

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Valsartan Jubilant 80 mg filmuhúðaðar töflur
Valsartan Jubilant 160 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Valsartan Jubilant 80 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 80 mg af valsartani

Hjálparefni með þekkta verkun: vatnsfrír laktósi. Hver tafla inniheldur 102,5 mg af vatnsfríum laktósa.

Valsartan Jubilant 160 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 160 mg af valsartani

Hjálparefni með þekkta verkun: vatnsfrír laktósi. Hver tafla inniheldur 205,0 mg af vatnsfríum laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Valsartan Jubilant 80 mg filmuhúðaðar töflur

Ferskjulitaðar, kringlóttar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur $8,7 \pm 0,2$ mm í þvermál, með deiliskoru á annarri hliðinni og merktar "80" á hliðinni með deiliskorunni og "J" á hinn hlið töflunnar.

Deiliskoran er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo auðveldara sé að kyngja henni en ekki til þess að skipta henni í jafna skammta.

Valsartan Jubilant 160 mg filmuhúðaðar töflur

Gullitaðar, sporöskjulaga, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur $17,4 \pm 0,2$ mm á lengd og $6,9 \pm 0,2$ mm á breidd, með deiliskoru á annarri hliðinni og merktar "160" á hliðinni með deiliskorunni og "J" á hinn hlið töflunnar.

Deiliskoran er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo auðveldara sé að kyngja henni en ekki til þess að skipta henni í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Háþrýstingur

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

Nýlegt hjartadrep

Til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum í klínísku jafnvægi með hjartabilun með einkennum eða einkennalausla slagbilsvanstarfsemi í vinstri slegli eftir nýlegt (12 klst. - 10 daga) 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 þola ekki beta-blokka sem viðbótarmeðferð við ACE-hemla þegar ekki er hægt að nota saltsteraviðtakablokka (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lyfið er ekki fáanlegt í 40 mg styrkleika. Fyrir þann skammt ætti að taka annað lyf sem er fáanlegt á markaðnum og fyrir 20 mg skammt er ráðlagt að nota valsartan 40 mg töflur sem skipta má í tvennt frá öðrum framleiðanda.

Skammtar

Nýlegt hjartadrep

Hjá sjúklingum í klínísku 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 og 160 mg tvisvar á dag, á næstu vikum. Upphafsskammturinn er gefinn með 40 mg töflum sem skipta má í tvo jafna skammta og er ráðlagt að nota valsartan 40 mg töflur frá öðrum framleiðanda. Sá hámarksskammtur sem að er stefnt er 160 mg tvisvar á dag. Almennt 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 þrjú 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 Valsartan Jubilant er 40 mg tvisvar á dag. Ráðlagt er að nota valsartan 40 mg töflur frá öðrum framleiðanda. 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.

Háþrýstingur

Ráðlagður upphafsskammtur af Valsartan Jubilant 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 Jubilant 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.

Viðbótarupplýsingar um sérstaka sjúklingahópa

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá eldri sjúklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun >10 ml/mín (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki má nota Valsartan Jubilant hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi, gallskorpulífur og hjá sjúklingum með gallteppu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2). Hjá sjúklingum með vægt til miðlungs mikið skerta lifrarstarfsemi án gallteppu, á skammtur valsartans ekki að fara yfir 80 mg.

Börn

Háþrýstingur hjá börnum

Börn og unglingar 6 til 18 ára

Upphafsskammtur er 40 mg einu sinni á dag (ráðlagt er að nota valsartan 40 mg töflur frá öðrum framleiðanda) fyrir börn sem eru léttari en 35 kg og 80 mg einu sinni á dag fyrir þau sem eru 35 kg eða þyngrri. Aðlaga skal skammt út frá blóðþrýstingssvörum. 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.

<i>Líkamsþyngd</i>	<i>Hámarksskammtur rannsakaður í klínískum rannsóknum</i>
<i>≥ 18 kg til < 35 kg</i>	<i>80 mg</i>
<i>≥ 35 kg til < 80 kg</i>	<i>160 mg</i>
<i>≥ 80 kg til ≤ 160 kg</i>	<i>320 mg</i>

Börn yngri en 6 ára

Fyrirliggjandi upplýsingar er að finna í köflum 4.8, 5.1 og 5.2. Hins vegar hefur ekki verið sýnt fram á öryggi og verkun Valsartan Jubilant hjá börnum á aldrinum 1 til 6 ára.

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

Eins og við á hjá fullorðnum, má ekki nota Valsartan Jubilant 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 Valsartan Jubilant 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 Jubilant 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.

Lyfjagjöf

Taka má Valsartan Jubilant 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 og gallteppa.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4. og 4.6).
- Ekki má nota Valsartan Jubilant 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 skammtaaðlögun 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 Jubilant 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 Valsartan Jubilant er hafin. Leiðréttá skal natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál áður en meðferð með Valsartan Jubilant er hafin, t.d. með því að minnka skammt þvagræsilyfs.

Nýrnaslagæðarþrengsli

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi valsartans hjá sjúklingum með nýrnaslagæðarþrengsli báðum megin og hjá sjúklingum með eitt nýra og nýrnaslagæðarþrengsli. Gjöf valsartans í stuttan tíma hjá tólf sjúklingum með nýrnaæðaháþrýsting, sem afleiðingu af nýrnaslagæðarþrengslum 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 nýrnaslagæðarþrengsli 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 Valsartan Jubilant 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.

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 hættu 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).

Algengt er að notkun valsartans hjá sjúklingum sem fengið hafa hjartadrep hafi í för með sér nokkra lækun 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 Jubilant er notað ásamt ACE-hemli.

Ekki hefur verið sýnt fram á klínískan ávinning við þriggja lyfja samsetningu ACE-hemils, beta-blokka og valsartan 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).

Algengt er að notkun valsartan hjá sjúklingum með hjartabilun hafi í för með sér nokkra lækun 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 Jubilant 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 valsartani tafarlaust hjá sjúklingum sem fá ofnæmisbjúg og ekki skal hefja meðferð með valsartani hjá þeim að nýju.

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 náíð 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, gallskorpulifur 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.

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Tvöföld hömlun á renín-angiótensínkerfið við notkun angiótensín viðtakablokka, ACE-hemla eða aliskirens:

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

Samhliðanotkun ekki ráðlögð

Lithium

Tilkynnt hefur verið um afturkræfa aukningu á sermisþéttni lithíums og eiturverkun við samhliðanotkun lithíums með ACE-hemlum eða angiótensín II blokkum, þ. á m. valsartani. Ef slík notkun reynist nauðsynleg er ráðlagt að fylgjast vel með þéttni lithíums í sermi. Ef þvagræsilyf er notað samhliða getur hættan á lithíum eitrun aukist enn frekar.

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

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

Samhliðameðferð sem krefst varúðar

Bólguþandi gígtarlyf (NSAID), þ.m.t. COX-2 hemlar, acetylsalicýlsýra >3 g/dag og ósértæk bólguþandi gígtarlyf

Þegar angiótensín II blokkar eru notaðir samhliða bólguþandi gígtarlyfjum getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum. Einnig getur samhliðanotkun angiótensín II blokka og bólguþandi gígtarlyfja 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. Samhliðanotkun með hemlum á upptökuflutningspróteinið (t.d. rifampini, ciclosporini) eða útflæðisflutningspróteinið (t.d. ritonaviri) getur aukið útsetningu fyrir valsartani. Gæta skal viðeigandi varúðar þegar samhliðameðferð með slíkum lyfjum er hafin eða henni hætt.

Önnur lyf

Í rannsóknum á lyfjamilliverkunum með valsartani hafa engar klínískt mikilvægar milliverkanir komið fram við valsartan eða eitthvert eftirfarandi lyfja: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorotiazid, amlodipin og glibenclamid.

Börn

Við meðferð hjá börnum og unglingum með háþrýsting, þar sem undirliggjandi nýrnagallar eru algengir, er ráðlagt að gæta varúðar við samhliðanotkun valsartans og annarra lyfja sem hamla renín-angiótensín-aldósterónkerfinu, vegna þess að hömlun þess getur valdið aukinni þéttni kalíums í sermi. Hafa skal náíð 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 staðfest slíka hættu. 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 eykur líkur á fósturskemmdum (skertri nýrnastarfsemi, legvatnsþurrð, seinkaðri beinmyndun höfuðkúpu) og eiturverkun á nýburann (nýrnabilun, lágþrýstingi, kalíumhækkun í blóði), sjá einnig kafla 5.3 „Forklínískar upplýsingar“. Hafi þunguð kona notað angíótensín II blokka á öðrum eða síðasta þriðjungi meðgöngu er mælt með ómskoðun á nýrnastarfsemi og höfuðkúpu. Fylgjast þarf náíð með lágþrýstingi hjá nýburum mæðra sem notað hafa angíótensín II blokka (sjá einnig kafla 4.3 og 4.4).

Brjóstagjöf

Vegna þess að engar upplýsingar liggja fyrir um notkun valsartans við brjóstagjöf er ekki mælt með notkun valsartans og talið er ákjósanlegra að nota aðrar meðferðir með betur staðfest öryggi notkunar við brjóstagjöf, einkum við brjóstagjöf nýbura og fyrirbura.

Frjósemi

Valsartan hafði engar aukaverkanir á æxlunarhæfni rottna, 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 320 mg dagsskammt til inntöku 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 stundum getur komið fram sundl og þreyta.

4.8 Aukaverkanir

Í stýrðum klínískum samanburðarrannsóknum hjá 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 og aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu lyfsins eru tilgreindar hér á eftir, flokkaðar eftir líffærum.

Algengustu aukaverkanirnar eru taldar upp fyrst og þeim er raðað í eftirfarandi tíðniflokka: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10,000$), þar með talin einstök tilvik. 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. sermissótt
Efnaskipti og næring	
Tíðni ekki þekkt	Aukið kalíum í sermi, blóðnatríumlækkun
Eyru og völungarhús	
Sjaldgæfar	Svimi
Æðar	
Tíðni ekki þekkt	Æðabólga
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti	
Sjaldgæfar	Hósti
Meltingarferi	
Sjaldgæfar	Kviðverkur
Lifur og gall	
Tíðni ekki þekkt	Hækkun á lifrargildum, þar með talin aukning á gallrauða í sermi
Húð og undirhúð	
Tíðni ekki þekkt	Ofnæmisbjúgur, blóðruhúðbólga, útbrot, kláði
Stoðkerfi og stoðvefur	
Tíðni ekki þekkt	Vöðvaverkir
Nýru og þvaggfæri	
Tíðni ekki þekkt	Nýrnabilun og skert nýrnastarfsemi, hækkun á kreatínín í sermi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Sjaldgæfar	Preyta

Börn

Háþrýstingur

Lagt hefur verið mat á blóðþrýstinglækkandi áhrif valsartans í tveimur slembuðum, tvíblindum, klínískum rannsóknum (báðum rannsóknum var fylgt eftir með framlengingartímabili eða rannsókn) og einni óblindri rannsókn. Þessar rannsóknir tóku til 711 barna á aldrinum 6 til minna en 18 ára með eða án krónískra nýrnasjúkdóma, og þar af fengu 560 sjúklingar valsartan. Að undanskildum einstökum tilvikum um einkenni frá meltingarfærum (s.s. kviðverkur, ógleði og uppköst) og sundl, var enginn marktækur munur á öryggi hvað varðar gerð, tíðni og alvarleika aukaverkana hjá sjúklingum á aldrinum 6 til minna en 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.

Í tvíblindri, slembaðri rannsókn á 90 börnum á aldrinum 1 árs til 6 ára, sem fylgt var eftir með opinni framlengingu sem stóð yfir í eitt ár, 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 annarri rannsókn þar sem 75 börnum á aldrinum 1 árs til 6 ára var slembiraðað komu ekki fram neinar marktækar hækkunir á lifrartransamínösum og engin dauðsföll áttu sér stað í tengslum við meðferð með valsartani.

Hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 18 ára var blóðkalíumhækkun algengari hjá þeim sem voru með undirliggjandi krónískan nýrnasjúkdóm.

Samantektargreining var framkvæmd á 560 börnum með háþrýsting (á aldrinum 6-7 ára) sem fengu annað hvort valsartan eitt og sér [n=483] eða samsetta meðferð með háþrýstingslyfjum ásamt valsartan [n=77]. Af 560 sjúklingum, voru 85 (15,2%) með krónískan nýrnasjúkdóm (grunnngildi GFR<90 ml/min/1,73 m²).

Alls hættu 45 (8,0%) sjúklingar í rannsókninni vegna aukaverkana. Alls 111 (19,8%) sjúklingar fundu fyrir aukaverkun, og var höfuðverkur (5,4%), sundl (2,3%) og blóðkalíumhækkun (2,3%) algengast. Hjá sjúklingum með krónískan nýrnasjúkdóm voru algengustu aukaverkanirnar blóðkalíumhækkun (12,9%), höfuðverkur (7,1%), hækkun á kreatíníni í blóði (5,9%), og lágþrýstingur (4,7%). Hjá sjúklingum sem ekki voru með krónískan nýrnasjúkdóm voru algengustu aukaverkanirnar höfuðverkur (5,1%) og sundl (2,7%). Aukaverkanir sáust oftast hjá sjúklingum sem fengu valsartan með öðrum háþrýstingslyfjum miðað við valsartan eitt og sér.

Öryggi valsartans, sem sést hefur í klínískum samanburðarrannsóknum hjá 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
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, staðbundið sundl
Sjaldgæfar	Yfirlið, höfuðverkur
Eyru og völundarhús	
Sjaldgæfar	Svimi
Hjarta	
Sjaldgæfar	Hjartabilun
Æðar	
Algengar	Lágþrýstingur, réttstöðuþrýstingsfall
Tíðni ekki þekkt	Æðabólga
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti	
Sjaldgæfar	Hósti
Meltingarferi	
Sjaldgæfar	Ógleði, niðurgangur
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 þvagfæri	
Algengar	Nýrnabilun og skert nýrnastarfsemi
Sjaldgæfar	Bráð nýrnabilun, hækkun á kreatíníni í sermi
Tíðni ekki þekkt	Nýrnabilun og skert nýrnastarfsemi, hækkun á kreatínín í sermi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
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 Ofskömmtnun

Einkenni

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

Meðferð

Meðferð fer eftir því hve langt er um 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 fjarlægji valsartan.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angíótensín II blokkar, einir sér, 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 örvasandi” (partial agonist) áhrif á AT1 viðtaka og hefur miklu meiri (um 20.000-falda) sækni í AT1 viðtaka en í AT2 viðtaka. Ekki er vitað til þess að valsartan bindist við né hindri aðra hormónaviðtaka eða jónagöng sem þekkt er að séu mikilvæg við stjórnun á hjarta- og æðukerfinu.

Valsartan hindrar 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 bradykíníníni 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 í meðferð með ACE-hemli, fengu 19,5% af þeim sem fengu valsartan og 19,0% af þeim sem fengu þvagrásilyf af flokki tíazíða hósta, samanborið við 68,5% þeirra sem fengu meðferð með ACE-hemli ($P < 0,05$).

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 blokka 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 markliffæri. 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 blokka. Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angíótensín 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 angíótensín II blokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og krónískan 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.

Nýlegt hjartadrep

„VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion“ rannsóknin (VALIANT) var slembiröðuð, fjölþjóðleg, tvíblind samanburðarrannsókn sem í tóku þátt 14.703 sjúklingar með brátt hjartadrep og teikn, einkenni eða myndgreiningarstaðfestingu um hjartabilun með blóðfyllu og/eða sönnun 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 með slembivali skipt í hópa sem fengu valsartan, captopril eða bæði lyfin. 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 fyrir hópana sem fengu valsartan (19,9%), captopril (19,5%) og valsartan + captopril (19,3%). Samhliðanotkun 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 var, á grundvelli aldurs, kyns, 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 slags sem ekki var banvænt (samsettur annar endapunktur).

Öryggi valsartans var í samræmi við klíniska framvindu sjúklinga sem fengu meðhöndlun eftir hjartadrep. Hvað nýrnastarfsemi varðar reyndist kreatínín í sermi tvöfaldast 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 á 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 samhliða valsartani + captoprili, 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 slembuð, fjölþjóðleg, klínísk samanburðarrannsókn þar sem valsartan var borið saman við lyfleysu með tilliti til sjúkdómsmyndar 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]) $< 49\%$ og innra þvermál vinstra slegils við þan

(left ventricular internal diastolic diameter [LIDD]) $>2,9$ cm/m². 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. Dagsskammtur valsartans í Val-HeFT var að meðaltali 254 mg. Í rannsókninni voru 2 aðalendapunktur: Dánartíðni (tími fram að andláti), af hvaða orsök sem var, og hinn var samsettur úr dánartíðni og sjúkdómstilfellum hjartabilunar (tíma fram að fyrsta atviki sjúkdómshjúkrahúsmyndarinnar), skilgreint sem andlát, endurlífugun eftir skyndidauða, vistun á sjúkrahúsi vegna hjartabilunar eða gjöf inótróp- eða æðavíkkandi lyfja í æð, 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 sjúkdómstilfella 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.

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 sjúkdómstilfellum (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 var, svipuð (p =NS) hjá hópnum sem fékk valsartan (21,8%) og hópnum sem fékk lyfleysu (22,5%). Samsett hætta á dauðsföllum og sjúkdómstilfellum 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 kom fram marktækur ávinningur hjá sjúklingum sem fengu valsartan hvað varðar NYHA flokk og teikn og einkenni hjartabilunar, þ.m.t. mæði, þreytu, bjúg 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.

Háþrýstingur

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 hydrochlorothiazidi 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 amlodipin (5-10 mg/einu sinni á dag) hjá 332 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (meðalaldur: 58 ár; 265 karlar) með albúmínörmigu (valsartan: 58 μ g/mín.; amlodipin: 55,4 μ g/mín.), eðlilegan eða of háan blóðþrýsting og nýrnastarfsemi í jafnvægi (kreatínín í blóði <120 μ mól/l). Eftir 24 vikur hafði útskilnaður albúmíns í þvag minnkað ($p<0,001$) um 42% (-24,2 μ g/mín.; 95% CI: -40,4 til -19,1) við notkun valsartans og um u.þ.b. 3% (-1,7 μ g/mín.; 95% CI: -5,6 til 14,9) við notkun amlodipins, þrátt fyrir að hlutfall blóðþrýstingslækkunar hafi verið svipað hjá báðum hópnum.

Enn frekar var skoðað 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.

Börn

Háþrýstingur

Lagt hefur verið mat á blóðþrýstingslækkandi áhrif valsartans í fjórum slembuðum, tvíblindum, klínískum rannsóknum hjá 561 sjúklingi á aldrinum 6 til 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 valsartantöflum á dag (lítinn, miðlungs stóran eða stóran skammt) og sjúklingar sem voru ≥35 kg fengu 20, 80 eða 160 mg af valsartantöflum á dag (lítinn, miðlungs stóran eða stóran skammt). Við lok 2. viku minnkaði valsartan bæði þan- og slagbilsþrýsting á skammtaháðan hátt. Almenn minnkuðu skammtarnir þrír (lítill, miðlungs stór eða stór) slagbilsþrýsting marktækt um 8, 10, 12 mmHg samanborið við upphafsgildi, tilgreint í sömu röð. Sjúklingunum var slembiraðað aftur þannig að þeir fengu annað hvort áfram sama skammt af valsartani 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) undirhópunum.

Í annarri klínískri rannsókn sem tók til 300 sjúklinga með háþrýsting, á aldrinum 6 til 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 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. Minnkun 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 minnkun og enalapril olli 8,5 mmHg minnkun.

Í þriðju óblindu rannsókninni sem tók til 150 barna með háþrýsting á aldrinum 6 til 17 ára, fengu hæfir sjúklingar (slagbilsþrýstingur ≥95. hundraðshluta fyrir aldur, kyn og hæð) valsartan í 18 mánuði til þess að meta öryggi og þol. Af þeim 150 sjúklingum sem tóku þátt í rannsókninni, voru 41 sjúklingur á samsettri meðferð með öðrum háþrýstingslyfjum. Skammtar sjúklinga voru byggðir á þyngdarflokkum þeirra fyrir byrjunarskammt og viðhaldsskammt. Sjúklingar sem vógu ≥18 til <35 kg, ≥35 til <80 kg og ≥80 til <160 kg fengu 40 mg, 80 mg og 160 mg og voru skammtar útraðir upp í 80 mg, 160 mg og 320 mg, í sömu röð, eftir eina viku. Helmingur sjúklinga í rannsókninni (50,0%, n=75) voru með krónískan nýrnasjúkdóm, þar af 29,3% (44) með krónískan nýrnasjúkdóm á öðru stigi (GFR 60-89 ml/mín/1,73 m²) eða á þriðja stigi (GFR 30-59 ml/mín/1,73 m²). Meðalminnkun á slagbilsþrýstingi var 14,9 mmHg hjá öllum sjúklingum (grunnildi 133,5 mmHg), 18,4 mmHg hjá sjúklingum með krónískan nýrnasjúkdóm (grunnildi 131,9 mmHg) og 11,5 mmHg hjá sjúklingum

sem ekki voru með krónískan nýrnasjúkdóm (grunnildi 135,1 mmHg). Hlutfall sjúklinga með heildarstjórnun á blóðþrýstingi (bæði slagbilsþrýstingur og hlébilsþrýstingur <95. hundraðshluta) var örlítið hærri en hjá hópnum með krónískan nýrnasjúkdóm (79,5%) miðað við hópinn sem ekki var með krónískan nýrnasjúkdóm (72,2%).

Klínísk reynsla hjá börnum yngri en 6 ára

Tvær klínískar rannsóknir voru gerðar hjá sjúklingum á aldrinum 1 árs til 6 ára og tóku þær til 90 og 75 sjúklinga, hvor fyrir sig. Engin börn yngri en 1 árs tóku þátt í rannsóknunum. Í fyrri rannsókninni var virkni valsartans staðfest í samanburði við lyfleysu en ekki var hægt að sýna fram á skammtaháða svörun. Í seinni rannsókninni varð meiri blóðþrýstingslækkun af stærri skömmtum af valsartani, en mismunur á svörun við misstórum skömmtum náði ekki að vera tölfræðilega marktækur og munurinn á milli lyfjameðferðar og lyfleysu var ekki marktækur. Vegna þessa ósamræmis er ekki mælt með notkun valsartans hjá þessum aldurshópi (sjá kafla 4.8).

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 fyrir börn.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög:

Eftir inntöku valsartans eins sér næst hámarksþéttni valsartans í plasma á 2–4 klst. Þegar um er að ræða töflur og 1-2 klst. þegar um er að ræða mixtúru. Heildaraðgengi er að meðaltali 23% þegar um er að ræða töflur en 39% þegar um er að ræða mixtúru. Þegar valsartan er gefið með mat minnkar útsetning (AUC notað sem mælikvarði) 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 plasmáþéttni valsartans þó orðin svipuð hjá hópi sem fær fæðu og hópi sem fastar. Þessi minnkun 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 inndælingu 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 próteínum í sermi (94-97%), aðallega albúmíni.

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.

Útskilnaður:

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. Eftir inndælingu 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 hámarksþéttni er náð og helmingunartími brotthvarfs valsartans hjá sjúklingum með hjartabilun er svipaður og hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum. AUC og C_{max} gildi valsartans eru því sem næst í réttu hlutfalli við skammtastækkun 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 (systemic exposure) fyrir valsartani hefur komið fram hjá sumum öldruðum samanborið við unga einstaklinga 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 (systemic exposure) fyrir valsartani. Því þarf ekki að aðlaga skammt fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatíníns >10 ml/mín.). Enn sem komið er liggur ekki fyrir nein reynsla af öruggi við notkun valsartans hjá sjúklingum með úthreinsun kreatíníns <10 ml/min eða sjúklingum sem gangast undir 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 ólíklegt að það hreinsist út við skilun.

Skert lifrarstarfsemi

Um 70% af þeim skammti sem frásogast er skilinn út með galli, að mestu á óbreyttu formi. Valsartan verður ekki fyrir neinum umtalsverðum umbrotum. Tvöföldun á útsetningu (AUC) sást hjá sjúklingum með væga til í miðlungi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga. Hins vegar kom ekki fram nein fylgni milli þéttni valsartans í plasma og alvarleika lifrarskerðingar. Valsartan hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (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 valsartanmixtúru (að meðaltali 0,9 til 2 mg/kg, þar sem hámarksskammtur var 80 mg), var úthreinsun (lítrar/klst./kg) valsartans bæði sambærileg á aldursbilinu 1 árs til 16 ára og svipuð og hjá fullorðnum sem fengu sama lyfjaform.

Skert nýrnastarfsemi

Notkun hjá börnum með kreatínínúthreinsun <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 kreatínínúthreinsun >30 ml/mín. Hafa skal náið 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 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 minni 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/m² (útreikningar miðast við inntöku á 320 mg/dag og 60 kg sjúkling).

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

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

Ofvöxtur nærhnoðrafrumna í nýrum kom einnig fram 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 nærhnoðrafrumna 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 angiotensin II blokka af gerð I, slík áhrif koma fram 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. 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 got). Starfræn þroskun nýrna er virkt ferli fyrsta árið í lífi manna. Því er ekki hægt að útiloka klínískt mikilvægi hjá börnum, en forklínískar upplýsingar benda ekki til þess að hafa þurfi áhyggjur af öryggi fyrir börn eldri en 1 árs.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E460)

Krospóvídón (E1202)

Kísill

Magnesiumsterat (E470b)

Vatnsfrír laktósi

Filmuhúð

Hýprómellósi (E464)

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól

Gult járnoxíð (E172)

Rautt járnoxíð (E172) (aðeins í 80 mg töflum)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkning með álþynnum (Ál/OPA/ál/PVC) með 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 filmuhúðuðum töflum.

Ekki víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Á ekki við

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Jubilant Pharmaceuticals nv
Axxes Business Park
Guldensporenpark 22, Block C, 9820 Merelbeke
Belgía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/18/100/01-02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. september 2018.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

13. september 2018.