

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valsartan Teva 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
Valsartan Teva 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
Valsartan Teva 160 mg kalvopäällysteiset tabletit
Valsartan Teva 320 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

40 mg

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg valsartaania.

80 mg

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg valsartaania.

160 mg

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 160 mg valsartaania.

320 mg

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 320 mg valsartaania.

Apuaine

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,085 mg paraoranssia (E110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

40 mg

Keltainen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre. Jakourteen toisella puolella on merkintä "V" ja toisella puolella "40".

80 mg

Vaaleanpunainen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre. Jakourteen toisella puolella on merkintä "V" ja toisella puolella "80".

160 mg

Keltainen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre. Jakourteen toisella puolella on merkintä "V" ja toisella puolella "160".

320 mg

Purppuranvärinen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre. Jakourteen toisella puolella on merkintä "V" ja toisella puolella "320".

Tabletit voidaan puolittaa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

[40 mg]

Hypertensio

Hypertension hoito 6–18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

80 mg, 160 mg ja 320 mg vahvuudet

Hypertensio

Essentiaalisen hypertension hoito aikuisilla, ja hypertension hoito 6–18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

40 mg, 80 mg ja 160 mg

Äskettäinen sydäninfarkti

Äskettäisen (12 tuntia – 10 päivää vanhan) sydäninfarktin jälkeinen hoito kliinisesti stabiileilla aikuispotilailla, joilla on oireinen sydämen vajaatoiminta tai oireeton vasemman kammion systolinen toimintahäiriö (katso kohdat 4.4 ja 5.1).

40 mg, 80 mg ja 160 mg

Sydämen vajaatoiminta

Oireisen sydämen vajaatoiminnan hoito aikuispotilailla, joilla ACE:n estäjiä ei voida käyttää tai lisälääkityksenä ACE:n estäjien kanssa, kun beetasalpaajia ei voida käyttää (katso kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

80 mg, 160 mg ja 320 mg vahvuudet

Hypertensio

Valsartan Teva -hoidon suositeltava aloitusannos on 80 mg kerran vuorokaudessa. Verenpainetta alentava vaikutus tulee suurelta osin esille 2 viikossa, ja maksimaalinen vaikutus saavutetaan 4 viikossa. Jos potilaan verenpainetta ei saada asianmukaisesti hallintaan, annosta voidaan joissakin tapauksissa suurentaa 160 mg:aan ja enintään 320 mg:aan.

Valsartan Tevaa voidaan käyttää myös yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Jonkin diureetin lisääminen hoitoon johtaa näillä potilailla verenpaineen alenemiseen entisestään.

40 mg, 80 mg ja 160 mg

Äskettäinen sydäninfarkti

Kliinisesti stabiileilla potilailla hoito voidaan aloittaa jo 12 tunnin kuluttua sydäninfarktista. Aloitusannos on 20 mg kahdesti vuorokaudessa, minkä jälkeen valsartaaniannos titrataan seuraavien viikkojen aikana 40 mg:aan, 80 mg:aan ja 160 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Aloitusannos saadaan puolittamalla 40 mg:n tabletti.

Maksimaalinen tavoiteannos on 160 mg kahdesti vuorokaudessa. Yleisesti ottaen on suositeltavaa, että potilaat siirtyvät käyttämään 80 mg annoksia kahdesti vuorokaudessa kahden viikon kuluessa hoidon aloittamisesta ja että maksimaaliseen tavoiteannokseen (160 mg kahdesti vuorokaudessa) siirrytään kolmen kuukauden kuluessa potilaskohtaisen siedettävyyden mukaisesti. Jos oireista hypotensiota tai munuaisten vajaatoimintaa esiintyy, on harkittava annoksen pienentämistä.

Valsartaania voidaan käyttää potilailla, jotka saavat muita sydäninfarktin jälkeisiä hoitoja, esimerkiksi trombolyyttejä, asetyylilisyylihappoa, beetasalpaajia, statiineja ja diureetteja. Valmisteen käyttö yhdessä ACE:n estäjähoidon kanssa ei ole suositeltavaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Sydäninfarktin saaneilta potilailta on aina arvioitava myös munuaistoiminta.

40 mg, 80 mg ja 160 mg

Sydämen vajaatoiminta

Valsartan Teva -hoidon suositeltava aloitusannos on 40 mg kahdesti vuorokaudessa. Kun annosta suurennetaan 80 mg:aan ja 160 mg:aan kahdesti vuorokaudessa, annosmuutosten välillä tulee pitää vähintään kahden viikon tauko ja suurin annos tulee päättää potilaskohtaisen siedettävyyden mukaan. Jos potilas käyttää samanaikaisesti diureetteja, on harkittava diureettiannoksen pienentämistä. Suurin kliinisissä tutkimuksissa annettu vuorokausiannos oli 320 mg vuorokaudessa jaettuna kahteen annokseen.

Valsartaania voidaan käyttää yhdessä muiden sydämen vajaatoimintalääkkeiden kanssa. Valsartaanin käyttöä samanaikaisesti ACE:n estäjän että beetasalpaajan kanssa ei kuitenkaan suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Sydämen vajaatoimintapotilailta on aina arvioitava myös munuaistoiminta.

Lisätietoa erityisryhmistä

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos aikuisen potilaan kreatiniinipuhdistuma > 10 ml/min (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Valsartan Teva -hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai jos potilaalla on kolestaasi (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2). Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, johon ei liity kolestaasia, valsartaaniannos saa olla enintään 80 mg.

Pediatriset potilaat

Lasten hypertensio

6–18-vuotiaat lapset ja nuoret

Aloitusannos on 40 mg kerran päivässä, jos lapsen paino on alle 35 kg, ja 80 mg kerran päivässä, jos paino on 35 kg tai enemmän. Annos tulee säätää verenpainevasteen mukaan. Kliinisissä tutkimuksissa käytetyt enimmäisannokset on esitetty seuraavassa taulukossa. Mainittuja annoksia suurempia annoksia ei ole tutkittu eikä niitä siksi suositella.

Paino	Kliinisissä tutkimuksissa tutkitut suurimmat annokset
≥18 kg – <35 kg	80 mg
≥35 kg – <80 kg	160 mg
≥80 kg – ≤160 kg	320 mg

Alle 6-vuotiaat lapset

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

6–18-vuotiaat pediatriset potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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

6–18-vuotiaat pediatriset potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Valsartaanihoito on, samoin kuin aikuispotilailla, vasta-aiheista pediatrialle potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai joilla on kolestaasi (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2). Kliininen kokemus

valsartaanihoidosta pediatriisilla potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, on vähäistä. Tämän potilasryhmän valsartaaniannos saa olla enintään 80 mg.

Pediatriset potilaat, joilla on sydämen vajaatoiminta ja äskettäinen sydäninfarkti

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

Antotapa

Valsartan Teva -tabletit voidaan ottaa aterian kanssa tai ilman ruokaa, ja se tulee ottaa veden kera.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle (ks. kohta 6.1).
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hyperkalemia

Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien, kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden 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

Valsartaanin 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 Valsartan Teva -hoidon aloittamisen jälkeen. Natrium- ja/tai nestevajaus on korjattava ennen Valsartan Teva -hoidon aloittamista esimerkiksi pienentämällä diureettiannosta.

Munuaisvaltimostenosi

Valsartan Teva -tablettien käytön turvallisuutta ei ole vahvistettu potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimostenosi tai ainoan munuaisen munuaisvaltimostenosi.

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

Munuaissiirto

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

Primaarinen hyperaldosteronismi

Potilaille, joilla on primaarinen hyperaldosteronismi, ei pidä antaa Valsartan Teva -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.

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

40 mg, 80 mg ja 160 mg

Äskettäinen sydäninfarkti

Kaptopriilin ja valsartaanin käytöstä yhdistelmähoitona ei ole todettu saatavan kliinistä lisähyötyä, mutta haittavaikutusten riski on kuitenkin suurempi kuin käytettäessä jompaakumpaa hoitoa erikseen (ks. kohdat 4.2 ja 5.1). Näin ollen valsartaanin käyttö yhdessä jonkin ACE:n estäjän kanssa ei ole suositeltavaa.

Sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden kohdalla hoidon aloitusvaiheessa on noudatettava varovaisuutta.

Sydäninfarktin saaneilta potilailta on aina arvioitava myös munuaistoiminta (katso kohta 4.2).

Valsartan Tevan käyttö sydäninfarktin jälkeen alentaa yleisesti verenpainetta jonkin verran, mutta hoitoa ei yleensä tarvitse lopettaa jatkuvan oireisen hypotension vuoksi, jos annosteluohjeita noudatetaan (ks. kohta 4.2).

Sydämen vajaatoiminta

Sydämen vajaatoimintapotilaille valsartaanin käyttö samanaikaisesti sekä ACE:n estäjän että beetasalpaajan kanssa ei ole tuottanut mitään kliinistä lisähyötyä (ks. kohta 5.1). Yhdistelmän käyttö suurentaa nähtävästi haittatapahtumien riskiä, joten sen käyttö ei ole suositeltavaa.

Sydämen vajaatoimintapotilaiden kohdalla hoidon aloitusvaiheessa on noudatettava varovaisuutta. Sydämen vajaatoimintapotilailta on aina arvioitava myös munuaistoiminta (ks. kohta 4.2). Valsartan Tevan käyttö sydämen vajaatoimintapotilaille alentaa yleisesti verenpainetta jonkin verran, mutta hoitoa ei yleensä tarvitse lopettaa jatkuvan oireisen hypotension vuoksi, jos annosteluohjeita noudatetaan (ks. kohta 4.2).

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 -antagonisti, joten mahdollisuutta, että Valsartan Tevan käyttö johtaa munuaistoiminnan heikkenemiseen, ei voida sulkea pois.

320 mg

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 -antagonisti, joten mahdollisuutta, että Valsartan Tevan käyttö johtaa munuaistoiminnan heikkenemiseen, ei voida sulkea pois.

Pediatriset potilaat

Munuaisten vajaatoiminta

Valmisteen käyttöä ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min ja jotka saavat dialyysihoitoa. Valsartaania ei siksi suositella käytettävän näillä potilailla. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos pediatriisen 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

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

320 mg

Tämä lääkevalmiste sisältää paraoranssia (E110), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Valmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

Litium

Litiumin ja ACE:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja litiumtoksisuuden lisääntymistä. Valsartaanin ja litiumin samanaikaisesta käytöstä ei ole kokemusta, joten yhdistelmän käyttö ei ole suositeltavaa. Jos yhdistelmän käyttö osoittautuu välttämättömäksi, on suositeltavaa seurata seerumin litiumpitoisuuksia huolellisesti.

Kaliumia säästävät diureetit, 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, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vrk) ja ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet

Jos angiotensiini II -antagonisteja käytetään samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden kanssa, niiden verenpainetta alentava teho voi heikentyä. Angiotensiini II -antagonistien 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

Muut

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

Pediatriiset potilaat

Lasten ja nuorten hypertensiossa, jossa munuaisten poikkeavuudet ovat perussairautena 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 Fertilitteetti, 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).
--

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Koska ei ole olemassa tietoa Valsartan Teva -valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Valsartan Teva -valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

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

4.8 Haittavaikutukset

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 on esitetty yleisyysluokittain haittavaikutuksen esiintymistiheyden mukaan alenevassa järjestyksessä seuraavasti: hyvin yleiset ($> 1/10$), yleiset ($> 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($> 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), mukaan lukien yksittäiset raportit. 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, hematokriittiarvojen aleneminen, neutropenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon	Yliherkkyys, myös seerumitauti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Tuntematon	Seerumin kaliumarvojen suureneminen, hyponatremia
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen	Kiertohuimaus
Verisuonisto	
Tuntematon	Vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	
Melko harvinainen	Vatsakipu
Maksa ja sappi	
Tuntematon	Maksaentsyymiarvojen suureneminen, myös seerumin bilirubiiniarvojen suureneminen
Iho ja ihonalainen kudος	
Tuntematon	Angioedeema, ihottuma, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon	Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	
Tuntematon	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 561 pediatrisella potilaalla, jotka olivat iältään 6–18-vuotiaita. Yksittäisiä gastrointestinaalisia häiriöitä (kuten vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu) ja huimausta lukuun ottamatta, haittavaikutusten luonteessa, esiintyvyydessä ja vaikeusasteessa ei todettu merkityksellisiä eroja 6–18-vuotiaiden pediatristen potilaiden haittavaikutusprofiilin ja aikuisilla aiemmin raportoitujen haittavaikutusten välillä.

Iältään 6–16-vuotiailla pediatrisilla potilailla tehdyissä neurokognitiivisissa ja kehitykseen liittyvissä arvioinneissa ei havaittu enintään vuoden kestäneen valsartaanihoidon 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 valsartaanihoidon ei ole varmistettu. Toisessa 75 lapsella (1–6-vuotiailla) tehdyssä satunnaistetussa tutkimuksessa valsartaanihoidon yhteydessä ei esiintynyt merkittävää maksan transaminaasiarvojen kohoamista eikä kuolemia.

Hyperkalemiaa havaittiin useammin 6–18-vuotiaalla lapsilla ja nuorilla, joilla oli perussairautena krooninen munuaissairaus.

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

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

Veri ja imukudos	
Tuntematon	Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon	Yliherkkyys, myös seerumitauti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Melko harvinainen	Hyperkalemia
Tuntematon	Seerumin kaliumarvojen suureneminen, hyponatremia
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
Tuntematon	Vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	
Melko harvinainen	Pahoinvointi, ripuli
Maksa ja sappi	
Tuntematon	Maksaentsyymiarvojen suureneminen
Iho ja ihonalainen kudος	
Melko harvinainen	Angioedeema
Tuntematon	Ihottuma, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon	Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta ja munuaistoiminnan häiriöt
Melko harvinainen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, seerumin kreatiniiniarvojen suureneminen
Tuntematon	Seerumin ureatyypiarvojen suureneminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen	Astenia, väsymys

4.9 Yliannostus

Oireet

Valsartaanin 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 antagonistit, ATC-koodi: C09CA03.

Valsartaani on suun kautta otettuna aktiivinen, voimakas ja spesifinen angiotensiini II -antagonisti. 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). Erääseen 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 % ($p < 0,05$).

80 mg, 160 mg ja 320 mg vahvuudet

Hypertensio

Valsartan Tevan antaminen hypertensiopotilaille pienentää verenpainetta, mutta ei vaikuta syketiheyteen. Useimmilla potilailla verenpainetta alentava vaikutus alkaa 2 tunnin kuluessa suun kautta otetusta kertaannoksesta, 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.

Valsartan Teva -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 mikroalbuminuria. 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 miehiä), joilla oli mikroalbuminuria (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 ryhmässä samaa luokkaa.

Diovan Reduction of Proteinuria -tutkimuksessa (DROP) tutkittiin tarkemmin valsartaanin virtsaan erittyvää albumiinin määrää vähentävää tehoa 391 hypertensiopotilaalla (verenpaine = 150/88 mmHg), joilla oli tyypin 2 diabetes ja albuminuria (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 albumiinimäärää kliinisesti merkitsevässä määrin hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla.

40 mg, 80 mg ja 160 mg vahvuudet

Äskettäinen sydäninfarkti

VALIANT-tutkimus (VALSartan In Acute myocardial iNfarcTion) oli satunnaistettu, kontrolloitu, kaksoissokkoutettu, monikansallinen tutkimus, johon osallistui 14 703 potilasta. Heillä oli akuutti sydäninfarkti, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan merkkejä tai oireita tai radiologista näyttöä siitä ja/tai näyttöä vasemman kammion systolisesta toimintahäiriöstä (ejektiofraktio ≥ 40 % isooppiventrikulografiassa tai ≥ 35 % sydämen kaikukuvauksessa tai kammioiden varjoaineangiografiassa). Potilaat satunnaistettiin vähintään 12 tunnin ja enintään 10 päivän kuluttua sydäninfarktin oireiden alkamisesta saamaan valsartaania, kaptopriilia tai niiden yhdistelmähoitoa. Hoidon keskimääräinen kesto oli kaksi vuotta. Ensisijainen päätetapahtuma oli mistä tahansa syystä johtuneeseen kuolemaan kulunut aika.

Valsartaani vähensi sydäninfarktin jälkeistä kokonaiskuolleisuutta yhtä tehokkaasti kuin kaptopriili. Kokonaiskuolleisuus oli samaa luokkaa valsartaaniryhmässä (19,9 %), kaptopriiliryhmässä (19,5 %) ja valsartaanin ja kaptopriilin yhdistelmähoitoa saaneilla (19,3 %). Valsartaanin yhdistämisestä kaptopriiliin ei saatu lisähyötyä verrattuna pelkkään kaptopriilihoitoon. Valsartaani- ja kaptopriiliryhmien välillä ei ollut eroja kokonaiskuolleisuudessa, kun ikä, sukupuoli, etninen tausta, aiemmat hoidot ja perussairaudet otettiin huomioon. Lisäksi valsartaani vähensi tehokkaasti sydän- ja verisuoniperäistä kuolleisuutta, sydämen vajaatoiminnasta johtuvia sairaalahoitoja, sydäninfarktin uusiutumista, onnistuneeseen elvytykseen johtaneita sydänpysähdyksiä ja ei-fataaleja aivohalvauksia (toissijainen yhdistetty päätetapahtuma) sekä viivytti tehokkaasti näiden tapahtumien kehittymistä.

Valsartaanin turvallisuusprofiili vastasi sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden voimien kliinistä kehitystä. Mitä munuaistoimintaan tulee, seerumin kreatiniiniarvojen kaksinkertaistumista havaittiin 4,2 %:lla valsartaaniryhmän potilaista, 4,8 %:lla yhdistelmähoitoryhmän potilaista ja 3,4 %:lla kaptopriiliryhmän potilaista. 1,1 % valsartaaniryhmän potilaista, 1,3 % yhdistelmähoitoryhmän potilaista ja 0,8 % kaptopriiliryhmän potilaista lopetti hoidon jonkin munuaistoiminnan häiriön vuoksi. Sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden munuaistoiminta tulee arvioida.

Kokonaiskuolleisuudessa, sydän- ja verisuoniperäisessä kuolleisuudessa ja sairastavuudessa ei ollut eroja, kun beetasalpaajia käytettiin joko yhdessä valsartaanin ja kaptopriilin yhdistelmän kanssa, yhdessä pelkän valsartaanin kanssa tai yhdessä pelkän kaptopriilin kanssa. Beetasalpaajia saaneiden potilaiden kuolleisuus oli vähäisempää hoitoryhmästä riippumatta, mikä viittaa siihen, että beetasalpaajien tunnetut edut tässä potilaspopulaatiossa säilyivät myös tässä tutkimuksessa.

40 mg, 80 mg ja 160 mg vahvuudet

Sydämen vajaatoiminta

Val-HeFT oli satunnaistettu, kontrolloitu, monikansallinen tutkimus, jossa valsartaania verrattiin lumehoittoon sairastavuuden ja kuolleisuuden suhteen. Tutkimukseen osallistui 5 010 potilasta, joilla oli NYHA-luokan II (62 %), III (36 %) tai IV (2 %) sydämen vajaatoiminta ja jotka saivat tavanomaista hoitoa. Potilaiden vasemman kammion ejektiofraktio oli < 40 % ja vasemman kammion sisäläpimitta diastolissa $> 2,9$ cm/m². Potilaat käyttivät lähtötilanteessa ACE:n estäjiä (93 %), diureetteja (86 %), digoksiinia (67 %) ja beetasalpaajia (36 %). Seurannan kesto oli keskimäärin lähes kaksi vuotta. Valsartaanin vuorokausiannos oli Val-HeFT-tutkimuksessa keskimäärin 254 mg. Tutkimuksessa oli kaksi ensisijaista päätetapahtumaa: kokonaiskuolleisuus (kuolemantapauksen kulunut aika) ja kuolleisuuden ja sydämen vajaatoimintaan liittyvän sairastavuuden yhdistetty päätetapahtuma (ensimmäisen sairastumiseen kulunut aika). Yhdistettyyn päätetapahtumaan laskettiin kuolemantapaukset, äkkikuolemat elvytyksestä huolimatta, sydämen vajaatoiminnan aiheuttamat sairaalahoidot sekä inotrooppisten tai vasodilatoivien lääkkeiden anto laskimoon vähintään 4 tunnin ajan ilman sairaalahoitoa.

Kokonaiskuolleisuus oli samaa luokkaa (p ei merkitsevä) valsartaaniryhmässä (19,7 %) ja lumeryhmässä (19,4 %). Tärkein hyöty oli ensimmäiseen sydämen vajaatoiminnasta johtuneeseen sairaalahoitoon kuluneen ajan riskin pieneneminen 27,5 % (95 % lv: 17 %, 37 %; arvo valsartaaniryhmässä 13,9 %, lumeryhmässä 18,5 %). Kun joko lumehoittoa tai valsartaania käytettiin yhdessä sekä ACE:n estäjän että beetasalpaajan

kanssa, lumeryhmässä saatiin valsartaaniryhmää parempia tuloksia (kuolleisuus ja sairastavuus yhteensä 21,9 % lumeryhmässä ja 25,4 % valsartaaniryhmässä).

Alaryhmässä, jonka potilaat eivät käyttäneet ACE:n estäjää (n = 366), saavutettiin sairastavuuden suhteen suurin hyöty. Tässä alaryhmässä valsartaani vähensi kokonaiskuolleisuutta merkitsevästi, 33 %, verrattuna lumehoitoon (95 % lv: -6 %, 58 %; kokonaiskuolleisuus 17,3 % valsartaaniryhmässä ja 27,1 % lumeryhmässä) ja pienensi merkitsevästi, 44 %, myös kuolleisuuden ja sairastavuuden yhteenlaskettua riskiä (24,9 % valsartaaniryhmässä ja 42,5 % lumeryhmässä).

Ryhmässä, joka sai ACE:n estäjää ilman beetasalpaajaa, valsartaania saaneiden kokonaiskuolleisuus (21,8 %) oli samaa luokkaa kuin lumeryhmässä (22,5 %; p ei merkitsevä). Valsartaani pienensi merkitsevästi, 18,3 %, kuolleisuuden ja sairastavuuden yhteenlaskettua riskiä (95 % lv: 8 %, 28 %; riski valsartaaniryhmässä 31,0 % ja lumeryhmässä 36,3 %).

Val-HeFT-tutkimuksen kokonaispopulaatiossa valsartaaniryhmän potilailla havaittiin merkitsevää paranemista NYHA-arvoissa ja sydämen vajaatoiminnan merkeissä ja oireissa (mm. hengenahdistus, väsymys, turvotus, hengityksen rahina) verrattuna lumehoitoon. Valsartaanihoitoa saaneiden elämänlaatu oli parempi, ja heidän Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life -pisteensä muuttuivat lähtötilanteen ja tutkimuksen loppumisen välillä enemmän kuin lumehoitoa saaneiden. Valsartaaniryhmän potilaiden ejektiofraktio suureni merkitsevästi ja vasemman kammion sisäläpimitta systoleessa pieneni merkitsevästi lähtötilanteen ja tutkimuksen loppumisen välillä verrattuna lumehoitoon.

Pediatriset potilaat

Hypertensio

Valsartaanin antihypertensiivistä tehoa arvioitiin neljässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa 561:llä iältään 6–18-vuotiaalla pediatrisella potilaalla ja 165:llä iältään 1–6-vuotiaalla pediatrisella potilaalla. Munuais- ja virtsatie-sairaudet sekä ylipaino olivat näissä tutkimuksissa mukana olleiden lasten yleisimmät hypertension esiintymistä edistävät perussairaudet.

Kliininen kokemus 6-vuotiaista ja vanhemmista lapsista

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 261 hypertensiivistä iältään 6–16-vuotiasta pediatrista 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 alensi 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 samankaltainen kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Valsartaanin annosriippuvainen antihypertensiivinen vaikutus oli yleisesti ottaen yhdenmukainen kaikissa demografisissa alaryhmissä.

Toiseen kliiniseen tutkimukseen osallistui 300 hypertensiivistä, iältään 6–18-vuotiasta pediatrista 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 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).

Kliininen kokemus alle 6-vuotiaista lapsista

Iältään 1–6-vuotiailla potilailla on tehty kaksi kliinistä tutkimusta, joista toiseen osallistui 90 (1-vuotiaat) ja toiseen 75 (6-vuotiaat) 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 valsartaanin käytöstä kaikkien sydämen vajaatoimintaa ja äskettäisen sydäninfarktin seurauksena sydämen vajaatoimintaa sairastavien pediatrien potilasalaryhmien hoidossa. Ks. Kohta 4.2 tietoa pediatriisesta käytöstä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun pelkkää valsartaania otetaan suun kautta, valsartaanin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2–4 tunnissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on keskimäärin 23 %. 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 eliminaatiokinetiikka 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.

40 mg, 80 mg ja 160 mg vahvuudet

Sydämen vajaatoimintapotilailla:

Valsartaanin huippupitoisuuden saavuttamisen kuluva keskimääräinen aika ja eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika ovat sydämen vajaatoimintapotilailla samaa luokkaa kuin terveillä vapaaehtoisilla. Valsartaanin AUC- ja C_{\max} -arvot suurenevät lähes lineaarisesti suhteessa annokseen kliinisessä käytössä olevia annoksia käytettäessä (40–160 mg kahdesti vuorokaudessa). Kumulaatiokerroin on keskimäärin noin 1,7. Suun kautta otetun valsartaanin näennäinen puhdistuma on noin 4,5 l/h. Ikä ei vaikuta lääkkeen näennäiseen puhdistumaan sydämen vajaatoimintapotilailla.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Systemisen valsartaanialtistuksen on todettu olevan iäkkäillä potilailla hieman suurempi kuin nuoremmilla. Tällä ei kuitenkaan ole osoitettu olevan kliinistä merkitystä.

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

Noiin 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. Valsartaania ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Pediatriiset potilaat

Tutkimuksessa, jossa 26 pediatrielle 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 pediatriisilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min ja jotka saavat dialyysihoitoa. Valsartaania ei siksi suositella käytettävän näillä potilailla. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos pediatriisen 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 hemodynaamikassa 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.

Pediatriiset potilaat

Vastasyntyneille/nuorille rotille (7. syntymän jälkeisestä päivästä 70. syntymän jälkeiseen päivään) päivittäin suun kautta annetut niinkin pienet valsartaaniannokset kuin 1 mg/kg/vrk (systemisen altistuksen perusteella noin 10–35 % pediatriisille potilaille suositellusta enimmäisannoksesta 4 mg/kg/vrk) aiheuttivat pysyvän, korjaantumattoman munuaisvaurion. Edellä mainitut vaikutukset ovat angiotensiinikonvertaasin estäjien ja angiotensiini II tyyppin 1 -reseptorin salpaajien odotettavissa oleva liioiteltu farmakologinen vaikutus. Tällaisia vaikutuksia havaitaan, jos rotat saavat hoitoa 13 syntymänjälkeisen päivän aikana. Tämä ajanjakso

vastaa 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

Ydin

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Krospovidoni
Mikrokiteinen selluloosa
Maissitärkkelys
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Makrogoli
Titaanidioksidi (E171)
Talkki

40 mg ja 160 mg lisäksi
Keltainen rautaoksidi (E172)

80 mg ja 160 mg lisäksi
Punainen rautaoksidi (E172)

320 mg lisäksi
Punainen rautaoksidi (E172)
Indigokarmiini (E132)
Paraoranssi (E110)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkyvät läpipainopakkaukset (PVC/PE/PVdC-alumiini).

40 mg: 1, 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 ja 280 kalvopäällysteistä tablettia.
Sairaalapakkaus: 50, 56 (56 x 1), 98 (98 x 1) ja 280 (280 x 1) kalvopäällysteistä tablettia.

80 mg: 1, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 ja 280 kalvopäällysteistä tablettia.
Sairaalapakkaus: 50 kalvopäällysteistä tablettia.
Kalenteripakkaus: 28 ja 98 tablettia

160 mg: 1, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 ja 280 kalvopäällysteistä tablettia.
Sairaalapakkaus: 50 kalvopäällysteistä tablettia.
Kalenteripakkaus: 28 ja 98 tablettia.

320 mg: 1, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 280 kalvopäällysteistä tablettia.
Sairaalapakkaus: 50, 56 (56 x 1), 98 (98 x 1) ja 280 (280 x 1) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva Sweden AB
Box 1070
SE - 251 10 Helsingborg
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

40 mg: 25150
80 mg: 25151
160 mg: 25152
320 mg: 25153

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2010-04-09

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.03.2011