

## Valsartan Sandoz

**M R F**

### Sandoz AS

Filmdragerad tablett 320 mg

(Valsartan Sandoz Mörkt gråviolett, oval med avfasade kanter, något konvex, skårad på en sida och märkt med "DC" på ena sidan skåran och "DC" på andra sidan skåran och med "NVR" på tablettens motsatta sida.)

Angiotensin II-antagonister

### Aktiv substans:

Valsartan

### ATC-kod:

C09CA03

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Valsartan Sandoz** filmdragerad tablett 40 mg, 80 mg, 160 mg och 320 mg

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2018-06-18.*

## Indikationer

### **Hypertoni (gäller endast 40 mg)**

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

### **Hypertoni (gäller endast 80 mg, 160 mg och 320 mg)**

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

### **Nyligen genomgången hjärtinfarkt (gäller endast 40 mg, 80 mg och 160 mg)**

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

### **Hjärtsvikt (gäller endast 40 mg, 80 mg och 160 mg)**

Behandling av vuxna patienter med symtomatisk hjärtsvikt när ACE-hämmare inte tolereras eller som en tilläggsbehandling till ACE-hämmare hos patienter som inte tolererar betablockerare och när mineralkortikoidreceptor-antagonister inte kan användas (se avsnitt Dosering och administrationssätt, Varningar och försiktighet, Interaktioner och Farmakodynamik).

## **Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Svårt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och kolestas.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt Varningar och försiktighet och Fertilitet, graviditet och amning).
- Samtidig användning av Valsartan Sandoz och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med

diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se avsnitt Interaktioner och Farmakodynamik).

## Dosering

### *Dosering*

#### **Hypertoni (gäller endast 80 mg, 160 mg och 320 mg)**

Den rekommenderade startdosen Valsartan Sandoz är 80 mg en gång dagligen. Den blodtryckssänkande effekten är påtaglig inom 2 veckor och maximal effekt uppnås inom fyra veckor. Hos vissa patienter med otillfredsställande blodtryckskontroll kan dygnsdosen ökas till 160 mg och till maximalt 320 mg.

Valsartan Sandoz kan ges tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel. Tillägg av ett diuretikum som hydroklortiazid sänker blodtrycket ytterligare hos dessa patienter (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet, Interaktioner och Farmakodynamik).

#### **Nyligen genomgången hjärtinfarkt (gäller endast 40 mg, 80 mg och 160 mg)**

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

Den maximala måldosen är 160 mg två gånger dagligen. I allmänhet rekommenderas att patienterna kommer upp i en dosnivå om 80 mg två gånger dagligen två veckor efter påbörjad

behandling och att den maximala måldosen, 160 mg två gånger dagligen, uppnås efter tre månader, baserat på patientens tolerabilitet. Om symtomgivande hypotension eller nedsatt njurfunktion uppträder, ska en dosreduktion övervägas.

Valsartan kan användas av patienter, som behandlas med andra läkemedel efter hjärtinfarkt, t.ex. trombolytika, acetylsalicylsyra, betablockerare, statiner och diuretika. Kombination med ACE-hämmare rekommenderas inte (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet, Interaktioner och Farmakodynamik). Utvärdering av patienter efter hjärtinfarkt ska alltid omfatta bedömning av njurfunktion.

### **Hjärtsvikt (gäller endast 40 mg, 80 mg och 160 mg)**

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

Valsartan kan administreras med andra behandlingar för hjärtsvikt. En trippelkombination bestående av en ACE-hämmare, valsartan och en betablockerare eller ett kaliumbesparande diuretikum rekommenderas dock inte (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Utvärdering av patienter med hjärtsvikt ska alltid inkludera en bedömning av njurfunktionen.

### ***Ytterligare information om särskilda populationer***

## **Äldre**

Ingen dosjustering är nödvändig hos äldre patienter.

## **Nedsatt njurfunktion**

Ingen dosjustering är nödvändig för vuxna patienter med kreatininclearance >10 ml/min (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Samtidig användning av valsartan och aliskiren är kontraindicerad till patienter med nedsatt njurfunktion ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se avsnitt Kontraindikationer).

## **Diabetes mellitus**

Samtidig användning av valsartan och aliskiren är kontraindicerad till patienter med diabetes mellitus (se avsnitt Kontraindikationer).

## **Nedsatt leverfunktion**

Valsartan Sandoz är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och hos patienter med kolestas (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakokinetik). Hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion utan kolestas ska dosen valsartan inte överstiga 80 mg.

## ***Pediatrik population***

### **Pediatrik hypertoni**

*Barn och ungdomar i åldern 6 till 18 år*

Den initiala dosen är 40 mg en gång dagligen för barn som väger under 35 kg och 80 mg en gång dagligen för de som väger 35 kg

eller mer. Dosen bör justeras baserat på blodtrycket. För maximal doser som studerats i kliniska studier hänvisas till tabellen nedan. Högre doser än de som anges har inte studerats och rekommenderas därför inte.

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

### *Barn yngre än 6 år*

Tillgängliga data beskrivs i avsnitt Biverkningar, Farmakodynamik och Farmakokinetik. Säkerhet och effekt av Valsartan Sandoz hos barn i åldern 1 till 6 år har emellertid inte fastställts.

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

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

### ***Användning hos pediatrika patienter i åldern 6 till 18 år med nedsatt leverfunktion***

Som hos vuxna är Valsartan Sandoz kontraindicerat hos pediatrika patienter med gravt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och hos patienter med kolestas (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar

och försiktighet och Farmakokinetik). Det finns begränsad klinisk erfarenhet med valsartan hos pediatrika patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion. Dosen valsartan ska inte överstiga 80 mg hos dessa patienter.

#### *Pediatrik hjärtsvikt och nyligen genomgången hjärtinfarkt*

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

#### *Administreringssätt*

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

## **Varningar och försiktighet**

### **Hyperkalemi**

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

### **Nedsatt njurfunktion**

Det finns för närvarande inte någon erfarenhet från säker användning hos patienter med ett kreatininclearance på  $<10$  ml/min eller hos patienter som får dialys. Därför bör valsartan användas med försiktighet hos dessa patienter. Ingen dosjustering krävs för patienter med ett kreatininclearance på  $>10$  ml/min (se avsnitt Dosering och administrationssätt och Farmakokinetik). Samtidig användning av ARB – däribland valsartan – eller ACE-hämmare och aliskiren är kontraindicerad till patienter med

nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt Kontraindikationer och Interaktioner).

### **Nedsatt leverfunktion**

Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion utan kolestas, ska Valsartan Sandoz användas med försiktighet (se avsnitt Dosering och administrationssätt och Farmakokinetik).

### **Patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter**

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

### **Njurartärstenos**

För patienter med bilateral njurartärstenos eller unilateral stenos i en kvarvarande njure har säkerheten vid användning av Valsartan Sandoz inte fastställts.

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

### **Njurtransplantation**

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

### **Primär hyperaldosteronism**

Patienter med primär hyperaldosteronism ska inte behandlas med valsartan, eftersom deras reninangiotensinsystem inte är aktiverat.

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

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

### **Graviditet**

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

### **Nyligen genomgången hjärtinfarkt (gäller endast 40 mg, 80 mg och 160 mg)**

Kombinationen av kaptopril och valsartan har inte visat på någon ytterligare klinisk nytta, i stället ökade risken för biverkningar jämfört med behandling med respektive läkemedel (se avsnitt Dosering och administrationssätt och Farmakodynamik). Därför rekommenderas inte kombinationen valsartan och ACE-hämmare.

Försiktighet ska iakttas när behandling inleds hos patienter efter hjärtinfarkt. Utvärdering av patienter efter hjärtinfarkt ska alltid omfatta bedömning av njurfunktion (se avsnitt Dosering och administrationssätt).

Användning av valsartan hos patienter efter hjärtinfarkt resulterar vanligtvis i en viss sänkning av blodtrycket, men det är oftast inte nödvändigt att avbryta behandlingen på grund av fortsatt symtomgivande hypotension, under förutsättning att doseringsanvisningarna följs (se avsnitt Dosering och administrationssätt).

### **Hjärtsvikt (gäller endast 40 mg, 80 mg och 160 mg)**

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

Försiktighet ska iakttas när behandling initieras hos patienter med hjärtsvikt. Utvärdering av patienter med hjärtsvikt ska alltid inkludera en bedömning av njurfunktionen (se avsnitt Dosering och administrationssätt).

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

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

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

### ***Angioödem***

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

### ***Andra tillstånd med stimulering av renin-angiotensinsystemet (gäller endast 320 mg)***

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

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

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt Interaktioner och Farmakodynamik).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

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

### ***Pediatrik population***

#### **Nedsatt njurfunktion**

Användning hos pediatrika patienter med ett kreatininclearance <30 ml/min och pediatrika patienter som får dialys har inte studerats. Valsartan rekommenderas därför inte till dessa patienter. Ingen dosjustering krävs för pediatrika patienter med ett kreatininclearance >30 ml/min (se avsnitt Varningar och

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

Samtidig användning av ARB – däribland valsartan – eller ACE-hämmare och aliskiren är kontraindicerad till patienter med nedsatt njurfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se avsnitt Kontraindikationer och Interaktioner).

### **Nedsatt leverfunktion**

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

### **Interaktioner**

#### **Dubbel blockad av renin-angiotensin-systemet (RAS) med ARB, ACE-hämmare och aliskiren**

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

Försiktighet krävs vid samtidig administrering av ARB, däribland valsartan, och andra preparat som blockerar RAAS, såsom ACE-hämmare och aliskiren (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Samtidig användning av angiotensinreceptorantagonister (ARB) – däribland valsartan – eller hämmare av angiotensinkonverterande enzym (ACE-hämmare) och aliskiren till patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).

### ***Samtidig användning rekommenderas inte***

#### *Litium*

Reversibla öknings av serumkoncentrationen av litium samt toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med ACE-hämmare eller angiotensin II- receptorantagonister däribland valsartan. Om denna kombination visar sig vara nödvändig, rekommenderas en noggrann övervakning av litiumnivåerna i serum. Om även diuretika används kan det antas att risken för litiumtoxicitet ökar ytterligare.

#### *Kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg, saltersättningsmedel som innehåller kalium och andra substanser som kan höja kaliumnivåerna*

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

### ***Försiktighet krävs vid samtidig användning***

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

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

### *Transportproteiner*

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

### *Övriga*

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

### ***Pediatrik population***

Vid hypertoni hos barn och ungdomar, där underliggande njuravvikelse är vanliga, rekommenderas försiktighet vid samtidig

användning av valsartan och andra substanser, som hämmar reninangiotensin-aldosteronsystemet vilket kan öka serumkalium. Njurfunktion och serumkalium bör följas noggrant.

## **Graviditet**

Angiotensin II-antagonister bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Angiotensin II-antagonister är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga: en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-antagonister men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas. Det är känt att behandling med angiotensin II-antagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se också avsnitt Prekliniska uppgifter).

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

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

## **Amning**

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

## **Fertilitet**

Valsartan hade inga negativa effekter på reproduktionen hos han- eller honråttor vid perorala doser upp till 200 mg/kg/dag. Denna dos är 6 gånger den maximala rekommenderade humana dosen, baserat på  $\text{mg}/\text{m}^2$  (beräkningarna utgår från en oral dos på 320 mg/dag och en 60-kg patient).

## **Trafik**

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

## **Biverkningar**

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

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

Biverkningarna är klassificerade efter frekvens, med de vanligaste först, på följande sätt: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), inklusive enstaka rapporter. Inom varje frekvensområde rangordnas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

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

- Hypertoni

| <i><b>Frekvens</b></i>          | <i><b>Biverkning</b></i>                                        |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>  |                                                                 |
| Ingen känd frekvens             | Sänkt hemoglobin, sänkt hemato krit, neutropeni, trombocytopeni |
| <b>Immunsystemet</b>            |                                                                 |
| Ingen känd frekvens             | Överkänslighet inklusive serumsjuka                             |
| <b>Metabolism och nutrition</b> |                                                                 |
| Ingen känd frekvens             | Ökning av serumkalium, hyponat remi                             |
| <b>Öron och balansorgan</b>     |                                                                 |
| Mindre vanliga                  | Vertigo                                                         |
| <b>Blodkär</b>                  |                                                                 |
| Ingen känd frekvens             | Vaskulit                                                        |

| <b><i>Frekvens</i></b>                                             | <b><i>Biverkning</i></b>                                         |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</b>                    |                                                                  |
| Mindre vanliga                                                     | Hosta                                                            |
| <b>Magtarmkanalen</b>                                              |                                                                  |
| Mindre vanliga                                                     | Buksmärta                                                        |
| <b>Lever och gallvägar</b>                                         |                                                                  |
| Ingen känd frekvens                                                | Förhöjda leverfunktionsvärden inklusive ökning av serumbilirubin |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                                     |                                                                  |
| Ingen känd frekvens                                                | Angioneurotiskt ödem, bullös dermatit, utslag, klåda             |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>                       |                                                                  |
| Ingen känd frekvens                                                | Myalgi                                                           |
| <b>Njurar och urinvägar</b>                                        |                                                                  |
| Ingen känd frekvens                                                | Njursvikt och nedsatt njurfunktion, förhöjt serumkreatinin       |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> |                                                                  |
| Mindre vanliga                                                     | Trötthet                                                         |

### ***Pediatrisk population***

#### **Hypertoni**

Den blodtryckssänkande effekten av valsartan har utvärderats i två randomiserade, dubbelblinda kliniska studier (båda följdes av en fortsättningsperiod eller -studie) och en öppen studie. Dessa studier omfattade 711 pediatriska patienter i åldern 6 år till under 18 år med och utan kronisk njursjukdom, och 560 av dessa

patienter fick valsartan. Med undantag för enstaka fall av gastrointestinala störningar (såsom magsmärtor, illamående, kräkningar) och yrsel, har inga relevanta skillnader i fråga om typ, frekvens och svårighetsgrad av biverkningar identifierats i säkerhetsprofilen för pediatrika patienter i åldrarna 6 till under 18 år jämfört med vad som tidigare rapporterats för vuxna.

En poolad analys av 560 pediatrika hypertoni-patienter (i åldern 6–17 år) som fick antingen valsartanmonoterapi [n = 483] eller blodtryckssänkande kombinationsbehandling som omfattade valsartan [n = 77] genomfördes. Av dessa 560 patienter hade 85 (15,2 %) kronisk njursjukdom (GFR i utgångsläget < 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Totalt 45 patienter (8,0 %) avbröt en studie på grund av biverkningar. Totalt 111 patienter (19,8 %) fick en biverkning, och de vanligaste var huvudvärk (5,4 %), yrsel (2,3 %) och hyperkalemi (2,3 %). Hos patienter med kronisk njursjukdom var de vanligaste biverkningarna hyperkalemi (12,9 %), huvudvärk (7,1 %), ökad kreatininhalt i blodet (5,9 %) och hypotoni (4,7 %). Hos patienter utan kronisk njursjukdom var de vanligaste biverkningarna huvudvärk (5,1 %) och yrsel (2,7 %). Biverkningar sågs oftare hos patienter som fick valsartan i kombination med andra blodtryckssänkande läkemedel än hos dem som fick valsartan ensamt.

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

I en dubbelblind, randomiserad studie på 90 barn i åldern 1 till 6 år, som följdes av en ettårig öppen förlängning, observerades två

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

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

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

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

| <i><b>Frekvens</b></i>          | <i><b>Biverkning</b></i>            |
|---------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>  |                                     |
| Ingen känd frekvens             | Trombocytopeni                      |
| <b>Immunsystemet</b>            |                                     |
| Ingen känd frekvens             | Överkänslighet inklusive serumsjuka |
| <b>Metabolism och nutrition</b> |                                     |
| Metabolism och nutrition        | Hyperkalemi                         |

| <b><i>Frekvens</i></b>                          | <b><i>Biverkning</i></b>               |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Ingen känd frekvens                             | Förhöjt serumkalium, hyponatremi       |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>       |                                        |
| Vanliga                                         | Yrsel, postural yrsel                  |
| Mindre vanliga                                  | Synkope, huvudvärk                     |
| <b>Öron och balansorgan</b>                     |                                        |
| Mindre vanliga                                  | Vertigo                                |
| <b>Hjärtat</b>                                  |                                        |
| Mindre vanliga                                  | Hjärtsvikt                             |
| <b>Blodkärl</b>                                 |                                        |
| Vanliga                                         | Hypotoni, ortostatisk hypotoni         |
| Ingen känd frekvens                             | Vaskulit                               |
| <b>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</b> |                                        |
| Mindre vanliga                                  | Hosta                                  |
| <b>Magtarmkanalen</b>                           |                                        |
| Mindre vanliga                                  | Illamående, diarré                     |
| <b>Lever och gallvägar</b>                      |                                        |
| Ingen känd frekvens                             | Förhöjda leverfunktionsvärden          |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                  |                                        |
| Mindre vanliga                                  | Angioneurotiskt ödem                   |
| Ingen känd frekvens                             | Bullös dermatit, utslag, klåda         |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>    |                                        |
| Ingen känd frekvens                             | Myalgi                                 |
| <b>Njurar och urinvägar</b>                     |                                        |
| Vanliga                                         | Njursvikt och nedsatt njurfunktion     |
| Mindre vanliga                                  | Akut njursvikt, förhöjt serumkreatinin |

| <b><i>Frekvens</i></b>                                             | <b><i>Biverkning</i></b> |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Ingen känd frekvens                                                | Ökning av urea i blod    |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> |                          |
| Mindre vanliga                                                     | Asteni, trötthet         |

### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).  
Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## **Överdoser**

### **Symtom**

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

### **Behandling**

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

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

Det är inte sannolikt att valsartan avlägsnas med hemodialys.

## **Farmakodynamik**

Valsartan är en oralt aktiv, potent och specifik angiotensin II (Ang II)-receptorantagonist. Det verkar selektivt på AT1-receptorsubtypen, som förmedlar de kända effekterna av angiotensin II. De ökade plasmanivåerna av Ang II efter AT1-receptorblockad med valsartan kan stimulera den oblockerade AT2-receptorn, vilket tycks motverka effekten av AT1-receptorn. Valsartan utövar ingen partiell agonistisk aktivitet på AT1-receptorn och har mycket (ungefär 20 000 gånger) större affinitet för AT1-receptorn än för AT2-receptorn. Valsartan binder inte till och blockerar inte andra hormonreceptorer eller jonkanaler som är av betydelse för kardiovaskulär reglering. Valsartan hämmar inte ACE (även kallat kininas II) som omvandlar Ang I till Ang II och bryter ned bradykinin. Eftersom de inte har någon effekt på ACE och inte potentierar bradykinin eller substans P, är det osannolikt att angiotensin II-antagonister är förknippade med hosta. I kliniska prövningar där valsartan jämfördes med ACE-hämmare var incidensen av torrhosta signifikant ( $p < 0,05$ ) lägre hos patienter som behandlades med valsartan (2,6 %) än hos patienter som behandlades med en ACE-hämmare (7,9 %). I en klinisk prövning på patienter med anamnes på torrhosta vid behandling med ACE-hämmare, förekom hosta hos 19,5 % av patienterna i prövningen som fick valsartan och 19,0 % av dem som fick ett tiaziddiuretikum, jämfört med 68,5 % av dem som behandlades med en ACE-hämmare ( $p < 0,05$ ).

**Hypertoni (gäller endast 80 mg, 160 mg och 320 mg)**

Vid tillförsel av valsartan till patienter med hypertoni sker en reduktion av blodtrycket utan att hjärtfrekvensen påverkas. Efter oral administrering av engångsdos av valsartan ses hos de flesta patienter en blodtryckssänkande effekt inom 2 timmar, vilken är maximal inom 4 till 6 timmar. Effekten kvarstår i 24 timmar efter administrering. Vid upprepade administreringar är den blodtryckssänkande effekten påtaglig inom 2 veckor och maximal effekt uppnås inom 4 veckor och denna kvarstår vid långtidsbehandling. Vid kombination med hydroklortiazid erhålls en signifikant ytterligare sänkning av blodtrycket. Plötslig utsättning av valsartan har inte varit förknippad med någon rekyleffekt ("reboundfenomen") när det gäller hypertoni eller några andra kliniska biverkningar.

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

I studien DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) undersöktes ytterligare effekten av valsartan när det gällde att reducera UAE hos 391 hypertonipatienter (BT=150/88 mm Hg) med typ 2-diabetes, albuminuri (medelvärde=102 µg/min; 20–700 µg/min)

och bevarad njurfunktion (genomsnittligt serumkreatinin = 80 µmol/l). Patienterna randomiserades till att få en av 3 doser av valsartan (160, 320 och 640 mg en gång dagligen) och de behandlades i 30 veckor. Syftet med studien var att fastställa optimal dos av valsartan för reduktion av UAE hos hypertonipatienter med typ 2-diabetes. Vid 30 veckor var den procentuella förändringen av UAE signifikant reducerad med 36 % jämfört med utgångsvärdet vid behandling med valsartan 160 mg (95 % KI: 22 till 47 %) och med 44 % vid behandling med valsartan 320 mg (95 % KI: 31 till 54 %). Man drog slutsatsen att 160–320 mg valsartan gav kliniskt relevant reduktion av UAE hos hypertonipatienter med typ 2-diabetes.

### **Nyligen genomgången hjärtinfarkt (gäller endast 40 mg, 80 mg och 160 mg)**

Studien VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarctiOn) var en randomiserad, kontrollerad, multinationell, dubbelblind studie med 14 703 patienter med akut hjärtinfarkt och tecken, symptom eller radiologiska bevis på kronisk hjärtsvikt och/eller systolisk vänsterkammardysfunktion (ejektionsfraktion  $\leq 40$  % med radionuklidventrikulografi eller  $\leq 35$  % med ekokardiografi eller kontrastangiografi av vänsterkammaren). patienterna randomiserades inom 12 timmar till 10 dagar efter debut av symtom på hjärtinfarkt till valsartan, kaptopril eller kombinationen av båda. Behandlingstiden var 2 år i medeltal. Det primära effektmåttet var tid till total mortalitet.

Valsartan var lika effektivt som kaptopril för att reducera total mortalitet efter hjärtinfarkt. Totalmortaliteten var likartad i valsartan- (19,9 %), kaptopril- (19,5 %) och valsartan + kaptopril- (19,3 %) grupperna. Kombination av valsartan och kaptopril gav ingen ytterligare nytta jämfört med kaptopril ensamt. Det var ingen

skillnad mellan valsartan och kaptopril i total mortalitet baserat på ålder, kön, etnisk folkgrupp, behandling före studiestart eller bakomliggande sjukdom. Valsartan var även effektivt när det gällde att förlänga tiden till och reducera kardiovaskulär mortalitet, sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt, återkommande hjärtinfarkt, återupplivning vid hjärtstillestånd och icke-fatal stroke (sekundärt sammansatt effektmått).

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

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

### **Hjärtsvikt (gäller endast 40 mg, 80 mg och 160 mg)**

Val-HeFT var en randomiserad, kontrollerad, multinationell klinisk prövning med valsartan jämfört med placebo med avseende på morbiditet och mortalitet hos 5 010 hjärtsviktpatienter enligt NYHA-klass II (62 %), III (36 %) och IV (2 %) med LVEF <40 % och

intern, diastolisk vänsterkammardiameter (LVIDD) >2,9 cm/m<sup>2</sup>, vilka behandlades på sedvanligt sätt. Behandlingen före studiestart inkluderade ACE-hämmare (93 %), diuretika (86 %), digoxin (67 %) och betablockerare (36 %). Uppföljningstiden var i genomsnitt nästan två år. Den dagliga medeldosen av valsartan var 254 mg i Val-HeFT. Studien hade två primära effektmått: totalmortalitet (tid till dödsfall) och sammansatt mortalitet och hjärtsviktsmorbiditet (tid till första morbida händelse) definierad som dödsfall, plötslig död med återupplivning, sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller intravenös tillförsel av inotropa eller vasodilaterande läkemedel under fyra timmar eller mer utan sjukhusinläggning.

Totalmortalitet var likartad ( $p=NS$ ) i grupperna som fick valsartan (19,7 %) och placebo (19,4 %).

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

I en subgrupp av patienter som inte fick ACE-hämmare ( $n=366$ ) var nyttan avseende morbiditet störst.

I denna subgrupp minskade totalmortaliteten signifikant vid behandling med valsartan med 33 % jämfört med placebo (95 % KI: -6 % till 58 %) (17,3 % med valsartan mot 27,1 % med placebo) och den sammansatta mortalitets- och morbiditetsrisken reducerades signifikant med 44 % (24,9 % med valsartan mot 42,5 % med placebo).

Hos patienter som fick en ACE-hämmare utan betablockerare var totalmortaliteten likartad ( $p=NS$ ) i grupperna som fick valsartan (21,8 %) och placebo (22,5 %). Den sammansatta mortalitets- och

morbiditetsrisken var signifikant reducerad med 18,3 % (95 % KI: 8 % till 28 %) med valsartan jämfört med placebo (31,0 % mot 36,3 %).

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

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

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

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni

observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

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

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

### ***Pediatrik population***

#### **Hypertoni**

Den blodtryckssänkande effekten av valsartan har utvärderats i fyra randomiserade, dubbelblinda kliniska studier och en öppen studie på 711 pediatrika patienter från 6 till under 18 år och 165 pediatrika patienter från 1 till 6 års ålder. Sjukdomar i njurar och urinvägar samt fetma var de vanligaste bakomliggande sjukdomstillstånden som bidrog till högt blodtryck hos barnen som deltog i dessa studier.

### ***Klinisk erfarenhet hos barn 6 år eller äldre***

I en klinisk studie med 261 hypertensiva pediatrika patienter 6 till 16 år, fick patienter som vägde <35 kg 10, 40 eller 80 mg valsartan-tabletter dagligen (låga, medelhöga och höga doser), och patienter som vägde ≥35 kg fick 20, 80 och 160 mg valsartan-tabletter dagligen (låga, medelhöga och höga doser). Efter 2 veckor, reducerade valsartan både systoliskt och diastoliskt blodtryck på ett dosberoende sätt. Överlag minskade de tre dosnivåerna av valsartan (låg, medelhög och hög) signifikant det systoliska blodtrycket med 8, 10, respektive 12 mmHg från basnivåvärdet.

Patienterna re-randomiserades till antingen att fortsätta ta samma dos av valsartan eller byta till placebo. Hos patienter som fortsatte med medelhöga och höga doser av valsartan var systoliskt blodtryck vid dalvärdet -4 och -7 mmHg lägre än patienter som fick placebo.

Hos patienter som fick den lägre dosen av valsartan var systoliskt blodtryck vid dalvärdet liknande det som patienter som fick placebo. Sammantaget var den dosberoende, blodtryckssänkande effekten av valsartan genomgående i alla demografiska undergrupper.

I en annan klinisk studie med 300 hypertensiva pediatrika patienter 6 till 18 år, randomiserades berättigade patienter att ta valsartan- eller enalapril-tabletter i 12 veckor. Barn som vägde mellan ≥18 kg och <35 kg fick valsartan 80 mg eller enalapril 10 mg, de mellan ≥35 kg och <80 kg fick valsartan 160 mg eller enalapril 20 mg, de som är ≥80 kg fick valsartan 320 mg eller enalapril 40 mg. Reduktionen av systoliskt blodtryck var jämförbar hos patienter som fick valsartan (15 mmHg) och enalapril (14

mmHg) (non-inferiority p-värde <0,0001). Konsekventa resultat observerades för diastoliskt blodtryck med minskningar på 9,1 mmHg och 8,5 mmHg med valsartan respektive enalapril.

I en tredje, öppen klinisk studie med 150 pediatrika hypertonipatienter i åldern 6–17 år fick lämpliga patienter (systoliskt blodtryck  $\geq$  95:e percentilen för ålder, kön och längd) valsartan i 18 månader för att utvärdera säkerhet och tolerabilitet. Av de 150 patienterna som deltog i denna studie fick 41 patienter också samtidig blodtryckssänkande behandling. Start- och underhållsdoser bestämdes enligt patientens viktkategori. Patienter som vägde > 18 till < 35 kg,  $\geq$  35 till < 80 kg och  $\geq$  80 till < 160 kg fick 40 mg, 80 mg respektive 160 mg och doserna titrerades till 80 mg, 160 mg respektive 320 mg efter en vecka. Hälften av patienterna i studien (50,0 %, n = 75) hade kronisk njursjukdom, varav 29,3 % (44) hade kronisk njursjukdom av grad 2 (GFR 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) eller grad 3 (GFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Den genomsnittliga sänkningen av det systoliska blodtrycket var 14,9 mmHg för alla patienter (utgångsläge 133,5 mmHg), 18,4 mmHg för patienter med kronisk njursjukdom (utgångsläge 131,9 mmHg) och 11,5 mmHg för patienter utan kronisk njursjukdom (utgångsläge 135,1 mmHg). Andelen patienter som uppnådde total blodtryckskontroll (både systoliskt och diastoliskt blodtryck < 95:e percentilen) var något högre i gruppen med kronisk njursjukdom (79,5 %) jämfört med gruppen utan kronisk njursjukdom (72,2 %).

### ***Klinisk erfarenhet hos barn under 6 år***

Två kliniska studier utfördes på patienter i åldern 1 till 6 år med 90 respektive 75 patienter. Inga barn yngre än 1 år inkluderades i dessa studier. I den första studien bekräftades effekten av valsartan jämfört med placebo, men en dosberoende effekt kunde

inte påvisas. I den andra studien, var förhöjda doser av valsartan förenande med större blodtrycksminskningar, men den dosberoende trenden nådde inte statistisk signifikans och behandlingsskillnaden mot placebo var inte signifikant. På grund av dessa motsägelser rekommenderas inte valsartan i denna åldersgrupp (se avsnitt Biverkningar).

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

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

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

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

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni

observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

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

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

## **Farmakokinetik**

### ***Absorption:***

Efter oral administrering av valsartan ensamt, uppnås maximal plasmakoncentration av valsartan efter 2–4 timmar med tabletter och 1–2 timmar med lösningen. Genomsnittlig absolut biotillgänglighet är 23 % med tabletter och 39 % med lösningen. När valsartan ges tillsammans med föda, minskar exponeringen (mätt som AUC) för valsartan med ca 40 % och maximal plasmakoncentration ( $C_{\max}$ ) med ca 50 %.

Plasmakoncentrationerna av valsartan från ca 8 tim efter

administrering är dock desamma med eller utan födointag. Denna minskning av AUC är dock inte förknippad med någon kliniskt signifikant minskad terapeutisk effekt och valsartan kan därför ges antingen med eller utan föda.

### ***Distribution:***

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

### ***Metabolism:***

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

### ***Eliminering:***

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

**Hos patienter med hjärtsvikt (gäller endast 40 mg, 80 mg och 160 mg):**

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

### ***Särskilda populationer***

#### **Äldre**

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

#### ***Nedsatt njurfunktion***

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

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

## **Nedsatt leverfunktion**

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

## **Pediatrik population**

I en studie på 26 hypertensiva pediatrika patienter (i åldern 1 till 16 år), gavs en enkeldos av en suspension med valsartan (medelvärde: 0,9 till 2 mg/kg, med en maximal dos på 80 mg). Clearance (liter/timme/kg) av valsartan var jämförbar i hela åldersgruppen från 1 till 16 år och liknar den för vuxna, som erhållit samma formulering.

## **Nedsatt njurfunktion**

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

## **Prekliniska uppgifter**

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

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

I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser valsartan (200–600 mg/kg) en sänkning av röda blodkroppsparametrar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit) hos råtta, samt tecken på förändringar i njurhemodynamik (något förhöjd urea i plasma, renal tubulär hyperplasi och basofili hos hanråttor). Dessa doser hos råtta (200 till 600 mg/kg/dag) är ca 6 och 18 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa baserat på mg/m<sup>2</sup> (beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag och en patient som väger 60 kg).

Liknande doser gav likartade förändringar hos marmosetter, även om de var allvarligare, särskilt i njurarna där förändringarna utvecklades till nefropati med förhöjda urea- och kreatininvärden. Hypertrofi i njurarnas juxtaglomerulära celler sågs hos båda arterna. Alla förändringar ansågs vara orsakade av valsartans farmakologiska effekt, som ger långvarig hypotension, särskilt hos marmosetter. Vid terapeutiska doser av valsartan hos människa, tycks hypertrofin av renala juxtaglomerulära celler sakna relevans.

### ***Pediatrisk population***

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

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

En filmdragerad tablett innehåller 40 mg valsartan.

En filmdragerad tablett innehåller 80 mg valsartan.

En filmdragerad tablett innehåller 160 mg valsartan.

En filmdragerad tablett innehåller 320 mg valsartan.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

### **Förteckning över hjälpämnen**

#### **Tablettkärna:**

Mikrokristallin cellulosa

Krospovidon

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

Magnesiumstearat

**Filmdragering:**

***40 mg:***

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Makrogol 8000

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

***80 mg:***

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Makrogol 8000

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

***160 mg:***

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Makrogol 8000

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

***320 mg:***

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Makrogol 8000

Gul järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)  
Svart järnoxid (E172)

## **Blandbarhet**

Ej relevant.

## **Miljöpåverkan**

*Miljöinformationen för valsartan är framtagen av företaget Novartis för Angiosan, Angiosan Comp, Angiosan®, COPALIA, Copalia HCT, DAFIRO, Dafiro HCT, Diovan, Diovan®, Diovan® Comp, Entresto, Entresto®, Exforge HCT®, Exforge®, IMPRIDA, Imprida HCT, Neparvis, Valsartan Novartis, Valsartan/Hydroklortiazid Novartis*

Miljörisk: Användning av valsartan har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Valsartan bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Valsartan har låg potential att bioackumuleras.

## **Detaljerad miljöinformation**

### **Environmental Risk Classification**

### **Predicted Environmental Concentration (PEC)**

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 1922.79 \cdot 100 = 0.263 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 1922.79 kg valsartan (sum of 1272.86 kg valsartan and 649.63 kg as valsartan proportion from amount of valsartan in 1429.04 kg sakubitril-valsartannatriumhydrat\*) (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).

\*The molecular weight of sacubitril-valsartan (Entresto®) is 1916 g/mol, and this contains two molecules of valsartan (435.5 g/mol x 2), so approx. 45.46% of the sacubitril-valsartan sodium hydrate corresponds to valsartan, which implies that the 1429.04 kg correspond to 649.63 kg valsartan.

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0, if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden =  $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

## **Predicted No Effect Concentration (PNEC)**

### **Ecotoxicological studies**

*Green algae (Pseudokirchneriella subspicata)* (OECD201) (NOTOX Project 490976):

EC50 72 h (growth rate) > 100.0 mg/L

NOEC = 100.0 mg/L

*Crustacean (Daphnia magna)*:

### **Acute toxicity**

EC50 48 h (immobilisation) > 100.0 mg/L (OECD202)

(ECOTOXICOLOGY CIGY NO. 948128)

### **Chronic toxicity**

NOEC 21 days (parental mortality and reproduction) = 5.6 mg/L (OECD 211) (NOTOX Study No. 464434)

*Fish:*

Acute toxicity (*Oncorhynchus mykiss*, rainbow trout)

LC50 96 h (mortality) > 100.0 mg/L (OECD203) (ECOTOXICOLOGY CIGY NO. 948130)

Chronic toxicity (*Pimephales promelas*, fathead minnow)

NOEC 30 days = 10.0 mg/L; no effect up to the highest concentration tested (OECD 210) (NOTOX Study No. 464445)

*Other ecotoxicity data:*

Bacterial respiration inhibition

EC<sub>50</sub> 3 h > 750 mg/L

NOEC = 750 mg/L (activated sludge respiration inhibition) (OECD209) (NOTOX Project 490977)

Sediment-dwelling organisms (*Chironomus riparius*, non-biting midge)

NOEC 28 days = 400.0 mg/kg dry weight (OECD 218) (NOTOX Project 490978)

PNEC derivation:

PNEC = 560 µg/L

PNEC (µg/L) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used if three chronic toxicity studies from three trophic levels are available. The NOEC for *Daphnia magna* reproduction has been used for this calculation.

**Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)**

PEC/PNEC = 0.263 µg/L / 560 µg/L = 0.00047, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "Use of valsartan has been considered to result in insignificant environmental risk."

**Degradation**

**Biotic degradation**

*Ready degradability:*

0 % degradation in 28 days, not readily biodegradable (92/69/EC (L383) C.4-C). (ECOTOXICOLOGY CIGY NO. 948127)

*Simulation studies:*

DT<sub>50</sub> (total system) = 12.0 – 16.1 days

DT<sub>90</sub> (total system) = 39.8 – 53.6 days (OECD 308, 191 days). (RCC Study No. B40590)

< 15 % parent substance remaining at the end of the study

45-50 % non-extractable residues at the end of the study (up to two times: acetonitrile:water (4:1, v/v), followed by soxhlet acetonitrile: water (4:1, v/v))

*Justification of chosen degradation phrase:*

According to the pass criteria for OECD308 studies, valsartan can be classified as 'Valsartan is degraded in the environment' (DT<sub>50</sub> for total system < 32 days)

## **Bioaccumulation**

*Partitioning coefficient:*

Log Dow = 1.2 at pH 7 (OECD117)

Log P = 2.8 at pH 2.5 (NOTOX Project 490979)

*Justification of chosen bioaccumulation phrase:*

Since log Dow < 4 at pH 7, valsartan has low potential for bioaccumulation.

## **Excretion (metabolism)**

Valsartan is primarily eliminated in feces (about 83% of dose) and urine (about 13% of dose), mainly as unchanged drug. (Diovan<sup>®</sup> (valsartan) Core Data Sheet, 2018)

## **PBT/vPvB assessment**

Valsartan cannot be considered a potential PBT substance.

## References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. [http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/informa](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa)
- NOTOX Project 490976. Fresh water algal growth inhibition test with valsartan/DS 21. Final report: August 04, 2009.
- ECOTOXICOLOGY CIGY NO.948128.
- NOTOX Study No. 464434. *Daphnia magna* reproduction test with VAA489 VAL (semi-static). Final Report: Sept 26, 2006.
- ECOTOXICOLOGY CIGY NO. 948130.
- NOTOX Study No. 464445. Fish early-life stage toxicity test with VAA489 VAL (semi-static). Final Report: July 12, 2006.
- NOTOX Project 490977. Activated sludge respiration inhibition test with valsartan/DS 21. Final report: August 20, 2009.
- NOTOX Project 490978. Sediment-water Chironomid toxicity test using sediment spiked with valsartan/DS 21. Final report: October 01, 2009.
- ECOTOXICOLOGY CIGY NO. 948127. PBS 858 DS. Report on the test for ready biodegradability of PBS 858 DS in the carbondioxide evolution test. Final report: September 21, 1995.

- RCC Study No. B40590. 14C-VAH631 VAL DS. Route and rate of degradation in aerobic aquatic sediment systems. Final report: May 26, 2008.
- NOTOX Project 490979. Determination of the partition coefficient of valsartan/DS 21. Final report: July 01, 2009.
- DIOVAN<sup>®</sup> (valsartan). Core Data Sheet. Version 3.0. 10-Sep-2018.

## Hållbarhet, förvaring och hantering

### Hållbarhet

3 år.

### Särskilda förvaringsanvisningar

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

### Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## Förpackningsinformation

*Filmdragerad tablett 40 mg Gul, oval filmdragerad tablett med avfasade kanter, något konvex, skårad på en sida och märkt med "D" på ena sidan skåran och "O" på andra sidan skåran och med "NVR" på tablettens motsatta sida. Tabletten kan delas i två lika stora delar.*

28 tablett(er) blister, 117:25, F

*Filmdragerad tablett 80 mg Blekröd, rund filmdragerad tablett med avfasade kanter, skårad på en sida och märkt med "D" på ena*

sidan skåran och "V" på andra sidan skåran och med "NVR" på tablettens motsatta sida.

98 tablett(er) blister, 146:49, F

*Filmdragerad tablett 160 mg* Gråorange, oval filmdragerad tablett, något konvex, skårad på en sida och märkt med "DX" på ena sidan skåran och "DX" på andra sidan skåran och med "NVR" på tablettens motsatta sida.

98 tablett(er) blister, 214:12, F

*Filmdragerad tablett 320 mg* Valsartan Sandoz Mörkt gråviolett, oval med avfasade kanter, något konvex, skårad på en sida och märkt med "DC" på ena sidan skåran och "DC" på andra sidan skåran och med "NVR" på tablettens motsatta sida.

98 tablett(er) blister, 451:24, F