

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diovan 3 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen ml liuosta sisältää 3 mg valsartaania.

Apuaineet:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertension hoito 6–18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

6–18-vuotiaat lapset ja nuoret

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

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.

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 oraaliloksesta 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.

Alle 6-vuotiaat lapset

Käytettävissä olevat tiedot on esitetty kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2. Diovanin tehoa ja turvallisuutta 1–6-vuotiailla lapsilla ei kuitenkaan ole osoitettu.

6–18-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).

6–18-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 m²) (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 kreatiniinipuhdistuma 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 munaisen munaisvaltimostenosi.

Kun Diovania annettiin lyhytaikaisesti 12 potilaalle, joilla oli toisen munaisen munaisvaltimostenosista johtuvaa renovaskulaarista hypertensiota, munuaisten hemodynaamikassa, seerumin kreatiniiniarvoissa tai veren ureatyyppiarvoissa ei todettu mitään merkitseviä muutoksia. Muut reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat aineet saattavat kuitenkin suurentaa veren urea-arvoja ja seerumin kreatiniinipitoisuuksia potilailla, joilla on toisen munaisen 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).

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

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 atsotemiaa 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

Valmisteen käyttöä ei ole tutkittu pediatriassa potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Valsartaania ei siksi suositella käytettävän näille 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 valsartaani- hoidon 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 lääkevalmisteen 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, asetyylisalisyyli-

happo (> 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 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 riittävä huolellisuutta.

Muut

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

Pediatriset potilaat

Lasten ja nuorten hypertensiossa, jossa taustalla ovat 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 sikiötoksisuutta (heikentynyt munuaistoiminta, lapsiveden niukkuus, hidastunut kallon luutumisen) ja neonataalitoksisuutta (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^2) nähden (laskelmat perustuvat 60 kg:n painoiselle potilaalle suun kautta annettavaan annokseen 320 mg/vrk).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

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 yleisyyden 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

Veri ja imukudos	
Tuntematon	Hemoglobiiniarvojen aleneminen, hematokriitti-arvojen aleneminen, neutropenia, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä	
Tunteeton	Yliherkkyys, myös seerumitauti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Tunteeton	Seerumin kaliumarvojen suureneminen
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen	Kiertohuimaus
Verisuonisto	
Tunteeton	Vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	
Melko harvinainen	Vatsakipu
Maksa ja sappi	
Tunteeton	Maksaentsyymiarvojen suureneminen, myös seerumin bilirubiiniarvojen suureneminen
Iho ja ihonalainen kudos	
Tunteeton	Angioödeema, rakkulaihottuma, ihottuma, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tunteeton	Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatie	
Tunteeton	Munuaisten vajaatoiminta ja munuaistoiminnan häiriöt, seerumin kreatiniiniarvojen suureneminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
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 pediatrien potilaiden haittavaikutusprofiiliin ja aikuisilla aiemmin raportoitujen haittavaikutusten välillä.

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

90 lapsella (1–6-vuotiailla) tehdyssä kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa tutkimuksessa, jota seurasi vuoden mittainen avoin jatkotutkimus, 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. Toisessa 75 lapsella (1–6-vuotiailla) tehdyssä satunnaistetussa tutkimuksessa valsartaanin hoidon yhteydessä ei esiintynyt merkittävää maksan transaminaasiarvojen kohoamista eikä kuolemia.

Hyperkalemiaa havaittiin useammin 6– alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla oli taustalla krooninen munuaissairaus.

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/1,73m²). 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 (5,4 %) ja huimaus (2,7 %). Haittavaikutuksia seurattiin säännöllisemmin niiden potilaiden kohdalla, jotka saivat valsartaania yhteiskäytössä jonkin muun verenpainetta alentavan lääkityksen kanssa kuin niiden potilaiden kohdalla, jotka saivat yksin valsartaania.

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: 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 AT₁-alatyyppeihin, joka aikaansaa angiotensiini II:n tunnetun vaikutuksen. AT₁-reseptorien salpautuminen suurentaa angiotensiini II:n pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa stimuloida salpautumattomia AT₂-reseptoreja. Tämä toimii nähtävästi AT₁-reseptorivaikutuksen vastavaikuttajana. Valsartaanilla ei ole osittaista agonistista vaikutusta AT₁-reseptoriin, ja sen affiniteetti AT₁-reseptoriin on huomattavasti (noin 20 000 kertaa) suurempi kuin sen affiniteetti AT₂-reseptoriin. Valsartaanin ei tiedetä sitoutuvan muihin sydän- ja verisuonitoiminnan säätelyn kannalta tärkeiksi tiedettyihin hormoni reseptoreihin 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 bradykiniiniin 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 tyyppin 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 diabeetikolla (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 albumiini 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 albumiini 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 albumiini määrää hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla. 30 viikon kohdalla virtsaan erittyvän albumiini 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 albumiini määrää kliinisesti merkitsevässä määrin hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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 kardiovaskulaarisiin 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:iltään 6– alle 18-vuotiaalla pediatriisella potilaalla ja 165:llä iältään 1–6-vuotiaalla pediatriisella 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 pediatriasta potilasta, < 35 kg:n painoiset potilaat saivat 10, 40 tai 80 mg:n valsartaanitabletteja päivittäin (pieni, keskisuuri ja suuri annos) ja ≥ 35 kg:n painoiset potilaat saivat 20, 80 tai 160 mg:n valsartaanitabletteja päivittäin (pieni,

keskisuuri ja suuri annos). Kahden viikon mittaisen jakson päättyessä 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-vuotiasta pediatria potilasta. Soveltuvat potilaat satunnaistettiin saamaan joko valsartaani- tai enalapriilitabletteja 12 viikon ajan. ≥ 18 ja < 35 kg:n painoiset lapset saivat 80 mg valsartaania tai 10 mg enalapriilia, ≥ 35 ja < 80 kg:n painoiset saivat 160 mg valsartaania tai 20 mg enalapriilia ja ≥ 80 kg:n painoiset saivat 320 mg valsartaania tai 40 mg enalapriilia. Systolisen verenpaineen aleneminen oli samansuuruisia 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-vuotiasta potilasta, joista soveltuvat potilaat (systolinen verenpaine ≥ 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 ≥ 18 – < 35 kg, ≥ 35 – < 80 kg ja ≥ 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/1,73m²) tai asteen 3 (GFR 30–59 mL/min/1,73m²) 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 1–6-vuotiailla potilailla on tehty kaksi kliinistä tutkimusta, joista toiseen osallistui 90 ja toiseen 75 potilasta. Tutkimuksiin ei osallistunut alle 1-vuotiaita lapsia. Ensimmäisessä tutkimuksessa varmistettiin valsartaanin teho lumelääkkeeseen verrattuna, mutta annosvastetta ei voitu osoittaa. Toisessa tutkimuksessa suurempiin valsartaaniannoksiin liittyi verenpaineen huomattavampi aleneminen, mutta tilastollisesti merkitsevää annosvastetta ei havaittu eikä hoidon ero lumelääkkeeseen verrattuna ollut merkitsevä. Valsartaania ei näiden ristiriitaisuuksien vuoksi suositella käytettäväksi tämän ikäryhmän hoitoon (ks. kohta 4.8).

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 pediatriasta käytöstä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Kun pelkkää valsartaania otetaan suun kautta, valsartaanin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan tableteilla 2–4 tunnissa ja oraaliuoksella 1–2 tunnissa. Absoluuttinen biologinen hyötöosuus on tableteilla keskimäärin 23 % ja oraaliuoksella keskimäärin 39 %. Ruoka vähentää (AUC-arvona mitattua) valsartaanialistusta 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 tyhjän 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 eliminaatiokinetiikka on multieksponentiaalinen ($t_{1/2\alpha} < 1$ 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 keskivaikea 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 hypertensiopotilaalle (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.

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/m² -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/m² -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 jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiaa. Kaikkien muutosten katsottiin johtuvan valsartaanin farmakologisista vaikutuksista, sillä lääke aiheuttaa etenkin marmoseteilla pitkittynyttä hypotensiota. Ihmisen terapeutisia valsartaaniannoksia käytettäessä munuaisten jukstaglomerulaaristen 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 % pediatrisille 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 liioitettuja 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. hedelmöitymisen 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),
vedetön sitruunahappo,
natriumsitraatti,
keinotekoinen mustikka-aromi (538926 C),
propyleeniglykoli (E1520),
natriumhydroksidi,
kloorivetyhappo,
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 pakkaus koot

Kullanruskea, tyyppi III lasista valmistettu, 180 ml:n pullo, jossa on lapsiturvallinen, polypropyleenistä valmistettu kierrekorkki, polyetyleenistä valmistettu tiivistelevy ja keltainen 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.

Pakkauskoko: 1 pullo, jossa 160 ml oraaliuosta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, FI-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

27.3.2018