de dubbelblinda perioderna (förutom placebo under utsättningsperioden). Av dessa fortsatte 186 patienter i antingen förlängningsstudier eller öppen period. Av de 202 patienterna hade 33 (16,3 %) CKD (eGFR vid behandlingsstart <90 ml/min). Under den dubbelblinda perioden avbröt två patienter (1 %) studien på grund av en biverkning och i den öppna perioden eller förlängningsperioden avbröt fyra patienter (2,1 %) på grund av en biverkning. Under den dubbelblinda perioden upplevde 13 (7,0 %) patienter minst en biverkning. De vanligaste biverkningarna var kräkningar, n = 3 (1,6 %) och diarré, n = 2 (1,1 %). Det fanns en biverkning (diarré) i CKD-gruppen. Under den öppna perioden hade 5,4 % patienter (10/186) minst en biverkning. Den vanligaste biverkningen var nedsatt aptit vilket rapporterades av två patienter (1,1 %). I både den dubbelblinda perioden och de öppna perioderna rapporterades hyperkalemi för en patient under varje period. Det fanns inga fall av hypotoni eller yrsel, i varken de dubbelblinda eller öppna perioderna.

Hyperkalemi sågs oftare hos barn och ungdomar i åldern 1 upp till 18 år med underliggande kronisk njursjukdom (CKD). Risken för hyperkalemi kan vara högre hos barn i åldern 1 till 5 år jämfört med barn i åldern 6 upp till 18 år.

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

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

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Överdoser av valsartan kan ge uttalad hypotoni, 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 hypotoni uppstår ska patienten läggas ner och korrigerig av blodvolym ske.

Det är inte sannolikt att valsartan avlägsnas med hemodialys.



## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Valsartan hämmar inte ACE (även kallat kininas II) som omvandlar Ang I till Ang II och bryter ned bradykinin. Eftersom de inte har någon effekt på ACE och inte potentierar bradykinin eller substans P, är det osannolikt att angiotensin II-antagonister är förknippade med hosta. I kliniska studier 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 studie på patienter med anamnes på torrhosta vid behandling med ACE-hämmare, förekom hosta hos 19,5 % av patienterna i studien som fick valsartan och 19,0 % av dem som fick ett tiaziddiuretikum, jämfört med 68,5 % av dem som behandlades med en ACE-hämmare ( $p < 0,05$ ).

#### Hypertoni

Vid tillförsel av valsartan till patienter med hypertoni sker en reduktion av blodtrycket utan att hjärtfrekvensen påverkas.

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

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

Hos hypertonipatienter 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 Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) undersöktes ytterligare effekten av valsartan när det gällde att reducera UAE hos 391 hypertonipatienter (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 hypertonipatienter med typ 2-diabetes. Vid 30 veckor var den procentuella förändringen av UAE signifikant reducerad med 36 % jämfört med utgångsvärdet vid behandling med valsartan 160 mg (95 % KI: 22 till 47 %) och med 44 % vid behandling med valsartan 320 mg (95 % KI: 31 till 54 %). Man drog slutsatsen att 160-320 mg valsartan gav kliniskt relevant reduktion av UAE hos hypertonipatienter med typ 2-diabetes.

Två stora randomiserade, kontrollerade studier (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 upp 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 patienter som fick placebo. Sammantaget var den dosberoende, blodtryckssänkande effekten av valsartan genomgående i alla demografiska undergrupper.

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

I en tredje, öppen, klinisk studie som inkluderade 150 pediatrika patienter med hypertoni i åldern 6-17 år fick patienterna (systoliskt blodtryck ≥ 95:e percentilen för längd, kön och ålder) valsartan under 18 månader för att utvärdera säkerhet och tolerabilitet. Av de 150 patienter som deltog i denna studie fick 41 patienter samtidigt annan läkemedelsbehandling mot hypertoni. För utgångsdos och underhållsdos fick patienterna doseringar som var baserade på deras viktgrupper. Patienter som vägde mellan ≥18 kg och <35 kg, mellan ≥35 kg och <80 kg och mellan ≥80 kg och <160 kg fick 40

mg, 80 mg respektive 160 mg och doserna titrerades till 80 mg, 160 mg respektive 320 mg efter 1 vecka. Hälften av patienterna som ingick i studien (50 %, n=75) hade kronisk njursjukdom, varav 29,3 % (44) av patienterna hade kronisk njursjukdom av stadie 2 (GFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) eller stadie 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). De genomsnittliga sänkningarna av det systoliska blodtrycket var 14,9 mmHg hos alla patienter (ursprungsvärde 133,5 mmHg), 18,4 mmHg hos patienter med kronisk njursjukdom (ursprungsvärde 131,9 mmHg) och 11,5 mmHg hos patienter utan kronisk njursjukdom (ursprungsvärde 135,1 mmHg). Procentandelen patienter som nådde total blodtrycks kontroll (både systoliskt och diastoliskt blodtryck < 95:e percentilen) var något högre i gruppen med kroniskt njursjuka (79,5 %) jämfört med gruppen icke-njursjuka (72,2 %).

#### Klinisk erfarenhet hos barn under 6 år

Tre kliniska studier utfördes på 291 patienter i åldern 1 till 5 år. Inga barn yngre än 1 år inkluderades i dessa studier.

I den första studien på 90 patienter kunde dosrespons inte påvisas, men i den andra studien på 75 patienter var förhöjda doser av valsartan förenade med större blodtrycksminskningar.

Den tredje studien var en 6 veckors, randomiserad dubbelblind studie för att utvärdera dosresponsen för valsartan hos 126 barn i åldern 1 till 5 år med hypertoni, med eller utan CKD, som randomiserades till antingen 0,25 mg/kg eller 4 mg/kg kroppsvikt. Vid slutpunkten var reduktionen i genomsnittligt systoliskt blodtryck (MSBP)/genomsnittligt diastoliskt blodtryck (MDBP) med valsartan 4,0 mg/kg jämfört med valsartan 0,25 mg/kg; 8,5/6,8 mmHg respektive 4,1/0,3 mmHg; (p=0,0157/p<0,0001). På liknande sätt visade CKD-undergruppen också minskningar i MSBP/MDBP med valsartan 4,0 mg/kg jämfört med 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg mot 1,2/+1,3 mmHg).

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. Genomsnittlig absolut biotillgänglighet är 23 %. När valsartan ges tillsammans med föda, minskar exponeringen (mätt som AUC) för valsartan med ca 40 % och maximal plasmakoncentration (C<sub>max</sub>) med ca 50 %. Plasmakoncentrationerna av valsartan från ca 8 tim efter administrering är dock desamma med eller utan födoingest. 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<sub>1/2α</sub> < 1 timme och t<sub>1/2β</sub> 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.

### 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 bör valsartan användas med försiktighet hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 4.4).

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

#### Nedsatt leverfunktion

Ungefär 70 % av den dos som absorberas elimineras via gallan, huvudsakligen i oförändrad form.

Valsartan genomgår inte någon anmärkningsvärd biotransformation. En fördubbling av exponeringen (AUC) observerades hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska frivilliga. Ingen korrelation observerades dock mellan valsartankoncentrationer i plasma och graden av nedsatt leverfunktion. Valsartan 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 åldern 1 till 16 år), gavs en enkeldos av en suspension med valsartan (medelvärde: 0,9 till 2 mg/kg, med en maximal dos på 80 mg). Clearance (liter/timme/kg) av valsartan var jämförbar i hela åldersgruppen från 1 till 16 år och liknar den för vuxna, som erhållit samma formulering (se "Absorption" i avsnitt 5.2).

#### 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**

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

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

I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser valsartan (200-600 mg/kg) en sänkning av röda blodkroppsp parametrar (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/m<sup>2</sup> (beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag och en patient som väger 60 kg). Liknande doser gav likartade förändringar hos marmosetter, även om de var 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 hypotoni, särskilt hos marmosetter. Vid terapeutiska doser av valsartan hos människa, tycks hypertrofin av renala juxtaglomerulära celler sakna relevans.

### Pediatrisk population

Daglig oral dosering av neonatala/unga råttor (från en postnatal dag 7 till postnatal dag 70) med valsartan vid så låga doser som 1 mg/kg/dag (cirka 10-35 % av den rekommenderade maximala barndosen 4 mg/kg/dag på basis av systemisk exponering) gav bestående, irreversibla njurskador. Dessa effekter som nämns ovan utgör en förväntad förstärkt farmakologisk effekt av ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister. Sådana effekter observeras om råttor behandlas under de första 13 dagarna i livet. Denna period sammanfaller med 36:e graviditetsveckan hos människor, som ibland kan sträcka sig upp till 44 veckor efter befruktningen hos människor. De unga råttorna i valsartanstudien doserades upp till dag 70 och effekter på den renala mognaden (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**

#### *Tabletkärna:*

Mikrokristallin cellulosa  
Povidon (K-30)  
Kolloidal vattenfri kiselgel  
Kroskarmellosnatrium  
Magnesiumstearat

#### *Filmdragering:*

Brun Opadry II innehållande:  
Polyvinylalkohol (partiellt hydrolyserad)  
Titandioxid (E171)  
Makrogol  
Talk  
Svart järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Blisterförpackningar  
27 månader

Burkar  
3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

#### *Blisterförpackningar*

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

#### *Burkar*

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisterförpackningar (PVC/PE/PVDC/Aluminium):  
Förpackningsstorlekar: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 filmdragerade tabletter.

Burk (HDPE) med vitt lock (PP):  
100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar

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

Teva Sweden AB  
Box 1070  
251 10 Helsingborg

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

43057

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

2011-04-29/2015-05-22

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2021-07-20