

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diovan 3 mg/ml oraaliliuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 3 mg valsartaania.

Apuaineet:

Yksi ml liuosta sisältää 0,3 g sakkaroosia, 1,22 mg metyyli parahydroksibentsoattia (E218), 5 mg poloksameeria (188), 0,99 mg propyleeniglykolia (E1520) ja 3,72 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Hypertension hoito 1 – alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Diovan oraaliliuoksen käyttöä suositellaan lapsille ja nuorille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja. Liuosta käytettäessä systeeminen altistus valsartaanille on noin 1,7 kertaa suurempi ja valsartaanin huippupitoisuus plasmassa noin 2,2 kertaa suurempi kuin tabletteja käytettäessä.

##### 1 – alle 6-vuotiaat lapset

Tavallinen aloitusannos on 1 mg/kg kerran päivässä. Alla olevassa taulukossa esitetään joitakin tiettyjä annoksia vastaavat Diovan-oraaliliuosmäärät:

Lapsen paino	Valsartaaniannos (tavanomaista 1 mg/kg-aloitusannosta varten)	Diovan-oraaliliuoksen määrä
10 kg	10 mg	3,5 ml
15 kg	15 mg	5,0 ml
20 kg	20 mg	6,5 ml
25 kg	25 mg	8,5 ml
30 kg	30 mg	10 ml

Suurempaa, 2 mg/kg:n aloitusannosta voidaan käyttää tietyissä tapauksissa, joissa tavallista nopeampi verenpaineen alentaminen on tarpeen. Annosta on säädettävä verenpaineen ja siedettävyyden mukaan korkeintaan enimmäisannokseen 4 mg/kg kerran päivässä asti. Yli 4 mg/kg:n annoksia ei ole tutkittu 1 – alle 6-vuotiailla lapsilla.

Lapsen täyttäessä 6 vuotta suositellaan siirtymistä 6–17-vuotiaille suositeltuihin annoksiin. Joidenkin alle 6-vuotiaiden lasten valsartaaniannokset saattavat kuitenkin ylittää 6–17-vuotiaiden hoidossa

suositellut enimmäisannokset. Jos kyseinen annos on hyvin siedetty, voi hoitoa jatkaa samalla annoksella huolellisen verenpaineen ja siedettävyyden seurannan kera.

#### 6 – alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret

Diovan-oraaliliuoksen aloitusannos on 20 mg (vastaa 7 ml liuosta) kerran vuorokaudessa alle 35 kg painaville lapsille ja nuorille ja 40 mg (vastaa 13 ml liuosta) kerran vuorokaudessa 35 kg tai sitä enemmän painaville lapsille ja nuorille. Annos tulee säätää verenpainevasteen mukaan, ja enimmäisannos on 40 mg valsartaania kerran päivässä (vastaa 13 ml liuosta) alle 35 kg painaville lapsille ja nuorille ja 80 mg valsartaania (vastaa 27 ml liuosta) 35 kg tai enemmän painaville lapsille ja nuorille. Jos lapsen valsartaanihoito on aloitettu jo ennen 6 vuoden ikää, ks. annostusohjeet kohdasta ”1– alle 6-vuotiaat lapset”.

#### *Diovan tablettien ja Diovan oraaliliuoksen vaihtaminen toiseen lääkemuotoon*

Vaihtoa Diovan tablettien ja oraaliliuoksen välillä ei suositella, ellei se ole kliinisesti välttämätöntä.

Jos vaihtoa Diovan tableteista Diovan oraaliliukseen pidetään välttämättömänä kliinisistä syistä, valsartaanin annos tulisi sovittaa alla olevan taulukon kuvaamalla tavalla ja verenpainetta tulisi seurata tarkoin. Annos tulisi titrata verenpainevasteen ja siedettävyyden perusteella.

Tabletit	Liuos	
Valsartaaniannos	Valsartaanin annos vaihdon yhteydessä	Tilavuus/annos
40 mg	20 mg	7 ml
80 mg	40 mg	13 ml
160 mg	80 mg	27 ml
320 mg	Tarvittavan liuostilavuuden suuruudesta johtuen liuoksen käyttöä ei suositella	Ei käyttökelpoinen

Mikäli vaihtoa Diovan oraalilioksesta Diovan tabletteihin pidetään kliinisesti välttämättömänä, tulisi aluksi antaa sama annos milligrammoissa. Jatkossa verenpainetta tulisi monitoroida säännöllisesti ottaen huomioon mahdollinen aliannostelu ja annos tulisi edelleen titrata verenpainevasteeseen ja siedettävyyteen pohjautuen.

Diovan tabletit eivät sovi 1–5-vuotiaiden lasten eikä tablettien nielemisvaikeuksia kokevien potilaiden hoitoon.

#### Alle 1-vuotiaat lapset

Käytettävissä olevat tiedot on esitetty kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2. Diovanin turvallisuutta ja tehoa alle 1 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei kuitenkaan ole varmistettu.

#### 1 – alle 18-vuotiaat pediatriiset potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Valmisteen käyttöä ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Valsartaania ei siksi suositella käytettäväksi näille potilaille. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos pediatriisen potilaan kreatiniinipuhdistuma on > 30 ml/min. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta tulisi seurata tarkoin (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### 1 – alle 18-vuotiaat pediatriiset potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Diovan-hoito on, samoin kuin aikuispotilailla, vasta-aiheista pediatriisille potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2). Kliininen kokemus Diovan-hoidosta pediatriisilla potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, on vähäinen. Tämän potilasryhmän valsartaaniannos saa olla enintään 80 mg.

#### Pediatriiset potilaat, joilla on sydämen vajaatoiminta ja äskettäinen sydäninfarkti

Diovan-tablettien käyttöä sydämen vajaatoiminnan tai äskettäisen sydäninfarktin hoitoon alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

#### Antotapa

Diovan voidaan ottaa aterian kanssa tai ilman ruokaa.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi.
- Toinen tai kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Diovan -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireenia sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Hyperkalemia

Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden mahdollisesti seerumin kaliumpitoisuuksia suurentavien aineiden (esim. hepariinin) samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Kaliumarvoja on seurattava asianmukaisesti.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Toistaiseksi ei ole kokemusta siitä, onko valsartaanin käyttö turvallista potilailla, joiden kreatiniini-puhdistuma on < 10 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Näin ollen valsartaanin käytössä on noudatettava varovaisuutta näillä potilailla. Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos aikuisen potilaan kreatiniinipuhdistuma on > 10 ml/min. (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### Maksan vajaatoiminta

Diovanin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, johon ei liity kolestaasia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### Potilaat, joilla on natrium- ja/tai nestevajaus

Potilailla, joilla on vaikea natrium- ja/tai nestevajaus (esim. suuria diureettiannoksia käyttävät potilaat), voi harvinaisissa tapauksissa esiintyä oireista hypotensiota Diovan-hoidon aloittamisen jälkeen. Natrium- ja/tai nestevajaus on korjattava ennen Diovan-hoidon aloittamista esimerkiksi pienentämällä diureettiannosta.

#### Munaisvaltimostenosi

Diovanin käytön turvallisuutta ei ole vahvistettu potilailla, joilla on molemminpuolinen munaisvaltimostenosi tai ainoan munuaisen munaisvaltimostenosi.

Kun Diovania annettiin lyhytaikaisesti 12 potilaalle, joilla oli toisen munuaisen munaisvaltimostenosista johtuvaa renovaskulaarista hypertensiota, munuaisten hemodynaamikassa, seerumin kreatiniiniarvoissa tai veren ureatyyppi-arvoissa ei todettu mitään merkitseviä muutoksia. Muut reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat aineet saattavat kuitenkin suurentaa veren urea-arvoja ja seerumin kreatiniinipitoisuuksia potilailla, joilla on toisen munuaisen munaisvaltimostenosi. Näin ollen on suositeltavaa seurata munuaistoimintaa valsartaanihoidon aikana.

#### Munuaissiirto

Toistaiseksi ei ole kokemusta siitä, onko Diovan-hoito turvallista potilailla, joille on äskettäin tehty munuaissiirto.

#### Primaarinen hyperaldosteronismi

Potilaille, joilla on primaarinen hyperaldosteronismi, ei pidä antaa Diovan-hoitoa, sillä heidän reniini-angiotensiinijärjestelmänsä ei ole aktiivinen.

#### Aorttaläpän tai hiippaläpän stenoosi, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia

Kuten muitakin vasodilataattoreita käytettäessä, erityinen varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on aortta- tai hiippaläpän stenoosi tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

### Diabetes

Diovan-oraaliliuos sisältää 0,3 g sakkaroosia per millilitra. Tämä tulee ottaa huomioon potilailla, joilla on diabetes mellitus.

### Perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoiminta

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoimintaa, ei tule käyttää Diovan-oraaliliuosta, sillä liuos sisältää sakkaroosia.

### Metyyliparahydroksibentsoaatti

Diovan-oraaliliuos sisältää metyyli parahydroksibentsoaattia, mikä voi aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

### Poloksameeri

Diovan-oraaliliuos sisältää poloksameeria (188), mikä voi aiheuttaa löysyä ulosteita.

### Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,72 mg natriumia per millilitra, joka vastaa 0,19 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

### Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajahoidon jatkamista pidetä välttämättömänä, raskautta suunnittelevan potilaan tulee siirtyä käyttämään jotakin muuta verenpaineläkettä, jonka turvallisuus raskauden aikana on osoitettu. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaaja-hoito on lopetettava heti, ja vaihtoehtoinen hoito tulee aloittaa tarvittaessa (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

### Aikaisempi angioedeema

Valsartaanilla hoidetuilla potilailla on raportoitu angioedeemaa, aiheuttaen kurkunpään ja äänihuulten turvotusta, johon on liittynyt ilmasteiden ahtautumista ja/tai kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turvotusta; joillakin näistä potilaista oli ollut angioedeema aikaisemmin muiden lääkkeiden, mukaan lukien ACE:n estäjät, yhteydessä. Diovan-hoito tulee välittömästi lopettaa potilailla, joille kehittyy angioedeema eikä Diovania tule aloittaa uudestaan (ks. kohta 4.8).

### Muut sairaudet, joihin liittyy reniini-angiotensiinijärjestelmän stimuloitumista

Potilailla, joiden munuaistoiminta saattaa riippua reniini-angiotensiinijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta), ACE:n estäjien käyttöön on liittynyt oliguriaa ja/tai etenevää atotemiaa ja harvinaisissa tapauksissa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolemantapauksia. Valsartaani on angiotensiini II -reseptorin salpaaja, joten mahdollisuutta, että Diovanin käyttö johtaa munuaistoiminnan heikkenemiseen, ei voida sulkea pois.

### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

### Pediatriset potilaat

### Lääkemuodon muutos

Diovan oraaliliuos ei ole bioekvivalentti tablettimuodon kanssa eikä potilaita tulisi vaihtaa annosmuodosta toiseen, ellei tämä ole kliinisesti välttämätöntä. Näissä tapauksissa annossuosituksia varten katso kohta 4.2.

### Munuaisten vajaatoiminta

Valmisteiden käyttöä ei ole tutkittu pediatriassa potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Valsartaania ei siksi suositella käytettävälle potilaille. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos pediatrian potilaan kreatiniinipuhdistuma on > 30 ml/min (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta tulisi seurata tarkoin valsartaanihoidon aikana etenkin, jos valsartaania annetaan muiden mahdollisesti munuaistoimintaa heikentävien tilojen (kuume, dehydraatio) yhteydessä.

### Maksan vajaatoiminta

Diovan-hoito on, samoin kuin aikuispotilailla, vasta-aiheista pediatrialle potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi (ks. kohdat 4.3 ja 5.2). Kliininen kokemus Diovan-hoidosta pediatriassa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, on vähäinen. Tämän potilasryhmän valsartaaniannos saa olla enintään 80 mg.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto ATR:n salpaajilla, ACE:n estäjillä tai aliskireenilla

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys verrattuna yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

### Valmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

#### *Litium*

Litiumin ja ACE:n estäjien tai ATR:n salpaajien (mukaan lukien Diovanin) samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja litiumtoksisuuden lisääntymistä. Jos yhdistelmän käyttö osoittautuu välttämättömäksi, on suositeltavaa seurata seerumin litiumpitoisuuksia huolellisesti. Litiumtoksisuuden riski saattaa oletettavasti kasvaa, jos käytössä on myös diureetti.

#### *Kaliumia säästävät diureetti, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut mahdollisesti kaliumpitoisuuksia suurentavat aineet*

Jos jonkin mahdollisesti kaliumpitoisuuksiin vaikuttavan lääkevalmisteiden käyttö yhdessä valsartaanin kanssa katsotaan tarpeelliseksi, plasman kaliumpitoisuuksien seuranta on aiheellista.

### Valmisteet, joiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta

#### *Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), mm. selektiiviset COX-2-estäjät, asetyyylisalisyylihappo (> 3 g/vrk) ja ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet*

Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden kanssa, niiden verenpainetta alentava teho voi heikentyä. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa myös suurentaa munuaistoiminnan huononemisen riskiä ja suurentaa seerumin kaliumarvoja. Näin ollen on suositeltavaa seurata potilaan munuaistoimintaa hoidon alkuvaiheessa ja huolehtia riittävästä nesteytyksestä.

### Kuljettajaproteiinit

*In vitro*-data viittaa valsartaanin toimivan maksan sisäänkuljettajaproteiini OATP1B1/OATP1B3:n ja maksan effluksikuljettajaproteiini MRP2:n substraattina. Havainnon kliininen merkitys on tuntematon. Sisäänottokuljettajaproteiinin estäjien (esim. rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettajaproteiinin estäjien (esim. ritonaviiri) samanaikainen käyttö voi suurentaa valsartaanin systeemistä altistusta. Näiden lääkeaineiden yhtäaikaisen käytön aloittamisen tai lopettamisen yhteydessä tulee noudattaa riittävää huolellisuutta.

#### *Muut*

Valsartaanilla tehdyissä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa valsartaanilla ei ole todettu olevan mitään kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia seuraavien aineiden kanssa: simetidiini, varfariini, furosemiidi, digoksiini, atenololi, indometasiini, hydroklooritiatsidi, amlodipiini, glibenklamidi.

#### Pediatriset potilaat

Lasten ja nuorten hypertensiossa, jossa taustalla olevat munuaisten rakenteen ja toiminnan poikkeavuudet ovat yleisiä, suositellaan noudattamaan varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti valsartaania ja muita reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estäviä lääkeaineita, jotka saattavat suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta tulisi seurata tarkoin.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologiset tiedot ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tapahtuneeseen ACE:n estäjäaltistukseen liittyvästä teratogeenisuusriskistä eivät riitä lopullisten johtopäätösten tekemiseen. Riskin vähäistä suurenemista ei kuitenkaan voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole kontrolloitua epidemiologista tietoa, mutta tämän ryhmän lääkkeisiin saattaa liittyä samanlaisia riskejä. Ellei angiotensiini II -reseptorin salpaaja-hoidon jatkamista pidetä välttämättömänä, raskautta suunnittelevan potilaan tulee siirtyä käyttämään jotakin toista verenpainelääkettä, jonka turvallisuus raskauden aikana on osoitettu. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajan käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava vaihtoehtoinen hoito.

Toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikaisen angiotensiini II -reseptorin salpaaja-altistuksen tiedetään aiheuttavan ihmisellä sikiötöksisuutta (heikentynyt munuaistoiminta, lapsiveden niukkuus, hidastunut kallon luutumisen) ja neonataalitöksisuutta (munuaisten vajaatoiminta, hypotensio, hyperkalemia); ks. myös kohta 5.3. Toisella tai kolmannella raskauskolmanneksella tapahtuneen angiotensiini II -reseptorin salpaaja-altistuksen yhteydessä suositellaan munuaistoiminnan ja kallon ultraäänitutkimusta.

Jos äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajaa, imeväisikäistä tulee seurata tarkoin hypotension varalta (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4).

### Imetys

Valsartaanin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoa, joten Diovan-hoitoa ei suositella. Sen sijasta suositellaan käytettäväksi hoitoja, joiden turvallisuusprofiili imetyksen aikana on paremmin tiedossa, etenkin kun imetetään vastasyntyntä vauvaa tai keskosta.

### Hedelmällisyys

Valsartaanilla ei esiintynyt haitallisia vaikutuksia uros- ja naarasrottien lisääntymiskykyyn suun kautta annetuilla annoksilla 200 mg/kg/vrk saakka. Tämä annos on kuusinkertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/m<sup>2</sup>) nähden (laskelmat perustuvat 60 kg:n painoiselle potilaalle suun kautta annettavaan annokseen 320 mg/vrk).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn ei ole tehty. Autolla ajamisen tai koneiden käytön yhteydessä on otettava huomioon, että huimausta tai väsymystä saattaa esiintyä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Aikuisilla hypertensiopotilailla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutusten kokonaisesiintymistiheys oli samaa luokkaa kuin lumehoitoa käytettäessä ja vastasi valsartaanin farmakologiaa. Haittavaikutusten esiintymistiheys ei nähtävästi ollut yhteydessä annokseen eikä hoidon kestoon, eikä myöskään iällä, sukupuolella tai etnisellä taustalla havaittu olevan vaikutusta.

Seuraavissa taulukoissa esitetään elinjärjestelmän mukaan luokiteltuina kliinisissä tutkimuksissa, valmisteen markkinoille tulon jälkeen ja laboratoriotutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset.

Haittavaikutukset on esitetty yleisyysluokittain haittavaikutuksen esiintymistiheyden mukaan alenevassa järjestyksessä seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$  ja  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$  ja  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$  ja  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen tai laboratoriotutkimusten yhteydessä havaittujen haittavaikutusten esiintymistiheyttä ei pystytä selvittämään, joten niiden esiintymistiheydeksi on ilmoitettu "tuntematon".

##### - Hypertensio

<b>Veri ja imukudos</b>	
Tuntematon	Hemoglobiiniarvojen aleneminen, hematokriittiarvojen aleneminen, neutropenia, trombosytopenia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Tuntematon	Yliherkkyys, myös seerumitauti
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>	
Tuntematon	Seerumin kaliumarvojen suureneminen, hyponatremia
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Melko harvinainen	Kiertohuimaus
<b>Verisuonisto</b>	
Tuntematon	Vaskuliitti
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Melko harvinainen	Yskä
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Melko harvinainen	Vatsakipu
<b>Maksa ja sappi</b>	
Tuntematon	Maksaentsyymiarvojen suureneminen, myös seerumin bilirubiiniarvojen suureneminen
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Tuntematon	Angioödeema, rakkulaihottuma, ihottuma, kutina
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Tuntematon	Lihaskipu
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	
Tuntematon	Munuaisten vajaatoiminta ja munuaistoiminnan

	häiriöt, seerumin kreatiniiniarvojen suureneminen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Melko harvinainen	Väsytys

## Pediatriset potilaat

### Hypertensio

Valsartaanin verenpainetta alentavaa tehoa on arvioitu kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa (joita kumpaakin seurasi jatkovaihe tai -tutkimus) sekä yhdessä avoimessa tutkimuksessa. Nämä tutkimukset toteutettiin 711 pediatrisella potilaalla, jotka olivat iältään 6 – alle 18-vuotiaita, joilla joko oli tai ei ollut kroonista munuaissairautta ja joista 560 potilasta sai valsartaania. Yksittäisiä gastrointestinaalisia häiriöitä (kuten vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu) ja huimausta lukuun ottamatta, haittavaikutusten luonteessa, esiintyvyydessä ja vaikeusasteessa ei todettu merkittäviä eroja 6– alle 18-vuotiaiden pediatristen potilaiden haittavaikutusprofiiliin ja aikuisilla aiemmin raportoitujen haittavaikutusten välillä.

Iältään 6–16-vuotiailla pediatrisilla potilailla tehdyissä neurokognitiivisissa ja kehitykseen liittyvissä arvioinneissa ei havaittu enintään vuoden kestäneen Diovan-hoidon jälkeen yleisesti kliinisesti merkityksellisiä haitallisia vaikutuksia.

560 pediatrisesta hypertensiopotilaasta (iältään 6–17 vuotta) tehtiin yhdistetty analyysi. Analyysin potilaat saivat joko valsartaanimonoterapiaa [n=483] tai yhdistelmähoitoa, johon kuului valsartaani [n=77]. 560 potilaasta 85:llä (15,2 %) oli krooninen munuaissairaus (tutkimuksen alkaessa GFR < 90ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Yhteensä 45 (8,0 %) potilasta keskeytti tutkimuksessa haittavaikutusten takia. Yhteensä 111 (19,8 %) potilaalla esiintyi haittavaikutuksia; yleisimmin päänsärkyä (5,4 %), huimausta (2,3 %) ja hyperkalemiaa (2,3 %). Kroonista munuaissairautta sairastavilla yleisimpiä haittavaikutuksia olivat hyperkalemia (12,9 %), päänsärky (7,1 %), veren kreatiniiniarvon suureneminen (5,9 %) ja hypotensio (4,7 %). Potilailla, joilla ei ollut kroonista munuaissairautta, yleisimmät haittavaikutukset olivat päänsärky (5,1 %) ja huimaus (2,7 %). Haittavaikutuksia seurattiin tiheimmin niiden potilaiden kohdalla, jotka saivat valsartaania yhteiskäytössä jonkin muun verenpainetta alentavan lääkityksen kanssa kuin niiden potilaiden kohdalla, jotka saivat yksin valsartaania.

Valsartaanin antihypertensiivistä tehoa 1 – alle 6-vuotiailla lapsilla on arvioitu kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa, joita kutakin seurasi jatkotutkimus. Ensimmäisessä 90:llä 1 – alle 6-vuotiaalla lapsella tehdyssä tutkimuksessa havaittiin kaksi kuolemantapausta ja yksittäisinä tapauksina huomattavaa maksan transaminaasiarvojen kohoamista. Nämä tapaukset esiintyivät potilailla, joilla oli muita merkittäviä samanaikaisia sairauksia. Syy-yhteyttä Diovan-hoitoon ei ole varmistettu. Kahdessa myöhemmässä, 202:lla 1– alle 6-vuotiaalla lapsella tehdyssä satunnaistetussa tutkimuksessa valsartaanin hoidon yhteydessä ei esiintynyt merkittävää maksan transaminaasiarvojen kohoamista eikä kuolemia.

Kahdesta myöhemmästä tutkimuksesta tehdyssä yhdistetyssä analyysissä, joihin osallistui 202 pediatrista hypertensiopotilasta (iältään 1– alle 6 vuotta), kaikki potilaat saivat valsartaania monoterapiana kaksoissokkoutettujen tutkimusjaksojen aikana (pois lukien lääkehoidon lopetusjakso lumelääkkeellä). Näistä potilaista 186 jatkoi joko jatkotutkimuksessa tai avoimessa vaiheessa. 202 potilaasta 33:lla (16,3 %) oli krooninen munuaissairaus (tutkimuksen alkaessa eGFR < 90 ml/min). Kaksoissokkoutetun tutkimusjakson aikana 2 potilasta (1 %) keskeytti haittatapahtuman vuoksi ja avoimen vaiheen tai jatkotutkimuksen aikana 4 potilasta (2,1 %) keskeytti haittatapahtuman takia. Kaksoissokkoutetun tutkimusjakson aikana 13 potilasta (7,0 %) sai vähintään yhden haittavaikutuksen. Yleisimmät haittavaikutukset olivat oksentelu n=3 (1,6 %), ja ripuli n=2 (1,1 %). Kroonista munuaissairautta sairastavien ryhmässä esiintyi yksi haittavaikutus (ripuli). Avoimessa vaiheessa 5,4 %:lla potilaista (10/186) esiintyi vähintään yksi haittavaikutus. Yleisin haittavaikutus oli vähentynyt ruokahalu, jota raportoitiin kahdella potilaalla (1,1 %). Hyperkalemiaa raportoitiin yhdellä potilaalla kaksoissokkoutetun tutkimusjakson aikana ja yhdellä potilaalla avoimessa vaiheessa.



Hypotensiota tai huimausta ei esiintynyt kaksoissokkoutetun tutkimusjakson aikana, eikä avoimessa vaiheessa.

Hyperkalemiaa havaittiin useammin 1 – alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla oli taustalla krooninen munuaissairaus. Hyperkalemian riski voi olla suurempi 1–5-vuotiailla lapsilla verrattuna 6 – alle 18-vuotiaisiin lapsiin.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa sydäninfarktin sairastaneilla aikuispotilailla ja/tai sydämen vajaatoimintapotilailla todettu turvallisuusprofiili eroaa hypertensiopotilailla todetusta yleisestä turvallisuusprofiilista. Tämä saattaa johtua potilaiden perussairaudesta. Seuraavassa taulukossa luetellaan sydäninfarktin sairastaneilla aikuisilla potilailla ja/tai sydämen vajaatoimintapotilailla esiintyneet haittavaikutukset.

- Sydäninfarktin sairastaneet potilaat ja/tai sydämen vajaatoimintapotilaat (tutkittu vain aikuispotilailla)

<b>Veri ja imukudos</b>	
Tuntematon	Trombosytopenia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Tuntematon	Yliherkkyys, myös seerumitauti
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Melko harvinainen	Hyperkalemia
Tuntematon	Seerumin kaliumarvojen suureneminen, hyponatremia
<b>Hermosto</b>	
Yleinen	Huimaus, posturaalinen huimaus
Melko harvinainen	Pyörtyminen, päänsärky
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Melko harvinainen	Kiertohuimaus
<b>Sydän</b>	
Melko harvinainen	Sydämen vajaatoiminta
<b>Verisuonisto</b>	
Yleinen	Hypotensio, ortostaattinen hypotensio
Tuntematon	Vaskuliitti
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Melko harvinainen	Yskä
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Melko harvinainen	Pahoinvointi, ripuli
<b>Maksa ja sappi</b>	
Tuntematon	Maksaentsyymiarvojen suureneminen
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Melko harvinainen	Angioödeema
Tuntematon	Rakkulaihottuma, ihottuma, kutina
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Tuntematon	Lihaskipu
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	
Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta ja munuaistoiminnan häiriöt
Melko harvinainen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, seerumin kreatiniiniarvojen suureneminen
Tuntematon	Veren ureatyyppiä arvojen suureneminen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Melko harvinainen	Astenia, väsymys

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Diovan-yliannostus voi aiheuttaa voimakasta hypotensiota, joka voi johtaa tajunnan tilan alenemiseen, verenkiertokollapsiin ja/tai sokkiin.

### Hoito

Hoitotoimenpiteet riippuvat lääkkeen ottamisajankohdasta ja oireiden luonteesta ja vaikeusasteesta. Verenkierron vakauttaminen on ensisijaisen tärkeää.

Jos hypotensiota esiintyy, potilas tulee asettaa selinmakuulle ja verivolyymi tulee korjata.

Valsartaania ei todennäköisesti pystytä poistamaan hemodialyysin avulla.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II –reseptorin salpaaja, ATC-koodi: C09CA03

Valsartaani on suun kautta otettuna aktiivinen, voimakas ja spesifinen angiotensiini II –reseptorin salpaaja. Se vaikuttaa selektiivisesti reseptorien AT<sub>1</sub>-alatyyppeihin, joka aikaansaa angiotensiini II:n tunnetun vaikutuksen. AT<sub>1</sub>-reseptorien salpautuminen suurentaa angiotensiini II:n pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa stimuloida salpautumattomia AT<sub>2</sub>-reseptoreja. Tämä toimii nähtävästi AT<sub>1</sub>-reseptorivaikutuksen vastavaikuttajana. Valsartaanilla ei ole osittaista agonistista vaikutusta AT<sub>1</sub>-reseptoriin, ja sen affiniteetti AT<sub>1</sub>-reseptoriin on huomattavasti (noin 20 000 kertaa) suurempi kuin sen affiniteetti AT<sub>2</sub>-reseptoriin. Valsartaanin ei tiedetä sitoutuvan muihin sydän- ja verisuonitoiminnan säätelyn kannalta tärkeiksi tiedettyihin hormonireseptoreihin eikä ionikanaviin eikä myöskään salpaavan niitä.

Valsartaani ei estä ACE:tä (kininaasi II), joka muuntaa angiotensiini I:tä angiotensiini II:ksi ja hajottaa bradykiniiniä. Angiotensiini II -antagonistit eivät vaikuta ACE:hen eivätkä voimista bradykiniinin eivätkä substanssi P:n vaikutuksia, joten niiden käyttöön ei todennäköisesti liity yskää. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa valsartaania verrattiin ACE:n estäjään, kuivaa yskää esiintyi merkitsevästi vähemmän ( $p < 0,05$ ) valsartaaniryhmässä kuin ACE:n estäjähoitoa saaneessa ryhmässä (2,6 % valsartaaniryhmässä ja 7,9 % ACE:n estäjäryhmässä). Eräaseen kliiniseen tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli ollut kuivaa yskää ACE:n estäjähoidon aikana. Tutkimuksessa esiintyi yskää 19,5 %:lla valsartaania ja 19,0 %:lla tiatsididiureetteja saaneista potilaista, kun taas ACE:n estäjähoitoa saaneilla luku oli 68,5 % ( $p < 0,05$ ).

### Lääkkeen käyttö aikuispotilailla

Diovanin antaminen hypertensiopotilaille pienentää verenpainetta, mutta ei vaikuta syketiheyteen.

Useimmilla potilailla verenpainetta alentava vaikutus alkaa 2 tunnin kuluessa suun kautta otetusta kerta-annoksesta, ja verenpainetta alentavan vaikutuksen huippu saavutetaan 4–6 tunnissa.

Verenpainetta alentava vaikutus jatkuu 24 tunnin ajan lääkkeen annostelusta. Toistuvia annoksia käytettäessä verenpainetta alentava vaikutus tulee suurelta osin esille 2 viikossa, ja maksimaaliset vaikutukset saavutetaan 4 viikossa ja säilyvät pitkäaikaishoidon aikana. Kun valsartaania käytetään yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa, verenpaine alenee merkitsevästi enemmän kuin pelkkää valsartaania käytettäessä.

Diovan-hoidon nopeaan lopettamiseen ei ole liittynyt rebound-hypertensiota eikä muita kliinisiä haittatapahtumia.

Valsartaanin on osoitettu vähentävän albumiinin erittymistä virtsaan hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla, joilla on mikroalbuminuriaa. MARVAL-tutkimuksessa (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) arvioitiin virtsaan erittyvän albumiinin määrän vähenemistä valsartaanin hoidon aikana (80–160 mg x 1) verrattuna amlodipiinihoitoon (5–10 mg x 1) 332:lla tyypin 2 diabeetikoilla (ikäkeskiarvo 58 v, 265 miestä), joilla oli mikroalbuminuriaa (valsartaaniryhmä: 58 mikrog/min, amlodipiiniryhmä: 55,4 mikrog/min), verenpaine oli normaali tai korkea ja munuaistoiminta oli säilynyt (veren kreatiniini < 120 mikromol/l). 24 viikon kohdalla virtsaan erittyvä albumiinin määrä väheni ( $p < 0,001$ ) valsartaaniryhmässä 42 % (-24,2 mikrog/min, 95 % lv: -40,4, -19,1) ja noin 3 % amlodipiiniryhmässä (-1,7 mikrog/min, 95 % lv: -5,6, 14,9), vaikka verenpaineen aleneminen oli molemmissa ryhmissä samaa luokkaa.

DROP-tutkimuksessa (Diovan Reduction of Proteinuria) tutkittiin tarkemmin valsartaanin virtsaan erittyvää albumiinin määrää vähentävää tehoa 391 hypertensiopotilaalla (verenpaine = 150/88 mmHg), joilla oli tyypin 2 diabetes ja albuminuriaa (keskiarvo 102 mikrog/min, 20–700 mikrog/min) ja joiden munuaistoiminta oli säilynyt (seerumin kreatiniini keskimäärin 80 mikromol/l). Potilaat satunnaistettiin saamaan jotakin kolmesta valsartaaniannoksesta (160, 320 tai 640 mg x 1), ja hoitoa jatkettiin 30 viikon ajan. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, mikä valsartaaniannos alentaisi optimaalisesti virtsaan erittyvää albumiinin määrää hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla. 30 viikon kohdalla virtsaan erittyvän albumiinin määrä oli vähentynyt lähtötilanteeseen nähden merkitsevästi, 36 %, 160 mg valsartaania saaneessa ryhmässä (95 % lv: 22 %, 47 %). 320 mg valsartaania saaneessa ryhmässä se väheni 44 % (95 % lv: 31 %, 54 %). Johtopäätöksenä todettiin, että 160–320 mg valsartaaniannokset pienensivät virtsaan erittyvää albumiinin määrää kliinisesti merkitsevästi hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla.

#### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesta

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes, johon liittyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin ja/tai kardiovaskulaarisiiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjiä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä

vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

#### Hypertensio (pediatriset potilaat)

Valsartaanin antihypertensiivistä tehoa arvioitiin neljässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa 561:lla iältään 6 – alle 18-vuotiaalla pediatriella potilaalla ja 165:lla iältään 1–6-vuotiaalla pediatriella potilaalla. Munuais- ja virtsatiesairaudet sekä ylipaino olivat näissä tutkimuksissa mukana olleiden lasten yleisimmät hypertensiolle altistavat kliiniset tekijät.

#### Kliininen kokemus 6-vuotiaista ja sitä vanhemmista lapsista

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 261 hypertensiivistä iältään 6–16-vuotiaasta pediatria potilasta, < 35 kg:n painoiset potilaat saivat 10, 40 tai 80 mg:n valsartaanitabletteja päivittäin (pieni, keskisuuri ja suuri annos) ja  $\geq 35$  kg:n painoiset potilaat saivat 20, 80 tai 160 mg:n valsartaanitabletteja päivittäin (pieni, keskisuuri ja suuri annos). Kahden viikon mittaisen jakson päätyttyä valsartaani oli alentanut sekä systolista että diastolista verenpainetta annosriippuvaisesti. Kaikki nämä kolme valsartaaniannosta alensivat systolista verenpainetta merkittävästi (pieni annos 8 mmHg, keskisuuri annos 10 mmHg ja suuri annos 12 mmHg) lähtötilanteeseen verrattuna. Potilaat satunnaistettiin uudelleen joko jatkamaan hoitoa samalla valsartaaniannoksella tai sen tilalle vaihdettiin lumelääke. Keskisuurten valsartaaniannosten käyttöä jatkaneilla potilailla matalimman pitoisuuden aikana mitattu systolinen verenpaine oli 4 mmHg ja suurten valsartaaniannosten käyttöä jatkaneilla 7 mmHg alempi kuin potilailla, jotka saivat lumelääkettä. Pientä valsartaaniannosta saaneilla potilailla matalimman pitoisuuden aikainen systolinen verenpaine oli sama kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Valsartaanin annosriippuvainen antihypertensiivinen vaikutus oli yleisesti ottaen yhdenmukainen kaikissa demografisissa alaryhmissä.

Toiseen kliiniseen tutkimukseen osallistui 300 hypertensiivistä, iältään 6 – alle 18-vuotiaasta pediatria potilasta. Soveltuvat potilaat satunnaistettiin saamaan joko valsartaani- tai enalapriilitabletteja 12 viikon ajan.  $\geq 18$  ja <35 kg:n painoiset lapset saivat 80 mg valsartaania tai 10 mg enalapriilia,  $\geq 35$  ja <80 kg:n painoiset saivat 160 mg valsartaania tai 20 mg enalapriilia ja  $\geq 80$  kg:n painoiset saivat 320 mg valsartaania tai 40 mg enalapriilia. Systolisen verenpaineen aleneminen oli samansuuruista valsartaania (15 mmHg) ja enalapriilia (14 mmHg) saaneilla potilailla (yhdenvertaisuuden p-arvo < 0,0001). Tulokset olivat samansuuntaiset diastolisen verenpaineen osalta (9,1 mmHg valsartaanilla ja 8,5 mmHg enalapriililla).

Kolmannessa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 150 korkean verenpaineen omaavaa pediatria 6–17-vuotiaasta potilasta, joista soveltuvat potilaat (systolinen verenpaine  $\geq 95$  prosenttipistettä ikään, sukupuoleen ja pituuteen nähden) saivat valsartaania 18 kuukauden ajan turvallisuuden ja siedettävyyden arvioimiseksi. 150:sta tutkimukseen osallistuneesta potilaasta 41 potilasta saivat lisäksi muuta verenpainelääkettä. Potilaiden aloitus- ja ylläpitoannokset määräytyivät heidän painoluokkiensa perusteella. Potilaat, jotka painoivat  $\geq 18$  – <35 kg,  $\geq 35$  – <80 kg ja  $\geq 80$  – 160 kg saivat annoksen 40 mg, 80 mg ja 160 mg tässä järjestyksessä ja annos titrattiin 80 mg, 160 mg ja 320 mg asti viikon kuluttua. Tutkimukseen osallistuvista potilaista puolella (50,0 %:lla, n=75) oli krooninen munuaissairaus ja näistä 29,3 %:lla (44) oli asteen 2 (GFR 60 – 89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) tai asteen 3 (GFR 30–59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) krooninen munuaissairaus. Systolisen verenpaineen keskimääräinen alenema oli kaikilla potilailla 14,9 mmHg (lähtötilanne 133,5 mmHg), 18,4 mmHg potilailla, joilla oli krooninen munuaissairaus (lähtötilanne 131,9 mmHg) ja 11,5 mmHg potilailla, joilla ei ollut kroonista munuaissairautta (lähtötilanne 135,1 mmHg). Prosenttiosuus potilaista, jotka saavuttivat kokonaisverenpaineen hallinnan (sekä systolinen että diastolinen verenpaine <95 prosenttipistettä) oli hieman korkeampi kroonista munuaissairautta sairastavien ryhmässä (79,5 %) verrattuna ei-munuaissairaiden ryhmään (72,2 %).

#### Kliininen kokemus alle 6-vuotiaista lapsista

Iältään 1–5-vuotiailla potilailla on tehty kolme kliinistä tutkimusta, joihin osallistui 291 potilasta. Tutkimuksiin ei osallistunut alle 1-vuotiaita lapsia.

Ensimmäisessä tutkimuksessa, johon osallistui 90 potilasta, annosvastetta ei voitu osoittaa, mutta toisessa tutkimuksessa, johon osallistui 75 potilasta, suurempiin valsartaaniannoksiin liittyi huomattavampi verenpaineen aleneminen.

Kolmas tutkimus oli 6 viikon mittainen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu tutkimus, jossa arvioitiin valsartaanin annosvastetta 126:lla 1–5-vuotiaalla lapsella, joilla oli hypertensio ja joilla joko oli tai ei ollut kroonista munuaissairautta. Potilaat satunnaistettiin saamaan 0,25 mg/kg tai 4 mg/kg valsartaania. Tutkimuksen päättyessä keskimääräinen systolinen verenpaine (MSBP) / keskimääräinen diastolinen verenpaine (MDBP) oli alentunut 8,5/6,8 mmHg potilailla, jotka olivat saaneet 4,0 mg/kg valsartaania, ja 4,1/0,3 mmHg potilailla, jotka olivat saaneet 0,25 mg/kg valsartaania ( $p = 0,0157$  /  $p < 0,0001$ ). Vastaavasti kroonista munuaissairautta sairastavien alaryhmässä MSBP/MDBP oli alentunut enemmän 4,0 mg/kg valsartaania saaneilla potilailla (9,2/6,5 mmHg) kuin 0,25 mg/kg valsartaania saaneilla (1,2/ +1,3 mmHg).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Diovan-valmisteen käytöstä kaikkien sydämen vajaatoimintaa ja äskettäisen sydäninfarktin seurauksena sydämen vajaatoimintaa sairastavien pediatrien potilasalaryhmien hoidossa. Ks. Kohta 4.2 tietoa pediatriesta käytöstä.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen:

Kun pelkkää valsartaania otetaan suun kautta, valsartaanin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan tableteilla 2–4 tunnissa ja oraalliliuksella 1–2 tunnissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on tableteilla keskimäärin 23 % ja oraalliliuksella keskimäärin 39 %. Oraalliliuosta käytettäessä systeeminen altistus valsartaanille on noin 1,7 kertaa suurempi ja valsartaanin huippupitoisuus plasmassa noin 2,2 kertaa suurempi kuin tabletteja käytettäessä.

Ruoka vähentää (AUC-arvona mitattua) valsartaanialtistusta noin 40 % ja plasman huippupitoisuuksia ( $C_{max}$ ) noin 50 %, mutta noin 8 tunnin kuluttua annostelusta plasman valsartaanipitoisuudet ovat samankaltaiset riippumatta siitä, otettiinko lääke ruoan kanssa vai tyhjään mahaan. AUC-arvon aleneminen ei kuitenkaan johda hoitovaikutuksen kliinisesti merkitsevään heikkenemiseen, joten valsartaani voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

### Jakautuminen:

Laskimoon annetun valsartaanin vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 17 litraa, mikä viittaa siihen, että lääke ei jakaudu suuressa määrin kudoksiin. Valsartaani sitoutuu voimakkaasti (94–97 %) seerumin proteiineihin, lähinnä seerumin albumiiniin.

### Biotransformaatio:

Valsartaanin biotransformaatio on melko vähäistä, sillä vain noin 20 % annoksesta eliminoituu metaboliittien muodossa. Plasmassa on todettu pieniä pitoisuuksia hydroksimetaboliittia (alle 10 % valsartaanin AUC-arvosta). Kyseinen metaboliitti ei ole farmakologisesti aktiivinen.

### Eliminaatio:

Valsartaanin eliminaatiokineetiikka on multiekspontiaalinen ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h ja  $t_{1/2\beta}$  noin 9 h). Valsartaani eliminoituu lähinnä sapen kautta ulosteeseen (noin 83 % annoksesta) ja munuaisteitse virtsaan (noin 13 % annoksesta) pääasiassa kanta-aineen muodossa. Laskimoon annetun valsartaanin puhdistuma plasmasta on noin 2 l/h ja sen munuaispuhdistuma noin 0,62 l/h (noin 30 % kokonaispuhdistumasta). Valsartaanin puoliintumisaika on 6 tuntia.

### Erityisryhmät

#### Munuaisten vajaatoiminta

Vain 30 % valsartaanin kokonaispuhdistumasta plasmasta tapahtuu munuaisten kautta. Kuten voidaan siis olettaakin, systeeminen valsartaanialtistus ei korreloi munuaistoiminnan kanssa. Näin ollen annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilailla (kreatiniinipuhdistuma  $> 10$  ml/min).

Toistaiseksi ei ole kokemusta siitä, onko valsartaanin käyttö turvallista potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 10 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Näin ollen valsartaanin käytössä on noudatettava varovaisuutta näillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Valsartaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, eikä sitä todennäköisesti voida poistaa dialyysin avulla.

#### Maksan vajaatoiminta

Noin 70 % imeytyneestä annoksesta erittyy sappeen lähinnä kanta-aineen muodossa. Valsartaani ei biotransformoidu olennaisessa määrin. Altistuksen (AUC) todettiin kaksinkertaistuvan potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikkea maksan vajaatoiminta, verrattuna terveisiin henkilöihin. Plasman valsartaanipitoisuuksien ei kuitenkaan havaittu korreloivan maksan vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Diovania ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

#### Pediatriset potilaat

Tutkimuksessa, jossa 26 pediatriselle hypertensiotilaille (1–16-vuotiaita) annettiin kerta-annos valsartaanisuspensiota (keskiarvo: 0,9–2 mg/kg, enimmäisannos 80 mg), oli valsartaanin puhdistuma (litraa/h/kg) yhdenmukainen koko 1–16-vuotiaiden ikäryhmässä ja samankaltainen kuin samaa lääkemuotoa saaneilla aikuisilla (ks. *Imeytyminen* kohdasta 5.2).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Valmisteen käyttöä ei ole tutkittu pediatrisilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Valsartaania ei siksi suositella käytettäväksi näille potilaille. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos pediatrisen potilaan kreatiniinipuhdistuma on > 30 ml/min. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta tulisi seurata tarkoin (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotalla emolle toksiset annokset (600 mg/kg/vrk) tiineyden viimeisten päivien ja imetyksen aikana johtivat poikasten eloonjäämisprosentin pienenemiseen, poikasten painonnousun vähenemiseen ja niiden kehityksen (ulkokorvien ja korvakäytävän aukeaminen) viivästymiseen (ks. kohta 4.6). Nämä rotalle annetut annokset (600 mg/kg/vrk) ovat mg/m<sup>2</sup> -vertailussa noin 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa suuret valsartaaniannokset (200–600 mg/kg) johtivat rotilla veren punasoluarvojen (punasolut, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemiseen ja munuaisten hemodynamiikassa havaittaviin muutoksiin (hieman suurentunut plasman ureapitoisuus, urosten munuaistubulusten hypoplasia ja basofilia). Nämä rotalle annetut annokset (200–600 mg/kg/vrk) ovat mg/m<sup>2</sup> -vertailussa noin 6 ja 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Marmoseteilla todettiin samanlaisilla annoksilla samankaltaisia, joskin vaikeampia muutoksia etenkin munuaisissa, joissa muutokset johtivat nefropatiaan ja aiheuttivat urea- ja kreatiniiniarvojen suurenemista.

Molemmilla lajeilla todettiin myös munuaisten jukstaklomerulaaristen solujen hypertrofiaa. Kaikkien muutosten katsottiin johtuvan valsartaanin farmakologisista vaikutuksista, sillä lääke aiheuttaa etenkin marmoseteilla pitkittynyttä hypotensiota. Ihmisen terapeutisia valsartaaniannoksia käytettäessä munuaisten jukstaklomerulaaristen solujen hypertrofiolla ei nähtävästi ole lainkaan merkitystä.

#### Pediatriset potilaat

Vastasyntyneille/nuorille rotille (7. syntymän jälkeisestä päivästä 70. syntymän jälkeiseen päivään) päivittäin suun kautta annetut niinkin pienet valsartaaniannokset kuin 1 mg/kg/vrk (systeemisen

altistuksen perusteella noin 10–35 % pediatrialle potilaille suositellusta enimmäisannoksesta 4 mg/kg/vrk) aiheuttivat pysyvän, korjaantumattoman munuaisvaurion. Edellä mainitut vaikutukset edustavat angiotensiinikonvertaasin estäjien ja angiotensiini II tyypin 1 -reseptorin salpaajien odotettavissa olevia liioiteltuja farmakologisia vaikutuksia. Tällaisia vaikutuksia havaitaan, jos rotat saavat hoitoa 13 ensimmäisen syntymänjälkeisen päivän aikana. Tämä ajanjakso vastaa kuin 36. raskausviikkoa ihmisellä, ja se saattaa toisinaan jatkua ihmisellä 44. hedelmöittymisen jälkeiseen viikkoon saakka. Nuorilla rotilla tehdyssä valsartaanitutkimuksessa lääkettä annettiin päivään 70 saakka eikä vaikutuksia munuaisten kypsymiseen (4-6 viikkoa syntymän jälkeen) voida sulkea pois. Munuaisten toiminnallinen kypsyminen on ihmisen ensimmäisen elinvuoden ajan jatkuva prosessi. Siksi kliinistä merkitystä alle 1 vuoden ikäisille lapsille ei voida sulkea pois, mutta prekliiniset tiedot eivät kuitenkaan viittaa mihinkään turvallisuusriskiin yli 1 vuoden ikäisillä lapsilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Sakkarosi  
Metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)  
Kaliumsorbaatti  
Poloksameeri (188)  
Sitruunahappo  
Natriumsitraatti  
Keinotekoinen mustikka-aromi (538926 C)  
Propyleeniglykoli (E1520)  
Natriumhydroksidi (pH-arvon säätöön)  
Kloorivetyhappo (pH-arvon säätöön)  
Puhdistettu vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

18 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen pullon voi säilyttää enintään 3 kuukauden ajan alle 30 °C:ssa.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Kullanruskea, tyypin III lasista valmistettu, 180 ml:n pullo, jossa on lapsiturvallinen, polypropyleenistä valmistettu kierrekorkki, polyetyleenistä valmistettu tiivistelevy ja keltainen tai väritön sinettirengas. Lisäksi pakkaus sisältää yhden annosteluvälinesetin, johon kuuluu yksi polypropyleenistä valmistettu 5 ml:n annosteluruisku, yksi pullon sisälle painettava adapteri ja yksi polypropyleenistä valmistettu 30 ml:n lääkemitta.

Pakkauskooko: 1 pullo, jossa 160 ml oraaliliuosta.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

27966

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. toukokuuta 2010  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10. toukokuuta 2015

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.3.2023



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diovan 3 mg/ml oral lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 3 mg valsartan.

#### Hjälpämnen:

1 ml lösning innehåller 0,3 g sackaros, 1,22 mg metylparahydroxibensoat (E218), 5 mg poloxamer (188), 0,99 mg propylenglykol (E1520) och 3,72 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Klar, färglös till svagt gul lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av hypertoni hos barn och ungdomar i åldern 1 upp till 18 år.

#### 4.3 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

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 i åldern 1 upp till 6 år

Vanlig startdos är 1 mg/kg en gång dagligen. Tabellen nedan visar motsvarande volym av Diovan oral lösning för vissa utvalda doser.

Barnets vikt	Valsartandos (för den vanliga startdosen på 1 mg/kg)	Volym av Diovan oral lösning
10 kg	10 mg	3,5 ml
15 kg	15 mg	5,0 ml
20 kg	20 mg	6,5 ml
25 kg	25 mg	8,5 ml
30 kg	30 mg	10 ml

En högre startdos på 2 mg/kg kan övervägas i vissa utvalda fall när en snabbare sänkning av blodtrycket behövs. Dosen bör justeras baserat på blodtryckssvar och tolerabilitet upp till en maximal dos på 4 mg/kg en gång dagligen. Doser över 4 mg/kg har inte studerats hos barn i åldern 1 upp till 6 år.

När barnet blivit sex år rekommenderas övergång till dosering för barn i åldern 6-17 år. Vissa barn kan dock ha en högre valsartandos än den högsta rekommenderade dosen för barn i åldern 6-17 år. Om

denna dos tolereras väl, kan dosen bibehållas under noggrann övervakning av blodtryck och tolerabilitet.

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

Startdosen för Diovan oral lösning är 20 mg (motsvarande 7 ml av lösningen) en gång dagligen till barn och ungdomar som väger under 35 kg och 40 mg (motsvarande 13 ml av lösningen) en gång dagligen till de som väger 35 kg eller mer. Dosen bör justeras baserat på blodtrycket upp till en maximal dos av 40 mg valsartan en gång dagligen (motsvarande 13 ml av lösningen) för barn och ungdomar som väger under 35 kg och 80 mg valsartan (motsvarande 27 ml av lösningen) för barn och ungdomar som väger 35 kg eller mer. För barn som redan har börjat med valsartan före sex års ålder, se ”Dosering” för ”Barn i åldern 1 upp till 6 år”.

#### Byte mellan Diovan tabletter och Diovan oral lösning

Det rekommenderas inte att växla mellan Diovan tabletter och Diovan oral lösning om det inte är kliniskt motiverat.

Om det anses viktigt på kliniska grunder att man byter från Diovan tabletter till Diovan oral lösning, bör valsartandosen justeras enligt beskrivningen i tabellen nedan och blodtrycket bör övervakas noga. Dosen ska titreras baserat på blodtrycket och tolerabilitet.

Tabletter	Lösning	
Valsartandos	Valsartandos att ta vid bytet	Volym att ta
40 mg	20 mg	7 ml
80 mg	40 mg	13 ml
160 mg	80 mg	27 ml
320 mg	På grund av den stora volymen av lösning som skulle vara nödvändigt att ta, är användning av lösningen inte att rekommendera	Ej tillämpligt

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.

Diovan tabletter är inte lämpliga för barn i åldern 1 till 5 år och för de som har svårigheter att svälja tabletterna.

#### Barn yngre än 1 år

Tillgängliga data beskrivs i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2. Säkerhet och effekt av Diovan hos barn yngre än 1 år har emellertid inte fastställts.

#### Användning hos pediatrika patienter i åldern 1 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 avsnitt 4.4 och 5.2).

#### Användning hos pediatrika patienter i åldern 1 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 avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2). 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.

### Administreringsätt

Diovan kan tas oberoende av måltider.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svårt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och kolestas.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Samtidig användning av Diovan och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Hyperkalemi

Samtidig medicinering med kaliumtillskott, 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 4.2 och 5.2).

#### Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion utan kolestas, ska Diovan användas med försiktighet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

#### 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 unilaterala stenoser i en kvarvarande njure har säkerheten vid användning av Diovan inte fastställts.

Korttidsadministrering av Diovan till 12 patienter med renovaskulär hypertoni sekundärt till unilaterala njurartärstenoser 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 unilaterala njurartärstenoser. 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 iaktas hos patienter som lider av aorta- eller mitralisstenos eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

### Diabetes

Diovan oral lösning innehåller 0,3 g sackaros per ml. Detta bör tas i beaktande hos patienter med diabetes mellitus.

### Ärftlig fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist

Patienter med sällsynta ärftliga problem med fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist bör inte ta Diovan oral lösning eftersom den innehåller sackaros.

### Metylp parahydroxibensoat

Diovan oral lösning innehåller metylp parahydroxibensoat som kan ge allergiska reaktioner (möjligen fördröjda).

### Poloxamer

Diovan oral lösning innehåller poloxamer (188) som kan orsaka lös avföring.

### Innehåll av natrium

Detta läkemedel innehåller 3,72 mg natrium per ml, motsvarande 0,19 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

### 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 4.3 och 4.6).

### 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 avsnitt 4.8).

### Andra tillstånd med stimulering av renin-angiotensinsystemet

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 avsnitt 4.5 och 5.1).

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

### Byte av läkemedelsform

Diovan oral lösning är inte bioekvivalent med tablettformuleringen och patienter bör inte byta mellan respektive läkemedelsform såvida det inte är kliniskt viktigt. För doseringsrekommendationer i detta fall, se avsnitt 4.2.

### 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 4.4 och 5.2). 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.

### Nedsatt leverfunktion

Som hos vuxna, är Diovan kontraindicerat hos pediatrika patienter med gravt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och hos patienter med kolestas (se avsnitt 4.3 och 5.2). 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.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga 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 avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

### Samtidig användning rekommenderas inte

#### *Litium*

Reversibla ökning 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. Iakttä 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.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Angiotensin II-antagonister bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Angiotensin II-antagonister är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

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 5.3).

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 4.3 och 4.4).

#### Amning

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 dosen till människa, baserat på mg/m<sup>2</sup> (beräkningarna utgår från en oral dos på 320 mg/dag och en 60-kg patient).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

## 4.8 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	Förhöjt 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	Buksmärtor
<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

## Pediatrik 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 pediatrika 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 pediatrika patienter i åldrarna 6 upp till 18 år jämfört med vad som tidigare rapporterats för vuxna.

Neurokognitiv och utvecklingsmässig bedömning av pediatrika 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 pediatrika 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 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

#### 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 (se detaljer nedan).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 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.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister, ATC-kod: C09CA03

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 ( $p < 0,05$ ).

#### Användning hos vuxna

Vid tillförsel 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.

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

#### Hypertoni (pediatrisk population)

Den blodtryckssänkande effekten av valsartan har utvärderats i fyra randomiserade, dubbelblinda kliniska studier på 561 pediatrika patienter från 6 upp till 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 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 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 över  $\geq 80$  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 års ålder, 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 vikt-kategorier 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/1,73m<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 avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### 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 födoing. 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.

#### Biotransformation:

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.

#### Särskilda populationer

##### 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 4.2 och 4.4).

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 avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

##### 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 avsnitt 5.2)

##### 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 4.2 och 4.4).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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 avsnitt 4.6). Dessa doser hos råttor (600 mg/kg/dag) är

ca 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).

I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser valsartan (200–600 mg/kg) en sänkning av röda blodkroppsp parametrar (erytrocyter, 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 allvarligare, 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 (postnalt 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.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Sackaros  
Metylparahydroxibensoat (E218)  
Kaliumsorbat  
Poloxamer (188)  
Citronsyra  
Natriumcitrat  
Artificiell blåbärssmak (538926 C)  
Propylenglykol (E1520)  
Natriumhydroxid (för pH-justering)  
Saltsyra (för pH-justering)  
Renat vatten

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

18 månader.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

Öppnad flaska kan förvaras i upp till 3 månader vid högst 30 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

180 ml bärnstensfärgad flaska av typ III-glas med vitt, barnskyddande polypropylenlock, med tätningsskiva av polyeten och en gul eller färglös ring som synliggör om förpackningen utsatts för manipulering. Dessutom medföljer ett set med doseringshjälpmedel som innehåller en 5 ml doseringsspruta för oral användning av polypropylen, en intrycksadapter för flaskan och en 30 ml doseringsbägare av polypropylen.

Förpackningsstorlek: 1 flaska innehållande 160 ml oral lösning.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Finland Oy, Skogsjungfrugränden 10, 02130 Esbo

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

27966

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 21.5.2010

Datum för den senaste förnyelsen: 10.5.2015

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

21.3.2023