

## Diovan®

MR EF

### Novartis

Filmdragerad tablett 160 mg

(grå-orange, oval tablett, något konvex, brytskåra på ena sidan och märkt med DX på ena sidan av brytskåran och DX på andra sidan av brytskåran och NVR på den andra sidan av tabletten. Brytskåran är bara till för att underlätta nedsväljning.)

Angiotensin II-receptorblockerare

### Aktiv substans:

Valsartan

### ATC-kod:

C09CA03

Läkemedel från Novartis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Diovan®** filmdragerad tablett 40 mg, 80 mg, 160 mg och 320 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 2019-09-25.

## Indikationer

### Hypertoni (gäller endast styrkan 40 mg)

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

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

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

### Nyligen genomgången hjärtinfarkt (gäller endast styrkorna 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 Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

### **Hjärtsvikt (gäller endast styrkorna 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 Dosering, Varningar och försiktighet, Interaktioner och Farmakodynamik).

## **Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i Innehåll.
- Svårt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och kolestas.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se Varningar och försiktighet och Graviditet).
- Samtidig användning av Diovan och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) (se Interaktioner och Farmakodynamik).

## **Dosering**

### **Dosering**

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

Den rekommenderade startdosen Diovan 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.

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

#### *Nyligen genomgången hjärtinfarkt (gäller endast styrkorna 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 symptomgivande 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 Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Utvärdering av patienter efter hjärtinfarkt ska alltid omfatta bedömning av njurfunktion.

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

Den rekommenderade startdosen Diovan 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 samtida diuretika ska övervägas. Den maximalt administrerade dygnsdosen i kliniska prövningar är 320 mg i uppdelade doser.

Valsartan kan administreras tillsammans med andra behandlingar för hjärtsvikt. En trippelkombination bestående av en ACE-hämmare, valsartan och en betablockerare eller ett kaliumsparande diuretikum

rekommenderas dock inte (se Varningar och försiktighet och Farmakodynamik). Utvärdering av patienter med hjärtsvikt ska alltid inkludera en bedömning av njurfunktionen.

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

Ingen dosjustering är nödvändig hos äldre patienter.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

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

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Diovan är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och hos patienter med kolestas (se 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*

För barn och ungdomar som inte kan svälja tabletter rekommenderas användning av Diovan oral lösning. Den systemiska exponeringen och den maximala plasmakoncentrationen av valsartan är cirka 1,7 gånger respektive 2,2 gånger högre med lösningen jämfört med tabletterna.

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

För Diovan tabletter är den initiala dosen 40 mg en gång dagligen för barn som väger under 35 kg och 80 mg en gång dagligen för de som väger 35 kg eller mer. Dosen bör justeras baserat på blodtrycket och tolerabilitet. För maximala doser som studerats i kliniska studier hänvisas till tabellen nedan.

Högre doser än de som anges har inte studerats och rekommenderas därför inte.

Vikt	Maximala dosen av tablett 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

För barn som redan har börjat med valsartan före sex års ålder, se doserna för Diovan oral lösning (barn i åldern 1 upp till 6 år).

#### *Barn under 6 år*

För barn i åldern 1 till 5 år och för dem som har svårt att svälja tabletten rekommenderas Diovan oral lösning. Tillgängliga data beskrivs i Biverkningar, Farmakodynamik och Farmakokinetik. Säkerhet och effekt av Diovan hos barn under 1 år har inte fastställts.

#### *Byte från Diovan oral lösning till Diovan tabletter*

Om ett byte från Diovan oral lösning till Diovan tabletter anses kliniskt viktigt, ska inledningsvis samma dos i mg ges. Därefter bör frekvent kontroll av blodtrycket ske med hänsyn till eventuell underdosering och dosen ska titreras ytterligare baserat på blodtrycket och tolerabilitet.

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

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

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

Som hos vuxna är Diovan kontraindicerat hos pediatrika patienter med gravt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och hos patienter med kolestas (se Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakodynamik). Det finns begränsad klinisk erfarenhet med Diovan 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*

Diovan 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**

Diovan 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 Dosering och Farmakokinetik).

### **Nedsatt leverfunktion**

Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion utan kolestas, ska Diovan användas med försiktighet (se Dosering 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 Diovan 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 Diovan inte fastställts.

Korttidsadministrering av Diovan 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 Diovan hos patienter som nyligen har genomgått njurtransplantation.

### **Primär hyperaldosteronism**

Patienter med primär hyperaldosteronism ska inte behandlas med Diovan, eftersom deras renin-angiotensinsystem 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 Kontraindikationer och Graviditet).

### **Nyligen genomgången hjärtinfarkt (gäller endast styrkorna 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 Dosering 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 Dosering).

Användning av Diovan 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 Dosering).

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

Risken för biverkningar, i synnerhet hypertoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt), kan öka när Diovan används i kombination med en ACE-hämmare. Hos patienter med hjärtsvikt har inte trippelkombinationen bestående av en ACE-hämmare, en betablockerare och Diovan visat någon klinisk nytta (se 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 Dosering).

Användning av Diovan 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 Dosering).

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 Diovan 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 Diovan bör omedelbart avbrytas hos patienter som utvecklar angioödem och Diovan bör inte ges igen (se Biverkningar).

### **Andra tillstånd med stimulering av renin-angiotensinsystemet (gäller endast styrkan 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 Diovan 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-antagonister 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 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 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 försämrans njurfunktionen.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Som hos vuxna, är Diovan kontraindicerat hos pediatrika patienter med gravt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och hos patienter med kolestas (se Kontraindikationer och Farmakokinetik). Det finns begränsad klinisk erfarenhet med Diovan 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-aldosteronsystemet (RAAS) med ARB, ACE-hämmare eller 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 Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

### 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-antagonister, däribland Diovan. Om denna kombination visar sig vara nödvändig, rekommenderas en noggrann övervakning av litiumnivåerna i serum. Om ett diuretikum dessutom används, kan risken för litiumtoxicitet förmodligen öka ytterligare.

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

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

### Försiktighet krävs vid samtidig användning

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

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

#### *Transportproteiner*

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

#### *Övriga*

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

### Pediatrik population

Vid hypertoni hos barn och ungdomar, där underliggande njuravvikelse är vanliga, rekommenderas försiktighet vid samtidig användning av valsartan och andra substanser, som hämmar renin-angiotensin-aldosteronsystemet vilket kan öka serumkalium. Njurfunktion och serumkalium bör följas noggrant.

## Graviditet

Kategori D.

Angiotensin II-antagonister bör inte användas under graviditetens första trimester (se Varningar och försiktighet). Angiotensin II-antagonister är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se 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 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 Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

## Amning

Grupp IVa.

Eftersom ingen information angående användning av valsartan under amning finns, rekommenderas inte Diovan 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 mg/m<sup>2</sup> (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 förekomma.

## Biverkningar

I kontrollerade kliniska studier hos vuxna patienter med hypertoni var den totala biverkningsincidensen jämförbar med placebo och överensstämmer med valsartans farmakologi. Incidensen av biverkningar



föreföll inte ha samband med dosen eller behandlingens längd och visade inte heller något samband med kön, ålder eller etnisk folkgrupp.

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

Biverkningarna är klassificerade efter frekvens, med de vanligaste först, på följande sätt: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensområde rangordnas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

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

### - Hypertoni

<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Ingen känd frekvens	Sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit, neutropeni, trombocytopeni
<b>Immunsystemet</b>	
Ingen känd frekvens	Överkänslighet inklusive serumsjuka
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Ingen känd frekvens	Ökning av serumkalium, hyponatremi
<b>Öron och balansorgan</b>	
Mindre vanliga	Vertigo
<b>Blodkärl</b>	
Ingen känd frekvens	Vaskulit
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mindre vanliga	Hosta
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mindre vanliga	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

## *Pediatriisk population*

### **Hypertoni**

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

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

En sammanslagen analys av 560 pediatriiska patienter med högt blodtryck (i åldern 6-17 år), som fick antingen valsartan enbart [n = 483] eller blodtryckssänkande kombinationsbehandling inklusive valsartan [n = 77] utfördes. Av de 560 patienterna hade 85 (15,2 %) CKD (GFR <90 ml/min/1,73m<sup>2</sup> vid studiestart). Sammantaget 45 (8,0 %) patienter avbröt en studie på grund av biverkningar. Totalt hade 111 (19,8 %) patienter en biverkning, med huvudvärk (5,4 %), yrsel (2,3 %) och hyperkalemi (2,3 %) som de vanligaste. Hos patienter med CKD var de mest frekventa biverkningarna hyperkalemi (12,9 %), huvudvärk (7,1 %), förhöjt kreatinin i blodet (5,9 %) och hypotoni (4,7 %). Hos patienter utan CKD var de vanligaste biverkningarna huvudvärk (5,1 %) och yrsel (2,7 %). Biverkningar observerades oftare hos patienter som fick valsartan i kombination med andra blodtryckssänkande läkemedel än valsartan enbart.

Den antihypertensiva effekten av valsartan hos barn i åldern 1 upp till 6 år har utvärderats i tre randomiserade, dubbelblinda kliniska studier (var och en följd av en förlängningsperiod). I den första studien på 90 barn i åldern 1 upp till 6 år, observerades två dödsfall och i enstaka fall, tydliga förhöjningar av levertransaminaser. Dessa fall inträffade i en population som hade ett betydande antal samtidiga sjukdomstillstånd. Ett orsakssamband med Diovan har inte fastställts. I de två efterföljande studierna, där 202 barn i åldern 1 upp till 6 år randomiserades, inträffade inga tydliga förhöjningar av levertransaminaser eller dödsfall med valsartanbehandling.

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

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

Den säkerhetsprofil som observerats i kontrollerade kliniska studier hos vuxna patienter efter hjärtinfarkt och/eller med hjärtsvikt skiljer sig från den totala säkerhetsprofil som observerats hos patienter med

hypertoni. Detta kan ha samband med patienternas bakomliggande sjukdom. De biverkningar som förekom hos vuxna patienter efter hjärtinfarkt och/eller patienter med hjärtsvikt anges nedan.

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

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

## Överdoser

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

Valsartan hämmar inte ACE (även kallat kininas II) som omvandlar Ang I till Ang II och bryter ned bradykinin. Eftersom de inte har någon effekt på ACE och inte potentierar bradykinin eller substans P, är det osannolikt att angiotensin II-antagonister är förknippade med hosta. I kliniska 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 styrkorna 80 mg, 160 mg och 320 mg)

Vid tillförel av Diovan till patienter med hypertoni sker en reduktion av blodtrycket utan att hjärtfrekvensen påverkas.

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

Plötslig utsättning av Diovan 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 hypertoni-patienter 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 hypertoni-patienter med typ 2-diabetes.

### **Nyligen genomgången hjärtinfarkt (gäller endast styrkorna 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, symtom eller radiologiska bevis på kronisk hjärtsvikt och/eller systolisk vänsterkammardysfunktion (ejektionsfraktion ≤40 % med radionuklidventrikulografi eller ≤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 styrkorna 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 Diovan 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.

#### *Övrigt: 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 önskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

### ***Pediatrisk population***

#### **Hypertoni**

Den blodtryckssänkande effekten av valsartan har utvärderats i fyra randomiserade, dubbelblinda kliniska studier på 561 pediatrika patienter från 6 upp 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  $\geq 35$  kg fick 20, 80 och 160 mg valsartan-tabletter dagligen (låga, medelhöga och höga doser). Efter 2 veckor, reducerade valsartan både systoliskt och diastoliskt blodtryck på ett dosberoende sätt. Överlag minskade de tre dosnivåerna av valsartan (låg, medelhög och hög) signifikant det systoliska blodtrycket med 8, 10, respektive 12 mmHg från basnivåvärdet. Patienterna re-randomiserades till antingen att fortsätta ta samma dos av valsartan eller byta till placebo. Hos patienter som fortsatte med medelhöga och höga doser av valsartan var systoliskt blodtryck vid dalvärdet -4 och -7 mmHg lägre än patienter som fick placebo. Hos patienter som fick den lägre dosen av valsartan var systoliskt blodtryck vid dalvärdet liknande det som patienter som fick placebo. Sammantaget var den dosberoende, blodtryckssänkande effekten av valsartan genomgående i alla demografiska undergrupper.

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

I en tredje, öppen klinisk studie, som omfattade 150 hypertensiva pediatrika patienter från 6 till 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 patienter som deltog i studien fick 41 patienter också samtidig blodtryckssänkande medicinering. Patienterna doserades baserat på deras viktkategorier för start- och underhållsdoser. 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. Ena hälften av patienterna (50,0 %, n = 75) hade CKD med 29,3 % (44 patienter med CKD, stadium 2 (GFR 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) eller stadium 3 (GFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)). Genomsnittliga minskningen av systoliskt blodtryck var 14,9 mmHg hos alla patienter (133,5 mmHg vid studiestart), 18,4 mmHg hos patienter med CKD (131,9 mmHg vid studiestart) och 11,5 mmHg hos patienter utan CKD (135,1 mmHg vid studiestart). Andelen patienter som uppnådde övergripande blodtryckskontroll (både systoliskt och diastoliskt blodtryck <95:e percentilen) var något högre i CKD-gruppen (79,5 %) jämfört med gruppen utan CKD (72,2 %).

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

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

I den första studien på 90 patienter kunde dosrespons inte påvisas, men i den andra studien på 75 patienter var högre doser av valsartan associerade med större sänkningar av blodtrycket.

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

På liknande sätt visade CKD-undergruppen också minskningar i MSBP/MDBP med valsartan 4,0 mg/kg jämfört med 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg mot 1,2/+1,3 mmHg).

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

## 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. Den systemiska exponeringen och den maximala plasmakoncentrationen av valsartan är cirka 1,7 gånger respektive 2,2 gånger högre med lösningen jämfört med tabletterna.

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 styrkorna 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 patienter jämfört med yngre. Detta har dock inte visat sig ha någon klinisk betydelse.

#### *Nedsatt njurfunktion*

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

#### *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 Dosering och Varningar och försiktighet).

## **Prekliniska uppgifter**

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

Hos råttor ledde toxiska doser (600 mg/kg/dag) till modern under dräktighetens sista dagar och under digivningen till sämre överlevnad, sämre viktökning och försenad utveckling (lösgörande av ytteröra och öppnande av hörselgång) hos avkomman (se Graviditet). Dessa doser hos råttor (600 mg/kg/dag) är ca 18

gånge den högsta rekommenderade dosen till människa baserat på mg/m<sup>2</sup> (beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag och en patient som väger 60 kg).

I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser valsartan (200-600 mg/kg) en sänkning av röda blodkroppsp parametrar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit) hos råttor, samt tecken på förändringar i njurhemodynamik (något förhöjd urea i plasma, renal tubulär hyperplasi och basofili hos hanråttor). Dessa doser hos råttor (200 till 600 mg/kg/dag) är ca 6 och 18 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa baserat på mg/m<sup>2</sup> (beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag och en patient som väger 60 kg). Liknande doser gav likartade förändringar hos marmosetter, även om de var allvarigare, särskilt i njurarna där förändringarna utvecklades till nefropati med förhöjda urea- och kreatinivärden.

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**

Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg valsartan.  
Varje filmdragerad tablett innehåller 80 mg valsartan.  
Varje filmdragerad tablett innehåller 160 mg valsartan.  
Varje filmdragerad tablett innehåller 320 mg valsartan

### **Förteckning över hjälpämnen**

#### **Tablettkärnan**

Mikrokristallin cellulosa  
Krosprovidon typ A  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid  
Magnesiumstearat

#### **Filmhöljet:**

##### **40 mg:**

Hypromellos  
Titandioxid (E 171)  
Makrogol 8000  
Järnoxid röd (E 172)

Järnoxid gul (E 172)  
Järnoxid svart (E 172)

**80 mg:**

Hypromellos  
Titandioxid (E 171)  
Makrogol 8000  
Järnoxid röd (E 172)  
Järnoxid gul (E 172)

**160 mg:**

Hypromellos  
Titandioxid (E 171)  
Makrogol 8000  
Järnoxid röd (E 172)  
Järnoxid gul (E 172)  
Järnoxid svart (E 172)

**320 mg:**

Hypromellos  
Titandioxid (E 171)  
Makrogol 8000  
Järnoxid röd (E 172)  
Järnoxid gul (E 172)  
Järnoxid svart (E 172)

## Blandbarhet

Ej relevant.

## Miljöpåverkan

### *Valsartan*

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:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot 1395.7 \cdot 100$$

$$PEC = 0.209 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 1395.7 kg (total sold amount API in Sweden year 2015, data from IMS Health).

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 =  $9 \cdot 10^6$

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)

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 = 0.209 µg/L / 560 µg/L = 0.00037, 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, 2014)

#### **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/information\\_requirements\\_en.htm](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm)
- 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.
- ECOTOXICOLOGY CIGY NO. 948127.
- RCC Study No. B40590.
- 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 2.0. 03-Dec-2014.

## **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 tablett med fasad kant, något konvex, brytskåra på ena sidan och märkt med D på ena sidan av brytskåran och O på andra sidan av brytskåran och NVR på den andra sidan av tabletten. Tabletten kan delas i två lika stora doser)

28 tablett(er) blister (fri prissättning), EF

14 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

*Filmdragerad tablett 80 mg* (ljusröd, rund tablett med fasad kant, brytskåra på ena sidan och märkt med D på ena sidan av brytskåran och V på andra sidan av brytskåran och NVR på den andra sidan av tabletten. Brytskåran är bara till för att underlätta nedsväljning.)

98 styck kalenderförpackning (fri prissättning), EF

98 x 1 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

28 styck kalenderförpackning (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

100 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

250 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

*Filmdragerad tablett 160 mg* (grå-orange, oval tablett, något konvex, brytskåra på ena sidan och märkt med DX på ena sidan av brytskåran och DX på andra sidan av brytskåran och NVR på den andra sidan av tabletten. Brytskåran är bara till för att underlätta nedsväljning.)

98 styck kalenderförpackning (fri prissättning), EF

98 x 1 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

28 styck kalenderförpackning (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

100 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

250 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

*Filmdragerad tablett 320 mg* (Mörkt grå-violett, oval, filmdragerad tablett med fasade kanter, något konvex, brytskåra på ena sidan och märkt med "DC" på varje sida av brytskåran och "NVR" på den andra sidan av tabletten. Brytskåran är bara till för att underlätta nedsväljning.)

98 styck kalenderförpackning (fri prissättning), EF

98 x 1 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

28 styck kalenderförpackning (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*