

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Valsartan Krka 40 mg filmuhúðaðar töflur.
Valsartan Krka 80 mg filmuhúðaðar töflur.
Valsartan Krka 160 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af valsartani.
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg af valsartani.
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 160 mg af valsartani.

Hjálparefni með þekkta verkun:

	40 mg filmuhúðaðar töflur	80 mg filmuhúðaðar töflur	160 mg filmuhúðaðar töflur
Laktósi	14,25 mg/töflu	28,5 mg/töflu	57 mg/töflu

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Útlit 40 mg filmuhúðaðara taflna: gulbrúnar, kringlóttar, lítillaga tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með deiliskoru á annarri hliðinni.

Útlit 80 mg filmuhúðaðara taflna: bleikar, kringlóttar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með deiliskoru á annarri hliðinni.

Útlit 160 mg filmuhúðaðara taflna: gulbrúnar, sporöskjulaga, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með deiliskoru á annarri hliðinni.

Töflum af öllum styrkleikum má skipta í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Háþrýstingur (aðeins 40 mg)

Meðferð við háþrýstingi hjá börnum og unglingum, 6 til innan við 18 ára.

Háþrýstingur (aðeins 80 mg og 160 mg)

Meðferð við frumkomnum háþrýstingi (essential hypertension) hjá fullorðnum og háþrýstingi hjá börnum og unglingum, 6 til innan við 18 ára.

Nýlegt hjartadrep (myocardial infarction)

Til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum í klínísku jafnvægi með hjartabilun með einkennum eða einkennalausla slagbilsvanstarfsemi í vinstri slegli (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 viðbótar meðferð við ACE-hemla þegar ekki er hægt að nota saltsteravíðtakablokka (aldósterón-blokka) (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Háþrýstingur (aðeins 80 mg og 160 mg)

Ráðlagður upphafsskammtur af valsartani er 80 mg einu sinni á dag. Áhrif á háþrýsting eru að mestu komin fram innan 2 vikna og hámarksáhrif nást innan 4 vikna. Hjá sumum sjúklingum, þar sem ekki næst nægilega góð stjórn á blóðþrýstingi, má auka skammtinn í 160 mg og í að hámarki 320 mg. Valsartan má einnig gefa með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Þvagræsilyf til viðbótar, t.d. hydrochlorothiazid, lækkar blóðþrýstinginn enn frekar hjá þessum sjúklingum.

Nýlegt hjartadrep

Hjá sjúklingum í klínisku jafnvægi má hefja meðferð strax 12 klst. eftir hjartadrep. Í kjölfar upphafsskammts, sem er 20 mg tvisvar á dag, skal auka skammt valsartans smám saman í 40 mg, 80 mg eða 160 mg tvisvar á dag, á næstu vikum. Upphafsskammturinn er gefinn með 40 mg töflunum sem skipta má í tvennt.

Sá hámarksskammtur sem að er stefnt er 160 mg tvisvar á dag. Almenn er ráðlagt að sjúklingar hafi náð 80 mg skammti tvisvar á dag tveimur vikum eftir að meðferð var hafin, og að sá hámarksskammtur sem að er stefnt, 160 mg tvisvar á dag, hafi náðst eftir þrjá mánuði, byggt á þoli sjúklings. Komi fram lágþrýstingur með einkennum eða skert nýrnastarfsemi skal íhuga hvort minnka eigi skammtinn.

Nota má valsartan hjá sjúklingum sem fá aðra lyfjameðferð í kjölfar hjartadreps, t.d. segaleysandi lyf, acetylsalicylsýru, beta-blokka, statín eða þvagræsilyf. Notkun ásamt ACE-hemlum er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4 og 5.1).

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

Hjartabilun

Ráðlagður upphafsskammtur af valsartani er 40 mg tvisvar á dag. Auka skal skammtinn með a.m.k. 2 vikna millibili, í 80 mg og 160 mg tvisvar á dag 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 dag.

Gefa má valsartan ásamt annarri meðferð við hjartabilun. Þó er þriggja lyfja samsetning ACE-hemils, valsartans og beta-blokka eða kalíumsparandi þvagræsilyfs ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4 og 5.1). Mat á sjúklingum með hjartabilun skal ávallt að fela í sér mat á nýrnastarfsemi.

Viðbótarupplýsingar um sérstaka sjúklingahópa

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammt hjá öldruðum sjúklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá fullorðnum sjúklingum með kreatínín úthreinsun >10 ml/mín. (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki má nota valsartan hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrastarfsemi, gallskorpulífur (biliary cirrosis) eða hjá sjúklingum með gallteppu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2). Hjá sjúklingum með vægt til miðlungi mikið skerta lifrastarfsemi, án gallteppu, á skammtur valsartans ekki að fara yfir 80 mg.

Börn

Háþrýstingur hjá börnum

Börn og unglingar, 6 til innan við 18 ára

Upphafsskammtur er 40 mg einu sinni á dag fyrir börn sem eru léttari en 35 kg og 80 mg einu sinni á dag fyrir þau sem eru 35 kg eða þyngri. Aðlaga skal skammt út frá blóðþrýstingssvörum og hversu vel lyfið þolist. Upplýsingar um hámarksskammta sem rannsakaðir hafa verið í klínískum rannsóknum má finna í töflunni hér á eftir.

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

Þyngd	Hámarksskammtur 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 er að finna í köflum 4.8, 5.1 og 5.2. Ekki verið sýnt fram á öryggi og verkun valsartans hjá börnum undir 1 árs.

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

Notkun hjá börnum með kreatínín úthreinsun <30 ml/mín. og börnum í skilun hefur ekki verið rannsökuð, því er valsartan er ekki ráðlagt hjá þessum sjúklingum. Ekki þarf að aðlaga skammt hjá börnum með kreatínín úthreinsun >30 ml/mín. Hafa skal náð eftirlit með nýrnastarfsemi og sermisgildum kalíums (sjá kafla 4.4 og 5.2).

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

Eins og við á hjá fullorðnum, má ekki nota valsartan hjá börnum með verulega skerta lifrarstarfsemi, gallskorpulífur eða sjúklingum með gallteppu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2). Takmörkuð klínísk reynsla er af notkun valsartans hjá börnum með vægt eða miðlungi mikið skerta lifrarstarfsemi. Skammtur valsartans á ekki að fara yfir 80 mg hjá þessum sjúklingum.

Börn með hjartabilun og nýlegt hjartadrep

Valsartan er ekki ráðlagt til meðferðar við hjartabilun eða nýlegu hjartadrepi hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára, vegna skorts á upplýsingum um öryggi og verkun.

Lyfjagiöf

Taka má valsartan óháð máltíðum og taka skal töflurnar inn með vatni.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Verulega skert lifrarstarfsemi, gallskorpulífur (biliary cirrhosis) og gallteppa.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4. og 4.6).
- Ekki má nota Valsartan Krka 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

Samhliða notkun kalíumuppbótar, kalíumsparandi þvagræsilyfja, saltauppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem geta aukið þéttni kalíums (heparin o.s.frv.) er ekki ráðlögð. Fylgjast skal með kalíumgildi eftir því sem tilefni er til.

Skert nýrnastarfsemi

Enn sem komið er liggur ekki fyrir nein reynsla af notkun hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun <10 ml/mín. og sjúklingum í skilun, því skal gæta varúðar við notkun valsartans hjá þessum

sjúklingum. Ekki er þörf á skammtaæðlögum hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun >10 ml/mín. (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með vægt til miðlungi mikið skerta lifrarstarfsemi án gallteppu skal nota valsartan með varúð (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Sjúklingar með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál

Hjá sjúklingum með verulegan natríumskort og/eða verulega minnkað blóðrúmmál, t.d. þeim sem fá stóran skammt af þvagræsilyfjum, getur í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fram lágþrýstingur með einkennum eftir að meðferð með valsartani er hafin. Leiðréttu skal natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál áður en meðferð með valsartani er hafin, t.d. með því að minnka skammt þvagræsilyfs.

Nýrnslagæðarþrengsli

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi valsartans hjá sjúklingum með nýrnslagæðarþrengsli báðum megin og hjá sjúklingum með eitt nýra og nýrnslagæðarþrengsli. Gjöf valsartans í stuttan tíma hjá tólf sjúklingum með nýrnaæðaháþrýsting, sem afleiðingu af nýrnslagæðarþrengslum öðrum megin, hafði ekki í för með sér neina marktæka breytingu á blóðflæði nýrna, kreatíníni í sermi eða þvagefnis í blóði (BUN). Þar sem önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angíótensínkerfið geta aukið þvagefni í blóði og kreatínín í sermi hjá sjúklingum með nýrnslagæðarþrengsli öðrum megin er eftirlit með nýrnastarfsemi þó ráðlagt hjá sjúklingum sem frá meðferð með valsartani.

Nýrnaígræðsla

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

Frumkomið aldósterón heilkenni

Ekki á að nota valsartan hjá sjúklingum með frumkomið aldósterón heilkenni, þar sem renín-angíótensínkerfið er ekki virkt.

Ofsabjúgur í görnum

Tilkynnt hefur verið um ofsabjúg í görnum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með angíótensín II blokkum, þar með talið valsartani (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 valsartans og hefja viðeigandi eftirlit þar til einkennin eru að fullu horfin.

Ósæðar- og míturlokuþrengsli, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokuþrengsli eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu (hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM)).

Meðganga

Ekki skal hefja meðferð með angíótensín II blokkum 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 angíótensín II blokkum sé talin nauðsynleg. Verði kona þunguð skal stöðva meðferð með angíótensín II blokkum án tafar og hefja aðra meðferð í staðinn, ef við á (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Nýlegt hjartadrep

Ekki hefur verið sýnt fram á viðbótar klínískan ávinning þegar captopril og valsartan eru notuð saman, þess í stað jókst hættan á aukaverkunum samanborið við meðferð með lyfjunum hvoru fyrir sig (sjá kafla 4.2 og 5.1). Því er notkun valsartans ásamt ACE-hemli ekki ráðlögð.

Gæta skal varúðar þegar meðferð er hafin hjá sjúklingum sem fengið hafa hjartadrep. Mat á sjúklingum sem fengið hafa hjartadrep skal ávallt fela í sér mat á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Algenzt 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 ráðleggingum um skammta sé fylgt (sjá kafla 4.2).

Hjartabilun

Hættan á aukaverkunum, einkum lágþrýstingi, blóðkalíumhækkun og minnkaðri nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) getur aukist þegar Valsartan Krka er notað ásamt ACE-hemli. Ekki hefur verið sýnt fram á klínískan ávinning við þriggja lyfja samsetningu ACE-hemils, beta-blokka og Valsartan Krka hjá sjúklingum með hjartabilun (sjá kafla 5.1). Þessi samsetning virðist auka hættu á aukaverkunum og er því ekki ráðlögð. Þriggja lyfja samsetning ACE-hemils, saltsteraviðtakablokka (aldósterón-blokka) og valsartans er heldur ekki ráðlögð. Notkun þessara samsetninga skal fara fram undir eftirliti sérfræðings og hafa skal títt eftirlit með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Gæta skal varúðar þegar meðferð er hafin hjá sjúklingum með hjartabilun. Mat á sjúklingum með hjartabilun skal ávallt fela í sér mat á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Algenzt er að notkun Valsartan Krka 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 er háð virkni renín-angiótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingar með alvarlega hjartabilun með blóðfyllu) hefur meðferð með ACE-hemlum verið tengd þvagþurrð og/eða vaxandi blóðnituraukningu og í mjög sjaldgæfum tilvikum bráðri nýrnabilun og/eða dauða.

Þar sem valsartan er angiótensín II blokki er ekki hægt að útiloka að notkun Valsartan Krka geti tengst skertri nýrnastarfsemi.

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

Saga um ofnæmisbjúg

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisbjúg, þ.m.t. bólgu í barkakýli og raddfærum, sem veldur þrengingu í öndunarvegi og/eða bólgu í andliti, vörum, koki og/eða tungu hjá sjúklingum á meðferð með valsartani; sumir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofnæmisbjúg í tengslum við meðferð með öðrum lyfjum, þ.m.t. ACE-hemlum. Stöðva skal meðferð með Valsartan Krka tafarlaust hjá sjúklingum sem fá ofnæmisbjúg og ekki skal hefja meðferð með Valsartan Krka hjá þeim að nýju (sjá kafla 4.8).

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfið (RAAS)

Sönnunargögn eru um að samhliða notkun ACE-hemla, angiótensín II blokka eða aliskirens auki hættu á lágþrýstingi, blóðkalíumhækkun og minnkaðri nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfið fyrir tilstilli samsettrar meðferðar með ACE-hemlum, angiótensín II blokkum eða aliskireni er því ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

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

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

Börn

Skert nýrnastarfsemi

Notkun hjá börnum með kreatínín úthreinsun <30 ml/mín. og börnum í skilun hefur ekki verið rannsökuð, því er notkun valsartans ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum. Ekki er þörf á skammaaðlögun hjá börnum með kreatínín úthreinsun >30 ml/mín. (sjá kafla 4.2 og 5.2). Hafa skal náð eftirlit með nýrnastarfsemi og magni kalíums í sermi á 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 hjá fullorðnum, má ekki nota valsartan hjá börnum með verulega skerta lifrarstarfsemi, gallskorpulífur og hjá sjúklingum með gallteppu (sjá kafla 4.3 og 5.2). Takmörkuð klínísk reynsla er

af notkun valsartans hjá börnum með vægt eða miðlungi mikið skerta lifrarstarfsemi. Skammtur valsartans á ekki að fara yfir 80 mg hjá þessum sjúklingum.

Valsartan Krka inniheldur mjólkursykur (laktósa). Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Valsartan Krka inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríumi í hverri töflu, þ.e. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Tvöföld hömlun á renín-angiotensínkerfið við notkun angiotensín II blokka, ACE-hemla eða aliskirens
Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfið með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiotensín II blokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun eins lyfs sem hamlar renín-angiotensín-aldósterónkerfið (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Samhliða notkun ekki ráðlögð

Lithium

Tilkynnt hefur verið um afturkræfa aukningu á sermisþéttni lithíums og eiturverkun við samhliða notkun lithíums og ACE hemla (angiotensín converting enzyme inhibitors) eða angiotensín II viðtakablokka þ.m.t. valsartan. Ráðlagt er að fylgjast vandlega með sermisgildum litíums ef þessi samsetning reynist nauðsynleg. Ef þvagræsilyf er einnig notað má gera ráð fyrir að hætta á lithíumeitrun aukist enn frekar.

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

Ef nauðsynlegt er talið að nota lyf sem hefur áhrif á magn kalíums í samsettri meðferð með valsartani, er ráðlagt að fylgjast með gildi kalíums í plasma.

Samhliða notkun sem krefst varúðar

Bólguþéðandi gigtarlyf (NSAID), þ.m.t. COX-2 hemlar, acetylsalícýlsýra (>3 g/dag) og ósértæk bólguþéðandi gigtarlyf

Þegar angiotensín II blokkar eru gefnir samtímis bólguþéðandi gigtarlyfjum getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum. Enn fremur getur samhliða notkun angiotensín II blokka og bólguþéðandi gigtarlyfja aukið hættu á versnandi nýrnastarfsemi og auknu kalíumi í sermi. Því er ráðlagt að fylgjast með nýrnastarfsemi í upphafi meðferðar 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 lifur. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt. Samtímis gjöf hemla á upptökuflutningspróteinið (t.d. rifampín, ciclosporín) eða útflæðisflutningspróteinið (t.d. ritonavír) getur aukið altæka útsetningu fyrir valsartani. Gæta skal viðeigandi varúðar þegar samhliða meðferð með slíkum lyfjum er hafin eða henni hætt.

Önnur lyf

Í rannsóknum á lyfjamilliverkunum með valsartani hafa engar klínískt mikilvægar milliverkanir komið fram með valsartani og einhverju eftirfarandi lyfja: cimetidín, warfarín, furosemíd, digoxín, atenólól, indometacín, hydrochlorotiazíd, amlodipín og glibenclamid.

Börn

Hjá börnum og unglingum með háþrýsting, þar sem undirliggjandi nýrnagallar eru algengir, er ráðlagt að gæta varúðar við samhliða notkun valsartans og annarra lyfja sem hamla renín-angiotensín-

aldósterónkerfið, þar sem hömlun þess getur valdið auknu kalíumi í sermi. Hafa skal náð eftirlit með nýrnastarfsemi og magni kalíums í sermi.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Notkun angíótensín II blokka er ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4).
Ekki má nota angíótensín II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Niðurstöður faraldsfræðilegra rannsókna á hættu á vansköpun eftir útsetningu fyrir ACE-hemlum á fyrsta þriðjungi meðgöngu hafa ekki sýnt ákveðna niðurstöðu, þó er ekki hægt að útiloka lítillega aukna áhættu. Á meðan engar niðurstöður liggja fyrir úr faraldsfræðilegum samanburðarrannsóknum hvað varðar áhættu í tengslum við notkun angíótensín II blokka, getur samsvarandi áhætta verið til staðar fyrir þennan lyfjaflokk. Ef þungun er fyrirhuguð á að skipta yfir í aðra meðferð við háþrýstingi, sem hefur verið staðfest að sé örugg til notkunar á meðgöngu, nema áframhaldandi meðferð með angíótensín II blokkum sé talin nauðsynleg. Verði kona þunguð skal stöðva meðferð með angíótensín II blokkum án tafar, og hefja aðra meðferð í staðinn, ef við á.

Vitað er að útsetning fyrir angíótensín II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu veldur fósturskemmdum (minnkuð nýrnastarfsemi, legvatnsþurrð, seinkuð beinmyndun höfuðkúpu) og eiturverkun á nýburann (nýrnabilun, lágþrýstingur, kalíumhækkun í blóði), sjá einnig kafla 5.3 „Forklínískar upplýsingar“.

Hafi þunguð kona notað angíótensín II blokka á öðrum eða síðasta þriðjungi meðgöngu er ómskoðun ráðlögð til að athuga nýrnastarfsemi og höfuðkúpu.

Fylgjast þarf náð með lágþrýstingi hjá nýburum mæðra sem notað hafa angíótensín II blokka (sjá einnig kafla 4.3 og 4.4).

Brjóstagjöf

Þar sem engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun valsartans samhliða brjóstagjöf er notkun valsartans ekki ráðlögð og talið er ákjósanlegra að nota aðrar meðferðir með betur staðfest öryggi notkunar samhliða brjóstagjöf, 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/dag. Þessi skammtur er 6-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn miðað við mg/m² (útreikningar miðast við inntöku 320 mg/dag og sjúkling sem er 60 kg).

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 og þreyta geta komið fyrir.

4.8 Aukaverkanir

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

Aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum, eftir markaðssetningu lyfsins og í rannsóknaniðurstöðum eru tilgreindar hér á eftir, flokkaðar eftir líffærum.

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni, þær algengustu eru taldar upp fyrst, samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Ekki er mögulegt að raða í tíðniflokka öllum þeim aukaverkunum sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu og úr rannsóknaniðurstöðum, og þær eru því flokkaðar undir „tíðni ekki þekkt“.

Háþrýstingur

Blóð og eitlar

Tíðni ekki þekkt	Minnkun blóðrauða, Minnkuð blóðkornaskil, Daufkyrningafæð, Blóðflagnafæð
------------------	--

Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt	Ofnæmi, þ.m.t. blóðvatnseitrún (serum sickness)
------------------	---

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	Kviðverkur
Koma örsjaldan fyrir	Ofsabjúgur í görnum

Lifur og gall

Tíðni ekki þekkt	Hækkun á lifrargildum, þ.m.t. aukning á gallrauða í sermi
------------------	---

Húð og undirhúð

Tíðni ekki þekkt	Ofnæmisbjúgur, Blóðruháðbólga, Útbrot, Kláði
------------------	--

Stoðkerfi og stoðvefur

Tíðni ekki þekkt	Vöðvaverkir
------------------	-------------

Nýru og þvægfæri

Tíðni ekki þekkt	Nýrnabilun og skert nýrnastarfsemi, aukning á kreatínín í sermi
------------------	---

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Sjaldgæfar	Þreyta
------------	--------

Börn

Háþrýstingur

Lagt hefur verið mat á blóðþrýstingslækkandi áhrif valsartans í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum, klínískum rannsóknum (sem hvorri fyrir sig var fylgt eftir með framlengingu eða rannsókn) og einni opinni rannsókn. 711 börn á aldrinum 6 ára að 18 ára aldri, með eða án langvarandi nýrnasjúkdóms (CKD), tóku þátt í þessum rannsóknum, þar af fengu 560 sjúklingar valsartan. Að undanskildum einstökum tilvikum um einkenni frá meltingarfærum (s.s. kviðverk, ógleði og uppköst) og sundl, var enginn marktækur munur á öryggi hvað varðar gerð, tíðni og alvarleika aukaverkana hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 18 ára og því sem áður hefur verið tilkynnt um hjá fullorðnum sjúklingum.

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

Samantektargreining var gerð á 560 börnum með háþrýsting (6-17 ára), sem fengu annaðhvort valsartan einlyfjameðferð [n=483] eða samsetta blóðþrýstingslækkandi meðferð, þ.m.t. valsartan [n=77]. Af 560 sjúklingum voru 85 (15,2%) með langvarandi nýrnasjúkdóm (grunnildi GFR <90 mL/mín./1,73m²). Alls hættu 45 (8,0%) sjúklingar í rannsókn vegna aukaverkana. Alls fengu 111 (19,8%) sjúklingar aukaverkun og voru höfuðverkur (5,4%), sundl (2,3%) og blóðkalíumhækkun (2,3%) algengastar. Hjá sjúklingum með langvarandi nýrnasjúkdóm voru algengustu aukaverkanirnar

blóðkalíumhækkun (12,9%), höfuðverkur (7,1%), hækkun kreatíníns í blóði (5,9%) og lághrýstingur (4,7%). Hjá sjúklingum án langvarandi nýrnasjúkdóms voru algengustu aukaverkanirnar höfuðverkur (5,1%) og sundl (2,7%). Aukaverkanir komu oftast fyrir hjá sjúklingum sem fengu valsartan í samsettri meðferð með öðrum blóðþrýstingsslækkandi lyfjum en valsartani einu sér.

Blóðþrýstingsslækkandi áhrif valsartans 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. Orsakasamhengi 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 eftirfylgnirannsóknunum hjá 202 börnum með háþrýsting (á aldrinum 1 árs til innan við 6 ára) og fengu allir sjúklingar meðferð með valsartani einu og sér á tvíblindu tímabilinu (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 af tveimur sjúklingum (1,1%). Á bæði tvíblinda tímabilinu og opna tímabilinu var greint frá blóðkalíumhækkun hjá einum sjúklingi á hvoru tímabili. Engin tilvik um lághrýsting eða sundl komu fram á tvíblinda eða opna tímabilinu.

Blóðkalíumhækkun kom oftast fram hjá börnum og unglingum á aldrinum 1 árs til innan við 18 ára sem voru með undirliggjandi langvarandi nýrnasjúkdóm. 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. Öryggi valsartans, sem sést hefur í klínískum samanburðarrannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum í kjölfar hjartadreps og/eða með hjartabilun, er öðruvísi en almennt hefur sést hjá sjúklingum með háþrýsting. Þetta gæti tengst undirliggjandi sjúkdómi sjúklinganna. Aukaverkanir sem komu fram hjá fullorðnum sjúklingum í kjölfar hjartadreps og/eða með hjartabilun, eru taldar upp hér á eftir.

Í kjölfar hjartadreps og/eða hjartabilunar (eingöngu rannsakað hjá fullorðnum sjúklingum)

Blóð og eitlar

Tíðni ekki þekkt Blóðflagnafæð

Önæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt Ofnæmi, þ.m.t. blóðvatnseitrun (serum sickness)

Efnaskipti og næring

Sjaldgæfar Blóðkalíumhækkun

Tíðni ekki þekkt Aukning á kalíumi í sermi, Blóðnatríumlækkun

Taugakerfi

Algengar Sundl, Stöðubundið sundl

Sjaldgæfar Yfirlið, Höfuðverkur

Eyru og völundarhús

Sjaldgæfar Svimi

Hjarta

Sjaldgæfar Hjartabilun

Æðar

Algengar Lághrýstingur, Réttstöðulághrýstingur

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	Ofnæmisbjúgur
Tíðni ekki þekkt	Blöðruhúðbólga, Útbrot, Kláði

Stoðkerfi og stoðvefur

Tíðni ekki þekkt	Vöðvaverkir
------------------	-------------

Nýru og þvægfæri

Algengar	Nýrnabilun og skert nýrnastarfsemi
Sjaldgæfar	Bráð nýrnabilun, Hækkun á kreatíníni í sermi
Tíðni ekki þekkt	Aukið þvægfni í blóði (BUN)

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Sjaldgæfar	Þröttleysi, 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 OfskömmtnunEinkenni

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

Meðferð

Meðferð fer eftir því hve langt er liðið frá inntöku lyfsins 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 leiðréttu skal blóðrúmmál.

Ekki er líklegt að blóðskilun fjarlægi valsartan.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: angíótensín II blokkar, óblandaðir, ATC flokkur: C09C A03

Valsartan er öflugur og sértækur angíótensín II (Ang II) viðtakablokki, sem er virkur eftir inntöku. Það hefur sértæka verkun á AT₁ undirgerð viðtaka en þekkt áhrif angíótensín II verða fyrir tilstilli hans. Vera má að aukin plasmabéttni Ang 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 mikið meiri (um 20.000-falda) sækni í AT₁ viðtaka en í AT₂ viðtaka. Ekki er vitað til þess að valsartan bindist við né hamli aðra hormónaviðtaka eða jónagöng sem vitað er að eru mikilvæg fyrir stjórnun á hjarta- og æðakerfinu.

Valsartan hamlar ekki ACE (einnig þekkt sem kínasi II) sem breytir Ang I í Ang II og brýtur niður bradykínín. Ólíklegt er að angíótensín II blokkar tengist hósta, þar sem engin áhrif eru á ACE og engin virknisaukning á bradykínín 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%). Í klínískri rannsókn, hjá sjúklingum sem höfðu sögu um þurran hósta á meðan á meðferð með ACE-hemli stóð, 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 (aðeins 80 mg og 160 mg)

Hjá sjúklingum með háþrýsting veldur gjöf valsartans lækkun á blóðþrýstingi án þess að hafa áhrif á hjartsláttartíðni.

Blóðþrýstingslækkandi verkun kemur fram hjá flestum sjúklingum innan 2 klst. frá því að stakur skammtur er gefinn til inntöku og blóðþrýstingslækkun nær hámarki innan 4–6 klst.

Blóðþrýstingslækkandi áhrifin vara í meira en 24 klst. eftir inntöku. Við endurtekna skammta eru blóðþrýstingslækkandi áhrifin að mestu komin fram innan 2 vikna og hámarksáhrif nást innan 4 vikna og eru viðvarandi á meðan á langtíma meðferð stendur. Þegar gefið ásamt hydrochlorothiazídi fæst marktæk viðbótarlækkun blóðþrýstings.

Snöggleg stöðvun meðferðar með valsartani hefur ekki verið tengd endurkomu háþrýstings (rebound hypertension) eða öðrum klínískum aukaverkunum.

Valsartan hefur reynst minnka útskilnað albúmíns í þvag hjá háþrýstingssjúklingum með sykursýki af tegund 2 og albúmínörmigu (microalbuminuria). Í MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) rannsókninni var metið hversu mikið útskilnaður albúmíns í þvag minnkaði við notkun valsartans (80-160 mg/einu sinni á dag) samanborið við amlodipín (5-10 mg/einu sinni á dag) hjá 332 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (meðalaldur: 58 ár; 265 karlar) með albúmínörmigu (valsartan: 58 µg/mín.; amlodipín: 55,4 µg/mín.), eðlilegan eða of háan blóðþrýsting og nýrnastarfsemi í jafnvægi (kreatínín í blóði < 120 µmól/l). Eftir 24 vikur hafði útskilnaður albúmíns í þvag minnkað ($p < 0,001$) um 42% (-24,2 µg/mín.; 95% CI: -40,4 til -19,1) við notkun valsartans og um u.þ.b. 3% (-1,7 µg/mín.; 95% CI: -5,6 til 14,9) við notkun amlodípíns, þrátt fyrir að hlutfall blóðþrýstingslækkunar hafi verið svipað hjá báðum hópunum.

Í DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) rannsókninni var skoðað enn frekar hversu vel valsartan gagnaðist til að minnka útskilnað albúmíns í þvag hjá 391 háþrýstingssjúklingi (blóðþr. = 150/88 mmHg) með sykursýki af tegund 2, albúmínmigu (meðaltal = 102 µg/mín; 20-700 µg/mín.) og nýrnastarfsemi í jafnvægi (meðalþéttni kreatíníns í sermi = 80 µmól/l). Sjúklingum var slembiraðað til að fá einn af þremur skömmtum af valsartani (160, 320 og 640 mg/einu sinni á dag) og voru meðhöndlaðir í 30 vikur. Tilgangur rannsóknarinnar var að ákvarða ákjósanlegasta skammt af valsartani til að draga úr útskilnaði albúmíns í þvag hjá háþrýstingssjúklingum með sykursýki af tegund 2. Eftir 30 vikur hafði útskilnaður albúmíns í þvag minnkað marktækt um 36% frá upphafsgildi hjá þeim sem fengu 160 mg af valsartani (95% CI: 22 til 47%), og um 44% hjá þeim sem fengu 320 mg af valsartani (95% CI: 31 til 54%). Niðurstaðan var sú að 160-320 mg af valsartani draga úr útskilnaði albúmíns í þvag, í klínískt marktækum mæli, hjá háþrýstingssjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Nýlegt hjartadrep

VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) rannsóknin var slembiröðuð, fjölþjóðleg, tvíblind samanburðarrannsókn hjá 14.703 sjúklingum með brátt hjartadrep og teikn, 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 einkenni hjartadreps komu fram var sjúklingum slemiraðað í hópa sem fengu valsartan, captopril eða samsetningu af báðum lyfjum. Meðferðarlengd var að meðaltali tvö ár. Aðalendapunktur var dauðsfall, af hvaða orsök sem var.

Valsartan var jafnvirkt og captopril hvað varðar fækkun dauðsfalla, af hvaða orsök sem var, eftir hjartadrep. Hlutfall dauðsfalla, af hvaða orsök sem var, var svipað hjá hópunum sem fengu valsartan (19,9%), captopril (19,5%) og valsartan + captopril (19,3%). Notkun valsartans ásamt captoprili 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 var, á grundvelli kyns, aldurs, kynþáttar, meðferða sem sjúklingur var á þegar hjartadrepið kom fram eða undirliggjandi sjúkdóms. Valsartan seinkaði einnig og dró úr dauðsföllum vegna hjarta- og æðasjúkdóma, sjúkráhusvistun vegna

hjärtabilunar, endurteknu hjartadrepi, endurlífgun vegna hjartastopps og slags sem ekki var banvænt (samsettur annar endapunktur).

Öryggi valsartans var í samræmi við klínísku framvindu sjúklinga sem fengu meðhöndlun eftir hjartadrep. Hvað nýrnastarfsemi varðar, sást tvöföldum á kreatínín í sermi hjá 4,2% sjúklinga sem fengu valsartan, 4,8% sjúklinga sem fengu bæði valsartan og captopril og 3,4% sjúklinga sem fengu captopril. Meðferð var hætt vegna ýmiss konar skerðingar á starfsemi nýrna hjá 1,1% sjúklinga sem fengu valsartan, 1,3% sjúklinga sem fengu valsartan og captopril og 0,8% sjúklinga sem fengu captopril. Mat á sjúklingum með hjartabilun ætti að fela í sér mat á nýrnastarfsemi.

Enginn munur var á dánartíðni af hvaða orsök sem var, og ekki á dánartíðni tengdri hjarta og æðum eða sjúkdómsmynd þegar beta-blokkar voru gefnir ásamt valsartan + captopril samsetningunni, valsartani einu sér eða captoprili einu sér. Óháð meðferð 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 slembiröðuð, fjölþjóðleg, klínísk samanburðarrannsókn þar sem valsartan var borið saman við lyfleysu með tilliti til sjúkdómstílfella og dánartíðni hjá 5.010 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 [LVIDD]) >2,9 cm/m². Meðferð við upphaf rannsóknar var ACE-hemlar (93%), þvagræsilyf (86%), digoxin (67%) og beta-blokkar (36%). Eftirfylgni stóð að meðaltali yfir í næstum tvö ár. Dagskammtur valsartans í Val-HeFT var að meðaltali 254 mg. Rannsóknin hafði tvo aðalendapunkta: dánartíðni (tími fram að andláti) af hvaða orsök sem var og samsettur endapunktur sem samanstóð af dánartíðni og sjúkdómstílfellum hjartabilunar (tíma fram að fyrsta atviki sjúkdómsmyndarinnar), skilgreint sem andlát, endurlífgun eftir skyndidauða, vistun á sjúkrahúsi vegna hjartabilunar eða gjöf inótróp- eða æðavíkkandi lyfja í bláæð í fjórar klst. eða lengur, án vistunar á sjúkrahúsi.

Dánartíðni, af hvaða orsök sem var, var svipuð (p =tölfræðilega ómarktækt [NS]) hjá hópnum sem fékk valsartan (19,7%) og hópnum sem fékk lyfleysu (19,4%). 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 vera lyfleysu í vil (samsettur endapunktur dánartíðni og sjúkdómstílfella var 21,9% hjá hópnum sem fékk lyfleysu samanborið við 25,4% hjá hópnum sem fékk valsartan) sáust hjá sjúklingum sem fengu þriggja lyfja meðferð með ACE-hemli, beta-blokk og valsartani.

Árangur var mestur hjá undirhópi sjúklinga sem ekki notuðu ACE-hemil ($n=366$). Í þessum undirhópi dró úr dánartíðni, af hvaða orsök sem var, um 33% fyrir valsartan samanborið við lyfleysu (95% CI: -6% til 58%) (17,3% fyrir valsartan en 27,1% fyrir lyfleysu) og það dró marktækt, eða um 44%, úr samlagðri hættu á dauðsföllum og sjúkdómstífellum (24,9% fyrir valsartan en 42,5% fyrir lyfleysu).

Hjá sjúklingum sem fengu ACE-hemil án beta-blokka var dánartíðni, af hvaða orsök sem var, svipuð (p =NS) hjá hópnum sem fékk valsartan (21,8%) og hópnum sem fékk lyfleysu (22,5%). Samsett hætta á dauðsföllum og sjúkdómstífellum minnkaði marktækt um 18,3% (95% CI: 8% til 28%) fyrir valsartan samanborið við lyfleysu (31,0% á móti 36,3%).

Þegar litið er til alls þýðisins í Val-HeFT rannsókninni sást marktækur ávinningur hjá sjúklingum sem fengu valsartan hvað varðar NYHA flokk og teikn 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, frá upphafsgildi að endapunkti, samanborið við lyfleysu. Útfallsbrot jókst marktækt hjá sjúklingum sem fengu valsartan og LVIDD minnkaði marktækt frá upphafsgildi að endapunkti, samanborið við lyfleysu.

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfið

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 angiotensín II blokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaeðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt sönnun um skemmdir í marklíffæri. 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 og dánartíðni, á meðan aukin hætta á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi sást samanborið við einlyfjameðferð. Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angiotensín II blokka.

Því skal ekki nota ACE-hemla og angiotensín II blokka 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 angiotensín II blokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvor tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og slag var algengara hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Börn

Háþrýstingur

Blóðþrýstingslækkandi áhrif valsartans hafa verið metin í fjórum slembiröðuðum, tvíblindum, klínískum rannsóknum hjá 561 sjúklingi á aldrinum 6 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 þeim börnum 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 dag (lítinn, miðlungs stóran eða stóran skammt) og sjúklingar sem voru ≥35 kg fengu 20, 80 eða 160 mg af valsartan töflum á dag (lítinn, miðlungs stóran eða stóran skammt). Við lok 2. viku minnkaði valsartan bæði þan- og slagbilsþrýsting á skammtaháðan hátt.

Almennt minnkuðu skammtarnir þrír (lítill, miðlungs stór eða stór) slagbilsþrýsting marktækt um 8, 10, 12 mmHg samanborið við upphafsgildi, talið í sömu röð. Sjúklingunum var slembiraðað aftur þannig að þeir fengu annaðhvort sama skammt af valsartani áfram eða var skipt yfir á lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu áfram miðlungs stóran og stóran skammt af valsartani, var minnsti slagbilsþrýstingur -4 og -7 mmHg minni en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu lítinn skammt af valsartani var minnsti slagbilsþrýstingur svipaður og hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Á heildina litið voru skammtaháð blóðþrýstingslækkandi áhrif valsartans sambærileg í öllum lýðfræðilegum (demographic) undirhópnum.

Í annarri klínískri rannsókn sem tók til 300 sjúklinga með háþrýsting, á aldrinum 6 til innan við 18 ára, var sjúklingum sem uppfylltu skilyrði slembiraðað í hóp sem fengu valsartan eða enalapril töflur í 12 vikur. Börn sem vógu ≥18 kg til <35 kg fengu 80 mg af valsartani eða 10 mg af enalapri, þau sem vógu ≥35 kg til <80 kg fengu 160 mg af valsartani eða 20 mg af enalapri og þau sem vógu ≥80 kg fengu 320 mg af valsartani eða 40 mg af enalapri. 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 sáust hvað varðar þanþrýsting, þar sem valsartan olli 9,1 mmHg lækkun og enalapril olli 8,5 mmHg lækkun.

Í þriðju klínísku rannsókninni, sem var opin rannsókn sem tók til 150 barna með háþrýsting á aldrinum 6 til 17 ára, fengu ákjósanlegir sjúklingar (slagbilsþrýstingur ≥95. hundraðshlutfall 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 fékk 41 sjúklingur blóðþrýstingslækkandi lyf samhliða. Upphafs- og viðhaldsskammtar sjúklinga voru byggðir á þyngdarflokki þeirra. Sjúklingar sem voru >18 kg til <35 kg, ≥35 kg til <80 kg og ≥80 kg til <160 kg fengu 40 mg, 80 mg og 160 mg skammta sem títraðir voru í 80 mg, 160 mg og 320 mg, talið í sömu röð, eftir eina viku. Helmingur sjúklinga sem tók þátt (50,0%, n=75) voru með langvarandi nýrnasjúkdóm og þar af voru 29,3% (44) sjúklinga með langvarandi nýrnasjúkdóm á stigi 2 (GFR 60-89 ml/mín./1,73 m²) eða stigi 3 (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. hundraðshlutfall) var örlítið hærra hjá hópnum sem var 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

Eftir inntöku valsartans eins sér næst hámarksþéttni valsartans í plasma á 2-4 klst. fyrir töflur og 1-2 klst. fyrir mixtúru. Heildaraðgengi er að meðaltali 23% fyrir töflur en 39% fyrir mixtúru. Altæk útsetning er um 1,7-falt meiri og hámarksplasmaþéttni valsartans er um 2,2-falt meiri, hjá þeim sem nota mixtúrana en töflurnar.

Þegar valsartan er gefið með mat minnkar útsetning (mælt sem AUC) um u.þ.b. 40% og hámarksþéttni í plasma (C_{max}) um u.þ.b. 50%, en u.þ.b. 8 klst. eftir skammtagjöf er plasmaþéttni valsartans þó orðin svipuð hjá hópi sem fær fæðu og hópi sem fastar. Þessi minnkun á AUC tengist samt sem áður ekki klínískt marktækt minni meðferðarverkun og því má gefa valsartan bæði með eða án matar.

Dreifing

Dreifingarrúmmál valsartans við jafnvægi eftir gjöf í bláæð er u.þ.b. 17 lítrar, sem bendir til þess að ekki verði víðtæk dreifing á valsartani út í vefi. Valsartan er að verulegu leyti bundið próteinum í sermi (94-97%), aðallega albúmini.

Umbrot

Valsartan er ekki mikið umbrotið, þar sem aðeins u.þ.b. 20% af skammti er endurheimtur á formi umbrotsefna. Hýdroxýumbrotsefni hefur greinst í plasma í lítilli þéttni (minna en 10% af AUC valsartans). Þetta umbrotsefni er lyfjafræðilega óvirkt.

Brotthvarf

Lyfjahvörf valsartans gerast í fjölveldisfalli (multiexponential decay kinetics) (t_{1/2α} <1 klst. og t_{1/2β} 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 óbreytt lyf. Eftir gjöf í bláæð er úthreinsun valsartans úr plasma u.þ.b. 2 l/klst. og úthreinsun um nýru 0,62 l/klst. (um 30% af heildarúthreinsun). Helmingunartími valsartans er 6 klst.

Sjúklingar með hjartabilun

Meðaltími þar til hámarkspéttni er náð og helmingunartími brotthvarfs valsartans hjá sjúklingum með hjartabilun er svipaður og hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. AUC og C_{max} gildi valsartans eru því sem næst í réttu hlutfalli við aukningu skammta á klínísku skammtabili (40 til 160 mg tvisvar á dag). Uppsöfnunarstuðull er að meðaltali 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

Lítillega meiri altæk útsetning fyrir valsartani sást hjá sumum öldruðum einstaklingum samanborið við hjá ungum einstaklingum en hins vegar hefur ekki verið sýnt fram á að þetta hafi klínísku þýðingu.

Skert nýrnastarfsemi

Eins og búast má við fyrir lyf þegar úthreinsun um nýru er aðeins um 30% af heildarúthreinsun úr plasma, sást engin fylgni á milli nýrnastarfsemi og altækrar útsetningar fyrir valsartani. Því er ekki þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun >10 ml/mín.). Enn sem komið er liggur ekki fyrir nein reynsla af öruggi við notkun valsartans hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun <10 ml/mín. eða sjúklingum í skilun, því þarf að gæta varúðar við notkun valsartans hjá slíkum sjúklingum (sjá kafla 4.2. og 4.4). Valsartan er mikið bundið plasmapróteinum og ekki líklegt að það hreinsist út með skilun.

Skert lifrastarfsemi

Um 70% af þeim skammti sem frásogast er skilinn út með galli, að mestu á óbreyttu formi. Valsartan verður ekki fyrir neinu umtalsverðu umbroti. Tvöföldun á útsetningu (AUC) sást hjá sjúklingum með væga til í miðlungi mikla skerðingu á lifrastarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga. Hins vegar sást ekki fylgni á milli þéttni valsartans í plasma og alvarleika lifraskerðingar. Valsartan hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrastarfsemi (sjá kafla 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 (meðaltal: 0,9 til 2 mg/kg, þar sem hámarksskammtur var 80 mg), var úthreinsun (litrar/klst./kg) valsartans sambærileg á aldursbilinu 1 árs til 16 ára og svipuð og hjá fullorðnum sem fengu sama lyfjaform (sjá undirkaflann „Frásog“ í kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Notkun hjá börnum með kreatínín úthreinsun <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 kreatínín úthreinsun >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 erfðaeðni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Hjá rottum reyndust skammtar sem ollu eitrunarverkun á móðurdýr (600 mg/kg/dag) og gefnir voru á síðustu dögum meðgöngu og á meðan afkvæmin voru höfð á spena, hafa í för með sér skemmri lifun, minni þyngdaraukningu og seinkaðan þroska (los á úteyra og op á hlust) hjá afkvæmum (sjá kafla 4.6). Þessir skammtar hjá rottum (600 mg/kg/dag) samsvara u.þ.b. 18-földum hámarksskammti fyrir menn miðað við mg/m^2 (útreikningar miðast við inntöku 320 mg á dag og 60 kg sjúkling).

Í forklínískum rannsóknum, þar sem rottum voru gefnir stórir skammtar af valsartani (200 til 600 mg/kg líkamspunga), kom fram lækkun á gildum fyrir rauð blóðkorn (rauðum blóðkornum, hemoglóbíni, blóðkornaskilum) og sönnun um breytingar á blóðflæði um nýru (minniháttar aukning á þvagefni í plasma og vefjaauki í nýrnapiplum og lútsækni (basophilia) hjá karldýrum). Þessir skammtar hjá rottum (200 til 600 mg/kg líkamspunga) samsvara u.þ.b. 6- til 18-földum ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn miðað við mg/m² (útreikningar miðast við inntöku 320 mg á dag og 60 kg sjúkling).

Hjá silkiöpum höfðu svipaðir skammtar í för með sér svipaðar breytingar, en þó alvarlegri, sérstaklega á nýrum þar sem breytingarnar þróuðust í nýrnakvilla sem hafði í för með sér aukningu á þvagefni og kreatíníni.

Ofvöxtur nærgauklafrumna í nýrum sást einnig hjá báðum tegundum. Breytingarnar voru allar taldar stafa af lyfjafræðilegri verkun valsartans sem veldur langvarandi lágþrýstingi, sérstaklega hjá silkiöpum. Hjá mönnum sem fá ráðlagða skammta af valsartani virðist ofvöxtur nærgauklafrumna í nýrum ekki hafa neina þýðingu.

Börn

Dagleg inntaka valsartans hjá nýgotnum/ungum rottum (frá 7. degi eftir got til 70. dags) í skömmtum allt niður í 1 mg/kg/dag (u.þ.b. 10-35% af ráðlögðum hámarksskammti fyrir börn, sem er 4 mg/kg/dag miðað við altæka útsetningu) olli viðvarandi, óafturkræfum nýrnaskemmdum. Þessi framangreindu áhrif sýna viðbúin, ýkt lyfjafræðileg áhrif ACE-hemla og angíótensín II blokka af gerð 1; slík áhrif sjást ef rottur fá meðferð á fyrstu 13 dögum ævinnar.

Þetta tímabil samsvarar 36 vikna meðgöngu hjá mönnum, sem getur í sumum tilvikum teygst upp í 44 vikur eftir getnað hjá mönnum. Rottarnar 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 got). Starfræn þroskun nýrna er virkt ferli fyrsta árið í lífi manna. Því 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

Laktósa einhýdrat

Örkristallaður sellulósi

Póvidón

Natríum kroskarmellósi

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesium stearat

Filmuhúð

Hýprómellósi

Títan tvíoxíð (E171)

Makrógól 4000

Gult járnnoxíð (E172)*

Rautt járnnoxíð (E172)**

* í 40 mg og 160 mg filmuhúðuðum töflum.

** í 80 mg og 160 mg filmuhúðuðum töflum.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

PVC/PE/PVDC/ál þynnupakkningar

40 mg, 80 mg, 160 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 120, 180 filmuhúðaðar töflur í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

KRKA, d.d. Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slóvenía

8 MARKAÐSLEYFISNÚMER

40 mg: IS/1/18/082/01

80 mg: IS/1/18/082/02

160 mg: IS/1/18/082/03

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. júlí 2018.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

27. október 2025.