

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Valpress 80 mg filmuhúðaðar töflur.

Valpress 160 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur valsartan 80 mg.

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur valsartan 160 mg.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver Valpress 80 mg tafla inniheldur 42,22 mg af laktósa einhýdrati og 0,252 mg af lesítíni (inniheldur sojaolíu).

Hver Valpress 160 mg tafla inniheldur 84,44 mg af laktósa einhýdrati og 0,504 mg af lesítíni (inniheldur sojaolíu).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðaðar töflur

Valpress 80 mg töflur: Bleikar, kringlóttar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, 8 mm í þvermál, með deiliskoru á báðum hliðum, hliðarskorum og merktar með “V” á annarri hliðinni.

Valpress 160 mg töflur: Gular, sporöskjulaga, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, 15 x 6,5 mm, með deiliskoru á annarri hliðinni, hliðarskorum og merktar með “V” á hinni hliðinni.

Töflunni má skipta í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Háþrýstingur

Meðferð við háþrýstingi (essential hypertension) hjá fullorðnum, og háþrýstingi hjá börnum og unglungum á aldrinum 6 ára til innan við 18 ára.

Nýlegt hjartadrep (myocardial infarction)

Til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum í klínísku jafnvægi sem eru með hjartabilun með einkennum eða einkennalausla slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils (left ventricular systolic dysfunction) eftir nýlegt (12 klst. - 10 dagar) hjartadrep (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Hjartabilun

Meðferð við hjartabilun með einkennum hjá fullorðnum sjúklingum þegar ACE-hemlar þolast ekki eða hjá sjúklingum sem ekki þola beta-blokka sem viðbótarmeðferð við ACE-hemla þegar ekki er hægt að nota saltsteraviðtakablokka (aldósterón-blokka) (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Hábrýstingur

Ráðlagður upphafsskammtur Valpress er 80 mg einu sinni á sólarhring. Veruleg blóðþrýstingslækkandi áhrif eru komin fram eftir tveggja vikna meðferð og hámarksáhrif sjást eftir fjögurra vikna meðferð. Hjá sumum sjúklingum, þar sem ekki næst nægilega góð stjórn á blóðþrýstingi, má auka skammtinn í 160 mg og að hámarki í 320 mg.

Einnig má nota Valpress með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Samhliða notkun þvagræsilyfja, t.d. hýdróklórtíazíðs, lækkar blóðþrýstinginn enn frekar hjá þessum sjúklingum.

Nýlegt hjartadrep (myocardial infarction)

Hjá sjúklingum í klínísku jafnvægi má hefja meðferð strax 12 klst. eftir hjartadrep. Í kjölfar upphafsskammts sem er 20 mg tvisvar sinnum á sólarhring, skal auka skammtinn smám saman í 40 mg, 80 mg og 160 mg tvisvar sinnum á sólarhring, á næstu vikum. Upphafsskammtinn skal gefa með 40 mg töflunum frá öðrum framleiðendum, sem skipta má í tvennt. Sá hámarksskammtur sem stefnt er að er 160 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Almennt er mælt með því að sjúklingar hafi náð 80 mg skammti tvisvar sinnum á sólarhring tveimur vikum eftir að meðferð hófst og að sá hámarksskammtur sem stefnt er að, 160 mg tvisvar sinnum á sólarhring, hafi náðst eftir þrjá mánuði, á grundvelli þols hvers sjúklings fyrir lyfinu. Komi fram lágþrýstingur með einkennum eða skert nýrnastarfsemi skal íhuga hvort minnka eigi skammtinn.

Nota má valsartan handa sjúklingum sem fá aðra lyfjameðferð í kjölfar hjartadreps, t.d. segaleysandi lyf, acetylsalicylsýru, beta-blokka, statin og þvagræsilyf. Ekki er mælt með samhliða notkun ACE-hemla (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Mat á sjúklingum sem fengið hafa hjartadrep ætti ávallt að fela í sér mat á nýrnastarfsemi.

Hjartabilun

Ráðlagður upphafsskammtur Valsartan er 40 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Með að minnsta kosti 2 vikna millibili skal stækka skammtinn í 80 mg og 160 mg tvisvar sinnum á sólarhring þar til hámarksskammti er náð, í samræmi við þol sjúklingsins. Íhuga skal að minnka skammt þvagræsilyfs ef það er notað samhliða. Hámarksskammtur í klínískum rannsóknum er 320 mg, skipt í tvo skammta á sólarhring.

Nota má valsartan samhliða annarri meðferð við hjartabilun. Hins vegar er ekki mælt með þriggja lyfja samsetningu ACE-hemils, valsartans og beta-blokka eða kalíumsparandi þvagræsilyfs (sjá kafla 4.4 og 5.1). Mat á sjúklingum með hjartabilun á ávallt að fela í sér mat á nýrnastarfsemi.

Viðbótarupplýsingar um sérstaka sjúklingahópa

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta handa öldruðum sjúklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá fullorðnum sjúklingum með úthreinsun kreatíníns > 10 ml/mín. (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki má nota Valpress fyrir sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi, gallskorpulífur (biliary cirrhosis) og sjúklinga með gallteppu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2). Hjá sjúklingum með vægt skerta eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi, án gallteppu, á skammtur valsartans ekki að fara yfir 80 mg.

Börn og unglingar:

Háþrýstingur hjá börnum

Börn og unglingar á aldrinum 6 ára til innan við 18 ára

Upphafsskammtur er 40 mg einu sinni á sólarhring handa börnum sem eru léttari en 35 kg og 80 mg einu sinni á sólarhring fyrir þau sem eru 35 kg eða þyngri. Stilla skal skammtinn í samræmi við svörun blóðþrýstings og hversu vel lyfið þolist. Sjá upplýsingar um hámarksskammta sem rannsakaðir voru í klínískum rannsóknum í töflunni hér á eftir.

Stærri skammtar en eru tilgreindir hafa ekki verið rannsakaðir og eru því ekki ráðlagðir.

Þyngd	Hámarksskammtur sem hefur verið rannsakaður í klínískum rannsóknum
≥18 kg til <35 kg	80 mg
≥35 kg til <80 kg	160 mg
≥80 kg til ≤160 kg	320 mg

Börn yngri en 6 ára

Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2. Upplýsingar um öryggi og verkun valsartans hjá börnum innan við 1 árs hafa ekki verið staðfestar.

Notkun hjá börnum á aldrinum 6 ára til innan við 18 ára með skerta nýrnastarfsemi

Notkun hjá börnum með úthreinsun kreatíníns <30 ml/mín. og börnum í skilun hefur ekki verið rannsökuð. Því er notkun valsartans ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá börnum með úthreinsun kreatíníns >30 ml/mín. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi og magni kalíums í sermi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Notkun hjá börnum á aldrinum 6 ára til innan við 18 ára með skerta lifrarstarfsemi

Eins og við á hjá fullorðnum, má ekki nota Valpress handa börnum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi, gallskorpulifur (biliary cirrhosis) og börnum með gallteppu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2). Takmörkuð klínísk reynsla er af notkun valsartans hjá börnum með vægt skerta eða í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi. Skammtur valsartans á ekki að fara yfir 80 mg hjá þessum sjúklingum.

Hjartabilun hjá börnum og nýlegt hjartadrep

Ekki er mælt með notkun valsartans til meðferðar við hjartabilun eða nýlegu hjartadrepi hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára þar sem skortur er á upplýsingum um öryggi og verkun.

Lyfjagjöf

Nota má Valpress óháð máltíðum og taka skal töflurnar inn með vatni.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir valsartani, sojaolíu, jarðhnetuolíu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1).
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi, gallskorpulifur (biliary cirrhosis) og gallteppa.
- Sex síðustu mánuðir meðgöngu (sjá kafla 4.4. og 4.6).
- Ekki má nota Valpress samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blóðkalíumhækkun

Ekki er mælt með samhliða notkun kalíumuppbótar, kalíumsparandi þvagræsilyfja, saltauppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem geta aukið þéttni kalíums (heparín o.s.frv.). Gera skal viðeigandi mælingar á kalíum þegar við á.

Sjúklingar með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál

Hjá sjúklingum með alvarlegan natríumskort og/eða alvarlega minnkað blóðrúmmál, t.d. þeim sem fá stóra skammta af þvagræsilyfjum, getur í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fram lágþrýstingur með einkennum eftir að meðferð með valsartani hefst. Leiðrétta skal natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál áður en meðferð með valsartani hefst, t.d. með því að minnka skammt þvagræsilyfs.

Nýrnaslagæðarþrengsli

Hjá sjúklingum með nýrnaslagæðarþrengsli báðum megin og hjá sjúklingum sem eru með eitt nýra og nýrnaslagæðarþrengsli, hefur ekki verið sýnt fram á öryggi valsartans.

Skammtíma notkun valsartans handa tólf sjúklingum með nýrnaæðaháþrýsting sem afleiðingu af nýrnaslagæðarþrengslum öðrum megin hafði ekki í för með sér neina marktæka breytingu á blóðflæði nýrna, kreatíníns í sermi eða þvagefnis í blóði (BUN). Vegna þess að önnur lyf sem hafa áhrif á renin-angiotensín kerfið geta aukið þvagefni í blóði og kreatínín í sermi hjá sjúklingum með nýrnaslagæðarþrengsli öðrum megin, er þó mælt með eftirliti til öryggis.

Nýrnaígræðsla

Enn sem komið er liggur ekki fyrir nein reynsla af öryggi við notkun valsartans handa sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Frumkomið aldosteronheilkenni

Ekki ætti að nota valsartan handa sjúklingum með frumkomið aldosteronheilkenni vegna þess að renin-angiotensín kerfið er ekki virkt.

Ósæðar- og míturlokuprengsli, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu

Eins og við á um öll önnur æðavíkkandi lyf, ætti að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokuprengsli eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu.

Skert nýrnastarfsemi

Enn sem komið er engin reynsla af notkun hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun <10 ml/mín. og sjúklingum í skilun. Því verður að gæta varúðar ef valsartan er notað fyrir þá sjúklinga Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá fullorðnum sjúklingum með úthreinsun kreatíníns > 10 ml/mín. (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi án gallteppu skal nota valsartan með varúð. (Sjá kafla 4.2 og 5.2).

Meðganga

Ekki skal hefja meðferð með angiotensín II viðtakablokkum á meðgöngu. Hjá sjúklingum sem fyrirhuga þungun skal skipta yfir á aðra meðferð við háþrýstingi, sem hefur verið staðfest að sé örugg til notkunar á meðgöngu, nema áframhaldandi meðferð með angiotensín II viðtakablokkum sé talin nauðsynleg. Verði kona þunguð skal stöðva meðferð með angiotensín II viðtakablokkum án tafar, og hefja aðra meðferð í staðinn, ef við á (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Saga um ofsabjúg

Greint hefur verið frá ofsabjúg, þar með talið þrota í barkakýli og raddfærum sem veldur þrengingu í öndunarvegi og/eða þrota í andliti, vörum, koki og/eða tungu, hjá sjúklingum á meðferð með valsartani. Sumir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg í tengslum við meðferð með öðrum lyfjum, þar með talið ACE-hemlum. Stöðva skal meðferð með valsartani tafarlaust hjá sjúklingum sem fá ofsabjúg og ekki skal hefja meðferð með valsartani hjá þeim að nýju (sjá kafla 4.8).

Ofsabjúgur í görnum

Tilkynnt hefur verið um ofsabjúg í görnum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með angíótensín II blokkum, þar með talið valsartan (sjá kafla 4.8). Þessir sjúklingar voru með kviðverki, ógleði, uppköst og niðurgang. Einkennin hurfu eftir að notkun angíótensín II blokka var hætt. Ef ofsabjúgur í görnum greinist skal hætta notkun og hefja viðeigandi eftirlit þar til einkennin eru að fullu horfin.

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu

Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angíótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnaðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Ekki skal nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Nýlegt hjartadrep

Ekki hefur verið sýnt fram á viðbótar klínískan ávinning við samhliða notkun captoprils og valsartans og þess í stað jókst hættu á aukaverkunum samanborið við meðferð með lyfjunum hvoru í sínu lagi (sjá kafla 4.2 og 5.1). Því er ekki mælt með samhliða notkun valsartans og ACE hemils.

Gæta skal varúðar í upphafi meðferðar hjá sjúklingum sem fengið hafa hjartadrep.

Mat á sjúklingum sem fengið hafa hjartadrep á ávallt að fela í sér mat á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Algengt er að notkun valsartans hjá sjúklingum sem fengið hafa hjartadrep hafi í för með sér nokkra lækkun á blóðþrýstingi en yfirleitt þarf ekki að hætta meðferðinni vegna áframhaldandi lágþrýstings með einkennum, að því gefnu að fylgt sé ráðleggingum um skammta (sjá kafla 4.2).

Hjartabilun

Hættan á aukaverkunum, einkum blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) getur aukist þegar Valpress er notað samhliða ACE-hemli. Ekki hefur verið sýnt fram á klínískan ávinning við þriggja lyfja samsetningu ACE-hemils, beta-blokka og Valpress, hjá sjúklingum með hjartabilun (sjá kafla 5.1). Þessi samsetning virðist auka hættu á aukaverkunum og er því ekki mælt með henni. Ekki er heldur mælt með þriggja lyfja samsetningu ACE-hemils, saltsteraviðtakablokka (aldósterón-blokka) og valsartans. Slík samhliðanotkun skal fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Gæta skal varúðar í upphafi meðferðar hjá sjúklingum með hjartabilun. Mat á sjúklingum með hjartabilun á ávallt að fela í sér mat á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Algengt er að notkun Valpress hjá sjúklingum með hjartabilun hafi í för með sér nokkra lækkun á blóðþrýstingi en yfirleitt þarf ekki að hætta meðferðinni vegna áframhaldandi lágþrýstings með einkennum að því gefnu að ráðleggingum um skammta sé fylgt (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum þar sem nýrnastarfsemi gæti verið háð virkni renín-angíótensín-aldósterónkerfisins, (t.d. sjúklingar með alvarlega hjartabilun) hefur meðferð með ACE-hemlum verið tengd þvagþurrð og/eða versnandi blóðnituraukningu og í mjög sjaldgæfum tilvikum bráðri nýrnabilun og/eða dauða. Þar sem valsartan er angíótensín II viðtakablokki er ekki unnt að útiloka að notkun Valpress geti tengst skertri nýrnastarfsemi.

Ekki skal nota samhliða ACE-hemla og angíótensín-II viðtakablokka hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Börn

Skert nýrnastarfsemi

Notkun hjá börnum með úthreinsun kreatíníns <30 ml/mín. og börnum í skilun hefur ekki verið rannsökuð. Því er notkun valsartans ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá börnum með úthreinsun kreatíníns >30 ml/mín. (sjá kafla 4.2 og 5.2). Hafa skal náið eftirlit með nýrnastarfsemi og magni kalíums í sermi meðan á meðferð með valsartani stendur.

Þetta á sérstaklega við þegar valsartan er gefið sjúklingum með aðra sjúkdóma (hita, vökvaskort) sem líklegt er að valdi skertri nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Eins og við á hjá fullorðnum, má ekki nota Valpress handa börnum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi, gallskorpulifur (biliary cirrhosis) og börnum með gallteppu (sjá kafla 4.3 og 5.2). Takmörkuð klínísk reynsla er af notkun valsartans hjá börnum með vægt skerta eða í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi. Skammtur valsartans á ekki að fara yfir 80 mg hjá þessum sjúklingum.

Hjálparefni

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lesítín

Lyfið inniheldur lesítín. Ef sjúklingur er með ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja á ekki að nota þetta lyf.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu við notkun angíótensín II viðtakablokka, ACE-hemla eða aliskirens

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Samhliða notkun ekki ráðlögð

Lítíum

Greint hefur verið frá afturkræfri aukningu á sermisþéttni litíums og eiturverkunum við samhliðanotkun litíums og ACE-hemla (angiotensin converting enzyme inhibitors) eða angíótensín II viðtakablokka þar með talið valsartan. Ráðlagt er að fylgjast vandlega með sermisgildum litíums, ef þessi samsetning reynist nauðsynleg. Ef þvagræsilyf er einnig notað má gera ráð fyrir því að hætta á litíumeitrun aukist enn frekar.

Kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíumuppbót, saltauppbót sem inniheldur kalíum og önnur efni sem geta aukið þéttni kalíums

Ef nauðsynlegt er að nota lyf sem hefur áhrif á kalíumþéttni samhliða valsartan, eru mælingar á kalíumþéttni í plasma ráðlagðar.

Varúð við samhliða notkun

Bólguøyðandi gigtarlyf (NSAID) þar með taldir sértækir COX-2 hemlar, acetylsalicylsýra >3 g/dag og ósértæk bólguøyðandi gigtarlyf

Þegar angiotensín II viðtakablokkar eru notaðir samhliða bólguøyðandi gigtarlyfjum getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi virkninni. Einnig getur samhliða notkun angiotensín II viðtakablokka og bólguøyðandi gigtarlyfja aukið hættu á skertri nýrnastarfsemi og aukinni sermisþéttni kalíums. Því er mælt með að í upphafi meðferðar sé fylgst með nýrnastarfsemi og þess gætt að sjúklingurinn fái nægan vökva.

Flutningsprótein

Niðurstöður *in vitro* rannsókna gefa til kynna að valsartan sé hvarfefni upptökuflutningspróteinsins OATP1B1/OATP1B3 og útflæðisflutningspróteinsins MRP2, í lifrarfrumum. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt. Samhliða notkun með hemlum á upptökuflutningspróteinið (t.d. rifampín, ciclosporín) eða útflæðisflutningspróteinið (t.d. ritonavir) getur aukið útsetningu fyrir valsartani. Aðgátar skal gætt þegar samhliða meðferð með slíkum lyfjum er hafin eða við lok slíkrar meðferðar.

Önnur lyf

Engar lyfjahvarfamilliverkanir, sem hafa klínískt mikilvægi, hafa komið fram við eftirfarandi lyf: Cimetidín, warfarín, fúrosemíð, digoxín, atenólól, indometacín, hýdróklórtíazíð, amlóðipín og glibenclamíð.

Börn

Við meðferð hjá börnum og unglingum gegn háþrýstingi, þar sem undirliggjandi nýrnagallar eru algengir, er ráðlagt að gæta varúðar við samhliða notkun valsartans og annarra lyfja sem hamla renín-angiotensín-aldósterónkerfinu þar sem hömlun þess getur valdið auknu kalíumi í sermi. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi og magni kalíums í sermi.

4.6 Frjósemi meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki er mælt með notkun angiotensín II viðtakablokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Síðustu sex mánuðir meðgöngu eru frábending fyrir notkun angiotensín II viðtakablokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Faraldsfræðilegar rannsóknir varðandi hættu á vansköpun eftir útsetningu fyrir ACE hemlum á fyrsta þriðjungi meðgöngu hafa ekki sýnt ákveðna niðurstöðu; samt sem áður er ekki hægt að útiloka lítilsháttar aukna áhættu. Meðan ekki eru til viðurkennd faraldsfræðileg gögn varðandi áhættuna við notkun angiotensín II viðtakablokka (AIIRAs) getur samsvarandi áhætta verið fyrir hendi fyrir þennan lyfjaflokk. Skipta ætti yfir í annars konar meðferð, þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi við notkun á meðgöngu, við háþrýstingi hjá sjúklingum sem hyggja á barneignir, nema áframhaldandi AIIRAs meðferð sé talin lífsnauðsynleg. Þegar þungun er staðfest ætti að stöðva AIIRAs meðferðina samstundis og hefja aðra meðferð, ef það á við.

Vitað er að útsetning fyrir AIIRAs síðustu sex mánuði meðgöngu orsakar fósturskemmdir (minnkuð nýrnastarfsemi, legvatnspúrrð, seinþroski beingerðar höfuðkúpu) og eiturverkun á nýburann (nýrnabilun, lágþrýstingur, hátt blóðkalíum, sjá líka kafla 5.3).

Hafi AIIRAs verið notað frá öðrum þriðjungi meðgöngu er mælt með ómskoðun á nýrnastarfsemi og höfuðkúpu.

Fylgjast þarf náðið með lágþrýstingi hjá nýburum mæðra sem hafa tekið AIIRAs lyf (sjá líka 4.3 og 4.4).

Brjóstagjöf

Þar sem engar upplýsingar varðandi notkun valsartans við brjóstagjöf liggja fyrir, er ekki mælt með notkun Valpress en annars konar meðferð, þar sem öryggi notkunar við brjóstagjöf hefur verið staðfest, er ákjósanlegri, einkum við brjóstagjöf nýbura og fyrirbura.

Frjósemi

Valsartan hafði engar aukaverkanir á æxlunarhæfni rotta, hvorki karlkyns né kvenkyns, við skammta til inntöku sem voru allt að 200 mg/kg/sólarhring. Sá skammtur er 6-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn miðað við mg/m² (útreikningar miðast við 320 mg sólarhringsskammt til inntöku og 60 kg sjúkling).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs. Við akstur og notkun véla skal haft í huga að sundl eða þreyta geta komið fram.

4.8 Aukaverkanir

Í klínískum samanburðarrannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með háþrýsting var heildartíðni aukaverkana sambærileg við lyfleysu og í samræmi við lyfjafræði valsartans. Tíðni aukaverkana virtist ekki tengjast skammti eða meðferðarlengd og tengdist ekki heldur kyni, aldri eða kynstofni.

Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum og aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu lyfsins, eru tilgreindar hér á eftir, flokkaðar eftir líffærum.

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni þar sem algengustu koma fyrst eftir eftirfarandi venju: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/100$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir flokkaðar eftir minnkandi alvarleika.

Ekki hefur verið hægt að ákvarða tíðni aukaverkana sem hafa komið fram eftir markaðssetningu og í rannsóknum og því er hún sögð „ekki þekkt“.

- **Háþrýstingur**

Blóð og eitlar	
Tíðni ekki þekkt	Minnkun blóðrauða, minnkuð blóðkornaskil, daukfyrningafæð, blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	
Tíðni ekki þekkt	Ofnæmi þ.m.t. sermissótt.
Efnaskipti og næring	
Tíðni ekki þekkt	Aukið kalíum í sermi, blóðnatríumlækkun
Eyru og völundarhús	
Sjaldgæfar	Svimi
Æðar	
Tíðni ekki þekkt	Æðabólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Sjaldgæfar	Hósti
Meltingarfæri	
Sjaldgæfar	Kviðverkir
Koma örsjaldan fyrir	Ofsabjúgur í görnum
Lifur og gall	
Tíðni ekki þekkt	Hækkun á lifrargildum þar með talin aukning á gallrauða í sermi
Húð og undirhúð	
Tíðni ekki þekkt	Ofsabjúgur, útbrot, kláði, blöðruhúðbólga
Stoðkerfi og stoðvefur	
Tíðni ekki þekkt	Vöðvaþrautir
Nýru og þvaggfæri	
Tíðni ekki þekkt	Nýrnabilun og skert nýrnastarfsemi, hækkun á kreatíníni í sermi
Almennar aukaverkanir	
Sjaldgæfar	Þreyta

Börn

Háþrýstingur

Lagt hefur verið mat á blóðþrýstingsslækkandi áhrif valsartans í tveimur slembuðum, tvíblindum, klínískum rannsóknnum (hvorri fyrir sig fylgt eftir með framlengingu eða rannsókn) og einn opin rannsókn. Í þessum rannsóknum voru 711 börn frá 6 ára aldri en yngri en 18 ára með og án langvarandi nýrnasjúkdóms (CKD), þar af fengu 560 sjúklingar valsartan. Að undanskildum einstökum tilvikum af einkennum frá meltingarfærum (svo sem kviðverkjum, ógleði og uppköstum) og sundli, var enginn marktækur munur á öryggi hvað varðar gerð, tíðni og alvarleika aukaverkana, fyrir sjúklinga á aldrinum 6 ára en yngri en 18 ára og því sem áður hefur verið greint frá fyrir fullorðna sjúklinga.

Samantektargreining var gerð hjá 560 börnum með háþrýsting (6-17 ára), sem fengu annað hvort valsartan einlyfjameðferð [n = 483] eða samsetta blóðþrýstingsslækkandi meðferð, þ.m.t valsartan [n = 77]. Af þeim 560 sjúklingum höfðu 85 (15,2%) langvarandi nýrnasjúkdóm (grunnildi GFR <90 ml/mín./1,73 m²). Alls hættu 45 (8,0%) sjúklingar í rannsókn vegna aukaverkana. Alls fengu 111 (19,8%) sjúklingar aukaverkun, höfuðverk (5,4%), sundl (2,3%) og blóðkalíumhækkun (2,3%) sem er algengust. Hjá sjúklingum með langvarandi nýrnasjúkdóm voru algengustu aukaverkanirnar blóðkalíumhækkun (12,9%), höfuðverkur (7,1%), hækkun kreatíníns í blóði (5,9%) og lágþrýstingur (4,7%). Hjá sjúklingum án langvarandi nýrnasjúkdóms voru algengustu aukaverkanirnar höfuðverkur (5,1%) og sundl (2,7%). Aukaverkanir komu oftast fram hjá sjúklingum sem fengu valsartan í samsettri meðferð með öðrum blóðþrýstingsslækkandi lyfjum en valsartani einu sér.

Mat á taugafræðilegri vitsmunaskerðingu og þroska hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 16 ára, sýndi engin klínískt mikilvæg óhagstæð heildaráhrif, af meðferð með valsartan í allt að eitt ár.

Blóðþrýstingsslækkandi áhrif valsartan hjá börnum 1 árs til innan við 6 ára voru metin í þremur slembuðum, tvíblindum klínískum rannsóknum (öllum fylgt eftir með framlengingartímabili). Í fyrstu rannsókninni hjá 90 börnum á aldrinum 1 árs til innan við 6 ára, urðu tvö dauðsföll og einstök tilvik af marktækri hækkun á lifrartransamínösum áttu sér stað. Þessi tilvik áttu sér stað hjá hópi sem var með umtalsverða samfarandi sjúkdóma. Orsakasambandi við valsartan hefur ekki verið staðfest. Í tveimur eftirfylgjandi rannsóknum þar sem 202 börnum á aldrinum 1 árs til innan við 6 ára var slembiraðað, komu ekki fram neinar marktækar hækkunir á lifrartransamínösum og engin dauðsföll áttu sér stað í tengslum við meðferð með valsartani.

Gerð var samantektargreining úr báðum eftirfygnirannsóknunum hjá 202 börnum með háþrýsting (á aldrinum 1 árs til innan við 6 ára), og fengu allir sjúklingar meðferð með valsartan einu og sér á tvíblindu tímabilunum (að frátöldu tímabilinu eftir að lyfleysu var hætt). Af þessum sjúklingum héldu 186 sjúklingar áfram í annaðhvort framlengingartímabil eða opna rannsókn. Af þessum 202 sjúklingum voru 33 (16,3%) með langvarandi nýrnasjúkdóm (eGFR í upphafi <90 ml/mín). Á tvíblinda tímabilinu hættu tveir sjúklingar (1%) vegna aukaverkana og í opnu rannsókninni eða á framlengingartímanum hættu fjórir sjúklingar (2,1%) vegna aukaverkana. Á tvíblinda tímabilinu fengu 13 (7,0%) sjúklinga að minnsta kosti eina aukaverkun. Algengustu aukaverkanirnar voru uppköst n=3 (1,6%) og niðurgangur n=2 (1,1%). Hjá hópnum með langvarandi nýrnasjúkdóm kom fram ein aukaverkun (niðurgangur). Í opna tímabilinu, fengu 5,4% sjúklinga (10/186) að minnsta kosti eina aukaverkun. Algengasta aukaverkunin var minnkuð matarlyst, sem greint var frá hjá tveimur sjúklingum (1,1%). Á bæði tvíblinda tímabilinu og opna tímabilinu var greint frá blóðkalíumhækkun hjá einum sjúklingi á hvoru tímabili. Engin tilvik um lágþrýsting eða sundl komu fram á tvíblinda eða opna tímabilinu.

Hjá börnum og unglingum á aldrinum 1 árs til innan við 18 ára var blóðkalíumhækkun algengari hjá þeim sem voru með undirliggjandi langvinnan nýrnasjúkdóm (CKD). Hættan á blóðkalíumhækkun getur verið meiri hjá börnum á aldrinum 1 árs til 5 ára borið saman við börn á aldrinum 6 ára til innan við 18 ára.

Í klínískum rannsóknum var mismunur á öryggi (safety profile) milli fullorðinna sjúklinga eftir hjartadrep og/eða hjartabilun og heildaröryggi (overall safety profile) sem kom fram hjá sjúklingum með háþrýsting. Þetta gæti tengst undirliggjandi sjúkdómi sjúklingsins. Aukaverkanir sem komu fram hjá fullorðnum sjúklingum eftir hjartadrep og/eða hjartabilun eru skráðar hér að neðan:

- **Hjartadrep (post-myocardial infarction) og/eða hjartabilun (einungis rannsakað hjá fullorðnum sjúklingum)**

Blóð og eitlar	
Tíðni ekki þekkt	Blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	
Tíðni ekki þekkt	Ofnæmi þ.m.t. sermissótt.
Efnaskipti og næring	
Sjaldgæfar	Blóðkalíumhækkun
Tíðni ekki þekkt	Aukið kalíum í sermi, blóðnatríumlækkun
Taugakerfi	
Algengar	Sundl, stöðubundið sundl
Sjaldgæfar	Yfirlið, höfuðverkur
Eyru og völundarhús	
Sjaldgæfar	Svimi
Hjarta	
Sjaldgæfar	Hjartabilun
Æðar	
Algengar	Lágþrýstingur, réttstöðuprýstingsfall
Tíðni ekki þekkt	Æðabólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Sjaldgæfar	Hósti
Meltingarfæri	
Sjaldgæfar	Ógleði, niðurgangur
Koma örsjaldan fyrir	Ofsabjúgur í görnum
Lifur og gall	
Tíðni ekki þekkt	Hækkun á lifrargildum
Húð og undirhúð	
Sjaldgæfar	Ofsabjúgur
Tíðni ekki þekkt	Útbrot, kláði, blöðruhúðbólga
Stoðkerfi og stoðvefur	
Tíðni ekki þekkt	Vöðvaþrautir
Nýru og þvaggfæri	
Algengar	Nýrnabilun og skert nýrnastarfsemi
Sjaldgæfar	Bráð nýrnabilun, hækkun á kreatíníni í sermi
Tíðni ekki þekkt	Hækkun á BUN (blood urea nitrogen)
Almennar aukaverkanir	
Sjaldgæfar	Þróttleysi, þreyta

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Ofskömmun valsartans getur leitt til mikils lágþrýstings, sem haft gæti í för með sér skerta meðvitund, blóðrásarbilun og/eða lost.

Meðferð

Meðferð fer eftir því hve langt er um liðið frá inntöku ásamt eðli og alvarleika einkenna, en mikilvægast er að koma jafnvægi á blóðrásina.

Ef lágþrýstingur kemur fram, skal leggja sjúkling á bakið (supine position) og hefja meðferð til að leiðrétta blóðrúmmál.

Ekki er líklegt að blóðskilun fjarlægi valsartan.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angiotensin II viðtakablokkar, óblandaðir, ATC flokkur: C09CA03.

Valsartan er sértækur angiotensin II (Ang II) viðtakablokki sem er virkur eftir inntöku.

Það hefur sértæka verkun á AT₁ undirgerð viðtaka en þekkt áhrif angiotensin II verða fyrir tilstilli hans. Vera má að aukin plasmabéttni angiotensin II, eftir blokkun á AT₁ viðtakanum með valsartani, geti örvað óblokkaðan AT₂ viðtaka, sem virðist vega upp á móti áhrifum AT₁ viðtakans.

Valsartan hefur engin “að hluta til örvandi” (partial agonist) áhrif á AT₁ viðtaka og hefur miklu meiri (um 20.000 sinnum) sækni í AT₁ viðtaka en í AT₂ viðtaka. Valsartan hvorki binst við né blokkar aðra hormónaviðtaka eða jónagöng sem þekkt er að séu mikilvæg við stjórnun á hjarta og æðum.

Valsartan blokkar ekki ACE (einnig þekkt sem kininasi II) sem breytir Ang I í Ang II og brýtur niður bradykinin. Ólíklegt er að angiotensin II viðtakablokkar tengist hósta þar sem engin áhrif eru á ACE og engin virknisaukning á bradykinin eða substance P. Í klínískum rannsóknum þar sem valsartan var borið saman við ACE hemil, var tíðni þurrs hósta marktækt lægri ($p < 0,05$) hjá sjúklingum sem fengu valsartan en hjá sjúklingum sem fengu ACE hemil (2,6% samanborið við 7,9%, tilgreint í sömu röð). Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum sem höfðu sögu um þurran hósta í meðferð með ACE hemli, fengu 19,5% af þeim sem fengu valsartan og 19,0% af þeim sem fengu þvagræsilyf af flokki tíazíða hósta, samanborið við 68,5% þeirra sem fengu meðferð með ACE hemli ($p < 0,05$).

Háþrýstingur

Notkun valsartan handa sjúklingum með háþrýsting veldur lækun á blóðþrýstingi án þess að hafa áhrif á hjartsláttartíðni.

Eftir notkun staks skammts kemur blóðþrýstingslækkandi verkun fram hjá flestum sjúklingum innan 2 klst. og hámarkslækkun blóðþrýstings næst innan 4-6 klst. Blóðþrýstingslækkandi áhrif vara í meira en 24 klst. eftir inntöku. Við endurtekna skammta eru full áhrif að mestu komin fram innan 2 vikna og hámarkslækkun blóðþrýstings innan 4 vikna og helst í langtímameðferð. Við samhliða notkun hýdróklórtíazíðs fæst marktæk viðbótarlækkun blóðþrýstings.

Skyndileg stöðvun meðferðar með valsartani hefur ekki verið tengd skyndilegri hækkun blóðþrýstings (rebound hypertension) eða öðrum klínískum aukaverkunum.

Hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af tegund 2 og míkroalbúmínigiu (microalbuminuria) dró valsartan úr útskilnaði albúmíns með þvagi. Í MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) rannsókninni var lagt mat á minnkun albúmín úthreinsunar með þvagi (UAE=Urinary Albumin Excretion) við notkun valsartans (80-160 mg/einu sinni á dag) samanborið við amlóðipín (5-10 mg/einu sinni á dag) hjá 332 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (meðalaldur: 58 ár; 265 menn) með míkroalbúmínigiu (valsartan: 58 µg/mín; amlóðipín: 55,4 µg/mín), eðlilegan eða háan blóðþrýsting og eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínín í blóði $< 120 \mu\text{mól/l}$). Eftir 24 vikur var UAE

lækkað ($p < 0,001$) um 42% ($-24,2 \mu\text{g}/\text{mín}$; 95% CI: $-40,4$ til $-19,1$) með valsartan og um 3% ($-1,7 \mu\text{g}/\text{mín}$; 95% CI: $-5,6$ til $14,9$) með amlóðipíni þrátt fyrir svipaða lækun blóðþrýstings hjá báðum hópunum.

Í DROP (The valsartan Reduction Of Proteinuria) rannsókninni var virkni valsartans við lækun UAE rannsökuð enn frekar hjá 391 sjúklingi með háþrýsting (blóðþrýstingur $150/88 \text{ mmHg}$), sykursýki af tegund 2, albúmíniglu (meðal= $102 \mu\text{g}/\text{mín}$; $20-700 \mu\text{g}/\text{mín}$) og eðlilega nýrnastarfsemi (meðalgildi kreatíníns í sermi = $80 \mu\text{mól}/\text{l}$). Sjúklingum var slembiraðað á einn af 3 skömmtum af valsartan ($160, 320$ og $640 \text{ mg}/\text{einu sinni á dag}$) og þeir meðhöndlaðir í 30 vikur. Tilgangur rannsóknarinnar var að finna út besta skammt af valsartan til að lækka UAE hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af tegund 2. Eftir 30 vikur var hlutfallsleg breyting á UAE marktækt lækkuð um 36% frá upphafsgildi fyrir valsartan 160 mg (95% CI: 22 í 47%) og um 44% fyrir valsartan 320 mg (95% CI: 31 í 54%). Niðurstaðan var að $160-320 \text{ mg}$ af valsartan leiddi til klínískt mikilvægrar lækunar UAE hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af tegund 2.

Nýlegt hjartadrep (myocardial infarction)

„VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion“ rannsóknin (VALIANT) var slembuð, fjölþjóðleg, tví-blind samanburðarrannsókn sem í tóku þátt 14.703 sjúklingar með brátt hjartadrep og einkenni eða myndgreiningarstaðfestingu um hjartabilun og/eða vísbendingar um slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils (lýsir sér sem útfallsbrot $\leq 40\%$ samkvæmt sleglamynd með geislavirku efni [radionuclide ventriculography] eða $\leq 35\%$ samkvæmt ómrannsókn á hjarta [echocardiography] eða sleglamyndatöku með skuggaefni [ventricular contrast angiography]). Innan 12 klst. til 10 daga frá því fram komu einkenni hjartadreps var sjúklingum með slembivali skipt í hópa sem fengu valsartan, captopril eða bæði lyfin. Meðferðarlengd var að meðaltali tvö ár. Aðal endapunktur var dauðsfall af hvaða orsök sem er.

Valsartan var jafnvirkt og captopril hvað varðar fækkun dauðsfalla af hvaða orsök sem er eftir hjartadrep. Hlutfall dauðsfalla af hvaða orsök sem er var svipað fyrir hópana sem fengu valsartan ($19,9\%$), captopril ($19,5\%$) og valsartan + captopril ($19,3\%$). Samhliða notkun captoprils og valsartans hafði ekki í för með sér ávinning umfram notkun captoprils eins sér. Enginn munur var á valsartani og captoprili hvað varðar dauðsföll af hvaða orsök sem er, á grundvelli kyns, aldurs, kynþáttar, meðferða sem sjúklingur var í þegar hjartadrep kom fram eða undirliggjandi sjúkdóms. Valsartan seinkaði einnig og dró úr dauðsföllum vegna hjarta- og æðasjúkdóma, sjúkrahúsvistun vegna hjartabilunar, endurteknu hjartadrepi, endurlífgun vegna hjartastopps og slagi sem ekki var banvænt (samsettur annar endapunktur).

Öryggi (safety profile) valsartans var í samræmi við klíniska rás sjúklinga í þeim hópi sem hafði fengið hjartadrep (post-myocardial infarction setting). Varðandi starfsemi nýrna þá sást tvöföldun á kreatíníni í sermi hjá $4,2\%$ af þeim sjúklingum sem fengu valsartan, $4,8\%$ af þeim sjúklingum sem fengu bæði valsartan og captopril og $3,4\%$ af þeim sjúklingum sem fengu captopril. Meðferð var hætt vegna ýmissa vandamála tengdum nýrnastarfsemi hjá $1,1\%$ af þeim sjúklingum sem fengu valsartan, $1,3\%$ af þeim sjúklingum sem fengu valsartan og captopril og $0,8\%$ af þeim sjúklingum sem fengu captopril. Mat á sjúklingum með hjartabilun ætti að fela í sér mat á nýrnastarfsemi. Enginn munur var á dánartíðni (mortality) af hvaða orsök sem er og ekki á dánartíðni eða sjúkrahlutfalli (morbidity) vegna hjarta- og æðasjúkdóma, þegar beta-blokkar voru gefnir samhliða valsartani + captoprili, valsartani einu sér eða captoprili einu sér. Óháð rannsóknarfjameðferð voru dauðsföll færri hjá þeim hópi sjúklinga sem fékk beta-blokka, sem bendir til þess að þekktur ávinningur af beta-blokkum hjá þessu þýði, hafi haldist í rannsókninni.

Hjartabilun

Val-HeFT var slembuð, fjölþjóðleg, klínísk samanburðarrannsókn, þar sem valsartan var borið saman við lyfleysu með tilliti til sjúkdómsmyndar og dánartíðni hjá 5010 sjúklingum með hjartabilun af NYHA flokki II (62%), III (36%) og IV (2%), sem fengu hefðbundna meðferð og voru með útfallsbrot vinstri slegils (left ventricular ejection fraction [LVEF]) $< 40\%$ og innra þvermál vinstri slegils við þan (left ventricular internal diastolic diameter) $> 2,9 \text{ cm}/\text{m}^2$. Meðferð í byrjun rannsóknar var ACE-hemlar (93%), þvagræsilyf (86%), digoxin (67%) og beta-blokkar (36%). Eftirfylgni stóð að

meðaltali yfir í næstum því tvö ár. Sólarhringsskammtur valsartans í Val-HeFT var að meðaltali 254 mg.

Í rannsókninni voru 2 fyrstu endapunktur: Dánartíðni af hvaða orsök sem er (tími fram að andláti) og sjúkrahlutfall hjartabilunar (tími fram að fyrsta sjúkdómstillfelli), skilgreint sem andlát og hinn var samsettur úr dánartíðni og sjúkdómstillfellum hjartabilunar (tíma fram að fyrsta atviki sjúkdómsmyndarinnar), skilgreint sem andlát, endurlífgun eftir skyndidauða, vistun á sjúkrahúsi vegna hjartabilunar eða gjöf ínótróp- eða æðavíkkandi lyfja í bláæð í fjórar klst. eða lengur, án vistunar á sjúkrahúsi.

Dánartíðni af hvaða orsök sem var, var svipuð ($p=NS$) hjá valsartan (19,7%) og lyfleysu (19,4%) hópnum. Helsti ávinningurinn var 27,5% (95% CI: 17 til 37%) minnkun áhættu hvað varðar tíma að fyrstu vistun á sjúkrahúsi vegna hjartabilunar (13,9% samanborið við 18,5%). Niðurstöður sem virðast lyfleysu í vil (samsettur endapunktur dánartíðni og sjúkdómstillfella var 21,9% hjá hópnum sem fékk lyfleysu samanborið við 25,4% hjá hópnum sem fékk valsartan) komu fram hjá sjúklingum sem fengu þriggja lyfja meðferð með ACE-hemli, beta-blokka og valsartani.

Ávinningurinn hvað varðar sjúkrahlutfall var mestur hjá sjúklingum sem ekki notuðu ACE hemil ($n=366$).

Í þessum undirhópi dró úr dánartíðni af hvaða orsök sem er um 33% fyrir valsartan miðað við lyfleysu (95% CI: -6% til 58%) (17,3% fyrir valsartan en 27,1% fyrir lyfleysu) og það dró marktækt eða um 44% úr samsettri dánartíðni og sjúkdómstillfellum (24,9% fyrir valsartan samanborið við 42,5% fyrir lyfleysu). Hjá sjúklingum sem fengu ACE hemil án beta-blokka var dánartíðni af hvaða orsök sem er svipuð ($p=NS$) hjá valsartan (21,8%) og í lyfleysu (22,5%) hópnum. Samsett áhætta dánartíðni og sjúkdómstillfella lækkaði marktækt um 18,3% (95% CI: 8% til 28%) fyrir valsartan borið saman við lyfleysu (31,0% á móti 36,3%).

Þegar litið er til alls þýðisins í Val-HeFT rannsókninni, kom fram marktækur ávinningur hjá sjúklingum sem fengu valsartan hvað varðar NYHA flokk og einkenni hjartabilunar þ.m.t. mæði, þreyta, bjúgur og hrygluhljóð, samanborið við lyfleysu. Lífsgæði voru meiri hjá sjúklingum sem fengu valsartan, metið sem breytingar á „Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life“ skori, miðað við upphafsgildi, við endapunkt, samanborið við lyfleysu. Útfallsbrot jókst marktækt hjá sjúklingum sem fengu valsartan og LVIDD minnkaði marktækt miðað við upphafsgildi, við endapunkt, samanborið við lyfleysu.

Annað: Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE-hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaeðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklífæri.

VA NEPHRON-D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hættu á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð.

Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE-hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall var algengara hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um

aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Börn

Háþrýstingur

Lagt hefur verið mat á blóðþrýstingslækkandi áhrif valsartans í fjórum slembuðum, tvíblindum, klínískum rannsóknum hjá 561 sjúklingi á aldrinum 6 ára til innan við 18 ára og 165 sjúklingum á aldrinum 1 árs til 6 ára. Sjúkdómar í nýrum og þvagfærum og offita voru algengustu undirliggjandi sjúkdómarnir sem áttu hugsanlega þátt í háþrýstingi hjá börnunum sem tóku þátt í rannsóknunum.

Klínísk reynsla hjá börnum 6 ára og eldri

Í klínískri rannsókn sem tók til 261 sjúklings með háþrýsting, á aldrinum 6 til 16 ára, fengu sjúklingar sem voru <35 kg 10, 40 eða 80 mg af valsartan töflum á sólarhring (litla, miðlungsstóra eða stóra skammta) og sjúklingar sem voru ≥35 kg fengu 20, 80 eða 160 mg af valsartan töflum á sólarhring (litla, miðlungsstóra eða stóra skammta). Við lok 2. viku lækkaði valsartan bæði þan- og slagbilsþrýsting á skammtaháðan hátt.

Á heildina litið lækkuðu skammtarnir þrír (lítill, miðlungsstór og stór) slagbilsþrýsting marktækt um 8, 10, 12 mmHg miðað við upphafsgildi, tilgreint í sömu röð. Sjúklingunum var slembiraðað aftur þannig að þeir fengu annaðhvort áfram sama skammt af valsartani eða var skipt yfir á lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu áfram miðlungsstóra og stóra skammta af valsartani, var lægsti slagbilsþrýstingur -4 og -7 mmHg lægri en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu litla skammta af valsartani var lægsti slagbilsþrýstingur svipaður og hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Á heildina litið voru skammtaháð blóðþrýstingslækkandi áhrif valsartans sambærileg í öllum lýðfræðilegu undirhópunum.

Í annarri klínískri rannsókn sem tók til 300 sjúklinga með háþrýsting, á aldrinum 6 ára til innan við 18 ára, var sjúklingum sem uppfylltu skilyrði slembiraðað í hópa sem fengu valsartan eða enalapril töflur í 12 vikur. Börn sem vógu ≥18 kg til <35 kg fengu valsartan 80 mg eða enalapril 10 mg, þau sem vógu ≥35 kg til <80 kg fengu valsartan 160 mg eða enalapril 20 mg og þau sem voru ≥80 kg fengu valsartan 320 mg eða enalapril 40 mg. Lækkun á slagbilsþrýstingi var sambærileg hjá sjúklingum sem fengu valsartan (15 mmHg) og enalapril (14 mmHg) (p-gildi <0,0001 m.t.t. þess að ekki væri um síðra lyf að ræða (non-inferiority)). Samsvarandi niðurstöður komu fram hvað varðar þanþrýsting þar sem valsartan olli 9,1 mmHg lækkun og enalapril olli 8,5 mmHg lækkun.

Í þriðja opnu klínísku rannsókninni, með 150 börnum með háþrýsting á aldrinum 6 til 17 ára, fengu ákjósanlegir sjúklingar (slagbilsþrýstingur ≥ 95. hundraðsmark fyrir aldur, kyn og hæð) valsartan í 18 mánuði til að meta öryggi og þol. Af þeim 150 sjúklingum sem tóku þátt í þessari rannsókn fengu 41 sjúklingur samtímis blóðþrýstingslækkandi lyf. Upphafs- og viðhaldsskammtar sjúklinga voru miðaðir við þyngdarflokka þeirra. Sjúklingar sem voru > 18 til <35 kg, ≥35 til <80 kg og ≥ 80 til <160 kg fengu 40 mg, 80 mg og 160 mg og skammtar voru títraðir í 80 mg, 160 mg og 320 mg, í sömu röð, eftir eina viku. Helmingur sjúklinga sem tók þátt (50,0%, n=75) höfðu langvarandi nýrnasjúkdóm þar sem 29,3% (44) sjúklinga var með 2. stigs langvarandi nýrnasjúkdóm (GFR 60 - 89 ml/mín./1,73 m²) eða 3. stigs (GFR 30-59 ml/mín./1,73 m²). Slagbilsþrýstingur lækkaði að meðaltali um 14,9 mmHg hjá öllum sjúklingum (upphafsgildi 133,5 mmHg), 18,4 mmHg hjá sjúklingum með langvarandi nýrnasjúkdóm (upphafsgildi 131,9 mmHg) og 11,5 mmHg hjá sjúklingum án langvarandi nýrnasjúkdóms (upphafsgildi 135,1 mmHg). Hlutfall sjúklinga sem náðu almennt góðri stjórn á blóðþrýstingi (bæði slagbilsþrýstingi og þanbilsþrýstingi <95. hundraðsmark) var örlítið hærri í hópi sjúklinga með langvarandi nýrnasjúkdóm (79,5%) samanborið við hópinn sem ekki var með slíkan sjúkdóm (72,2%).

Klínísk reynsla hjá börnum yngri en 6 ára

Þrjár klínískar rannsóknir voru gerðar hjá 291 sjúklingi á aldrinum 1 árs til 5 ára. Engin börn yngri en 1 árs tóku þátt í rannsóknunum.

Í fyrstu rannsókninni með 90 sjúklingum var ekki hægt að sýna fram á skammtaháða svörun, en í annarri rannsókninni með 75 sjúklingum varð meiri blóðþrýstingslækkun af stærri skömmtum af valsartani.

Þriðja rannsóknin var 6 vikna, slembuð, tvíblind rannsókn til að meta svörun við mismunandi skömmtum valsartans hjá 126 börnum á aldrinum 1 árs til 5 ára með háþrýsting, með eða án langvarandi nýrnasjúkdóms. Börnunum var slembiraðað til að fá annars vegar 0,25 mg/kg eða 4 mg/kg líkamsþyngdar af valsartan. Við endapunkt var lækkun á meðalslagbilsþrýstingi/meðalþanþrýstingi 8,5/6,8 mmHg með 4,0 mg/kg af valsartani borið saman við 4,1/0,3 mmHg með 0,25 mg/kg af valsartani ($p=0,0157/p<0,0001$). Eins sýndi undirhópurinn með langvarandi nýrnasjúkdóm lækkun á meðalslagbilsþrýstingi/meðalþanþrýstingi með 4,0 mg/kg af valsartani borið saman við 0,25 mg/kg af valsartani (9,2/6,5 mmHg á móti 1,2/ +1,3 mmHg).

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á valsartani hjá öllum undirhópum barna með hjartabilun og hjartabilun eftir nýlegt hjartadrep. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög:

Við inntöku á valsartani einu sér næst hámarks þéttni í plasma á 2-4 klst. Meðal nýting er 23%. Fæða dregur úr útsetningu (metið með AUC) af valsartani um u.þ.b. 40% og hámarks þéttni í plasma (C_{max}) um u.þ.b. 50%. Eftir u.þ.b. 8 klst. frá inntöku er þéttni valsartans í plasma hinsvegar svipuð hjá fæðuhóp og fastandi hópi. Þessari minnkun í AUC fylgir hinsvegar ekki klínískt marktæk minnkun á meðferðaráhrifum, þannig að valsartan má þess vegna gefa með eða án matar.

Dreifing:

Jafnvægis dreifingarrúmmál valsartans eftir inngjöf í bláæð er u.þ.b. 17 lítrar, sem gefur til kynna að valsartan dreifist ekki mikið út í vefi. Valsartan er að verulegu leyti bundið próteinum í sermi (94-97%), aðallega albúmíni.

Umbrot:

Valsartan er ekki mikið umbrotið þar sem aðeins u.þ.b. 20% af skammti koma fram sem umbrotsefni. Hýdroxý umbrotsefni hefur verið greint í plasma í lítilli þéttni (minna en 10% af valsartan AUC). Þetta umbrotsefni er lyfjafræðilega óvirkt.

Brotthvarf:

Lyfjahvörf valsartans gerast í fjölveldisfalli (multiexponential decay kinetics) ($t_{1/2\alpha} < 1$ klst. og $t_{1/2\beta}$ um 9 klst.). Valsartan er aðallega skilið út með galli í hægðum (um 83% af skammti) og um nýru með þvagi (um 13% af skammti) og þá að mestu sem lyfið óbreytt.

Við inngjöf í æð er úthreinsun valsartans úr plasma u.þ.b. 2 l/klst. og úthreinsun um nýru 0,62 l/klst. (um 30% af heildar úthreinsun). Helmingunartími valsartans er 6 klst.

Hjá sjúklingum með hjartabilun:

Meðal tími þar til hámarks þéttni er náð og brotthvarfshelmingunartími valsartans hjá sjúklingum með hjartabilun er svipaður og hjá heilsuhraustum sjálfboðaliðum. AUC og C_{max} gildi eru því sem næst í hlutfalli við skammtastækkun yfir klíníska skömmtunarsviðið (40 til 160 mg tvisvar á dag). Meðal uppsöfnunarstuðull er um 1,7. Úthreinsun valsartans eftir inntöku er u.þ.b. 4,5 l/klst.

Aldur hefur ekki áhrif á úthreinsun hjá sjúklingum með hjartabilun.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Eitthvað hærri almenn útsetning (systemic exposure) fyrir valsartani hefur komið fram hjá sumum öldruðum en hjá ungum einstaklingum en hins vegar hefur ekki verið sýnt fram á að þetta hafi klínískt gildi.

Skert nýrnastarfsemi

Eins og búast má við fyrir lyf, þegar úthreinsun um nýru er aðeins um 30% af heildarúthreinsun úr plasma, sást engin fylgni milli nýrnastarfsemi og almennrar útsetningar (systemic exposure) fyrir valsartani. Því þarf ekki að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun > 10 ml/mín.). Þar sem ekki er komin reynsla á örugga notkun valsartans hjá sjúklingum með kreatínín útskilnað < 10 ml/mín. eða sjúklingum sem gangast undir skilun, þarf að nota lyfið með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2. og 4.4). Valsartan er mikið bundið plasmapróteinum og ólíklegt að það hreinsist út við skilun.

Skert lifrarstarfsemi

Um 70% af frásoguðum skammti er skilið út með galli, að miklu leyti á óbreyttu formi. Valsartan verður ekki fyrir neinum umtalsverðum umbrotum. Tvöföldun á útsetningu (AUC) kom fram hjá sjúklingum með væga til meðal mikla skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilsuhrausta einstaklinga. Hinsvegar kom ekki fram nein fylgni milli þéttni valsartans í plasma og alvarleika lifrabilunar. Valpress hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega lifrabilun (sjá liði 4.2, 4.3 og 4.4).

Börn

Í rannsókn hjá 26 sjúklingum með háþrýsting (á aldrinum 1 árs til 16 ára) sem fengu stakan skammt af valsartan mixtúru (að meðaltali 0,9 til 2 mg/kg, þar sem hámarksskammtur var 80 mg) var úthreinsun (líttrar/klst./kg) valsartans bæði sambærileg á aldursbilinu 1 árs til 16 ára og svipuð og hjá fullorðnum sem fengu sama lyfjaform (sjá undirkaflann Frásög í kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Notkun hjá börnum með úthreinsun kreatíníns <30 ml/mín. og börnum í skilun hefur ekki verið rannsökuð. Því er notkun valsartans ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá börnum með úthreinsun kreatíníns >30 ml/mín. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi og magni kalíums í sermi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkun eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Hjá rottum olli eitrunarskömmtum (600 mg/kg/dag) til móður á síðustu dögum meðgöngu og á mjólkurskeiði hærri dánartíðni, minni þyngdaraukningu og seinkuðum þroska (eyrnalos og opnun á hlust) hjá afkvæmum (sjá kafla 4.6). Þessi skömmtum fyrir rottur (600 mg/kg/dag) er u.þ.b. 18-föld hámarksskömmtum fyrir menn m.v. mg/m² (útreikningar gera ráð fyrir inntöku á 320 mg/dag og 60 kg sjúklingi).

Í forklínískum rannsóknum þar sem rottum voru gefnir stórir skammtar af valsartan (200 til 600 mg/kg líkamsþunga) kom fram lækun á gildum fyrir rauð blóðkorn (rauðum blóðkornum, hemoglóbíni, blóðkornaskilum) og vísbendingar um breytingar á blóðflæði um nýru (minniháttar aukning á þvagefni í plasma og vefjaauki í nýrnapiplum og lútsækni hjá karldýrum). Þessi skömmtum hjá rottum (200 til 600 mg/kg/dag) er u.þ.b. 6 og 18 sinnum ráðlögð hámarks skömmtum fyrir menn m.v. mg/m² (útreikningar gera ráð fyrir inntöku á 320 mg/dag og 60 kg sjúklingi).

Hjá silkiöpum, sem fengu álíka skammta, voru breytingar svipaðar en alvarlegri, sérstaklega á nýrum þar sem breytingarnar þróuðust í nýrakvilla með hækkun á þvagefni og kreatíníni.

Ofstækkun á nærhnoðrafrumum í nýrum kom einnig fram hjá báðum tegundum. Breytingar voru allar taldar stafa af lyfjafræðilegri verkun valsartans sem veldur langvarandi lágþrýstingi, sérstaklega hjá silkiöpum. Hjá mönnum sem fá ráðlagða skammta af valsartani virðist ofstækkun á nærhnoðrafrumum í nýrum ekki hafa neina þýðingu.

Börn

Dagleg inntaka valsartans hjá nýfæddum/ungum rottum (frá 7. degi eftir fæðingu til 70. dags) í skömmtum allt niður í 1 mg/kg/sólarhring (um það bil 10-35% af ráðlögðum hámarksskammti fyrir börn, sem er 4 mg/kg/sólarhring miðað við almenna útsetningu) olli viðvarandi, óafturkræfum nýrnaskemmdum. Þessi áhrif, sem nefnd eru hér að framan, sýna viðbúin, ýkt lyfjafræðileg áhrif ACE-

hemla og angiotensin II viðtakablokka af gerð I. Slík áhrif koma fram ef rottur fá meðferð á fyrstu 13 sólarhringum lífs síns.

Þetta tímabil samsvarar 36 vikna meðgöngu hjá mönnum, sem getur í sumum tilvikum teygst upp í 44 vikur eftir getnað hjá mönnum. Rotturnar í rannsókninni á notkun valsartans hjá ungum rottum fengu lyfið allt að 70. degi og ekki er hægt að útiloka áhrif á þroskun nýrna (4-6 vikum eftir fæðingu). Starfræn þroskun nýrna er virkt ferli fyrsta árið í lífi manna. Þess vegna er ekki hægt að útiloka klínískt mikilvægi hjá börnum <1 árs, en forklínískar upplýsingar benda ekki til þess að hafa þurfi áhyggjur af öryggi fyrir börn eldri en 1 árs.

6. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósi

Örkristölluð sellulósa

Natríum krosskarmellósi

Póvidon K29 – K32

Talkúm

Magnesíumsterat

Vatnsfrí kísilkvoða

Filmuhúð

Pólývínýl alkóhól

Macrogol 3350

Talkúm

Lesítín (inniheldur sojaolíu) (E322)

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnnoxíð (E172)

Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Þynnur : Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Töfluílát: Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PE/PVDC/ál þynnur.

Pakkningastærðir: 7, 14, 28, 56, 98 og 280 filmuhúðaðar töflur.

Töfluílát (PE) með skrúfuðum PP tappa.

Pakkningastærðir: 7, 14, 28, 56, 98 og 280 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyriræli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8 MARKAÐSLEYFISNÚMER

80 mg: IS/1/07/049/02

160 mg: IS/1/07/049/03

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. október 2007.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 13. febrúar 2014.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

8. janúar 2025.