

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valsartan Actavis 320 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää valsartaania 320 mg.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen Valsartan Actavis 320 mg tabletti sisältää 168,88 mg laktoosimonohydraattia, 1,01 mg lesitiiniä (sisältää soijaöljyä) ja 0,95 mg paraoranssia (E110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valsartan Actavis 320 mg tabletit: Ruskea, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, koko 19 x 8,2 mm. Tabletin toisella puolella ja sivuilla on jakouurre ja toisella puolella merkintä V. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio

Aikuisten essentiaalisen hypertension hoito, ja 6–18-vuotiaiden lasten ja nuorten hypertension hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hypertensio

Valsartan Actavis -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 Actavis -valmistetta voidaan käyttää myös yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Jonkin diureetin, esimerkiksi hydroklooritiatsidin, lisääminen hoitoon johtaa näillä potilailla verenpaineen alenemiseen entisestään.

Lisätietoa erityisryhmistä

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos aikuispotilaan kreatiniinipuhdistuma on > 10 ml/min (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Valsartaanin käyttö yhdessä aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 4.3).

Diabetes

Valsartaanin käyttö yhdessä aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Valsartan Actavis -hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai 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

Aloitussannos 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 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 4.4 ja 5.2).

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

Valsartan Actavis -hoito on, samoin kuin aikuispotilailla, vasta-aiheista pediatrisille potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2). Kliininen kokemus valsartaanihoidosta pediatrisilla potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, on vähäinen. 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 Actavis voidaan ottaa aterian kanssa tai ilman ruokaa, ja se tulee ottaa veden kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, soijaöljylle, maapähkinäöljylle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi.
- Toinen tai kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Valsartan Actavis -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä 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.

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

Munuaisvaltimostenosi

Valsartaanin käytön turvallisuutta ei ole vahvistettu potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimostenosi tai ainoan munuaisten munuaisvaltimostenosi. Kun valsartaania annettiin lyhytaikaisesti 12 potilaalle, joilla oli toisen munuaisten munuaisvaltimostenosista johtuvaa renovaskulaarista hypertensiota, munuaisten hemodynamiikassa, seerumin kreatiniiniarvoissa tai veren ureatyyppi-arvoissa ei todettu mitään merkitseviä muutoksia. Muut reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat aineet saattavat kuitenkin suurentaa veren urea-arvoja ja seerumin kreatiniinipitoisuuksia potilailla, joilla on toisen munuaisten munuaisvaltimostenosi. Näin ollen on suositeltavaa seurata munuaistoimintaa valsartaanihoidon aikana.

Munuaissiirto

Toistaiseksi ei ole kokemusta siitä, onko valsartaanihoidon turvallista potilailla, joille on äskettäin tehty munuaissiirto.

Primaarinen hyperaldosteronismi

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

Aorttaläpän tai hüppäläpän stenoosi, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia

Kuten muitakin vasodilataattoreita käytettäessä, erityinen varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla

on aortta- tai hiippaläpän stenoosi tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

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). ATR:n salpaajien, mukaan lukien valsartaanin, tai ACE:n estäjien samanaikainen käyttö aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Maksan vajaatoiminta

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

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).

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 valsartaanin käyttö johtaa munuaistoiminnan heikkenemiseen, ei voida sulkea pois.

Aikaisempi angioedeema

Valsartaanilla hoidetuilla potilailla on raportoitu angioedeemaa, aiheuttaen kurkunpään ja äänielimen turvotusta, johon on liittynyt ilmäteiden ahtautumista ja/tai kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turvotusta; joillakin näistä potilaista oli ollut angioedeema aikaisemmin muiden lääkkeiden, mukaan lukien ACE:n estäjien, yhteydessä. Valsartanhoito tulee välittömästi lopettaa potilailla, joille kehittyi angioedeema eikä valsartania tule aloittaa uudestaan.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA) 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

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 (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. ATR:n salpaajien, mukaan lukien valsartaanin, tai ACE:n estäjien samanaikainen käyttö aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Maksan vajaatoiminta

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

Galaktoosi-intoleranssi, Lapp-laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Lesitiini

Maapähkinälle tai soijalle allergisten potilaiden ei tule käyttää tätä valmistetta.

Paraoranssi (E110)

Valsartan Actavis 320 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät paraoranssia (E110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

ATR:n salpaajien, mukaan lukien valsartaanin, tai ACE:n estäjien samanaikainen käyttö aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. 4.3).

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto 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 verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Valmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

Litium

Litiumin ja ACE:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu korjautuvaa seerumin litium-pitoisuuden 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. Mikäli käytössä on myös diureetti, litiumtoksisuuden riski oletettavasti kasvaa entisestään.

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 -antagonisteja käytetään samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden kanssa, niiden veren-painetta alentava teho voi heikentyä. Angiotensiini II -antagonistien ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa myös suurentaa munuaistoiminnan huononemisen riskiä ja suurentaa seerumin kalium-arvoja. Näin ollen on suositeltavaa seurata potilaan munuaistoimintaa hoidon alkuvaiheessa ja huolehtia riittävästä nesteytyksestä.

Kuljettajaproteiinit

In vitro -data viittaa valsartaanin toimivan maksan sisäänkuljettajaproteiini

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

Muut

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

Pediatriset 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 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).
--

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pienä 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 ajanakin 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 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 Actavis -valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Valsartan Actavis -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 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 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 ($< 1/10\ 000$), 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

<i>Veri ja imukudos</i>	
Tuntematon	Hemoglobiiniarvojen aleneminen, hematokriittiarvojen aleneminen, neutropenia, trombosytopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Tuntematon	Yliherkkyys, myös seerumitauti
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>	
Tuntematon	Seerumin kaliumarvojen suureneminen, hyponatremia
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	
Melko harvinainen	Kiertohuimaus
<i>Verisuonisto</i>	
Tuntematon	Vaskuliitti
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Melko harvinainen	Yskä
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Melko harvinainen	Vatsakipu
<i>Maksa ja sappi</i>	
Tuntematon	Maksaentsyymiarvojen suureneminen, myös seerumin bilirubiiniarvojen suureneminen
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Tuntematon	Angioedeema, ihottuma, kutina, rakkulainen ihottuma
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Tuntematon	Lihaskipu
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	
Tuntematon	Munuaisten vajaatoiminta ja munuaistoiminnan häiriöt, seerumin kreatiniiniarvojen suureneminen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Melko harvinainen	Väsytys

Pediatriset potilaat

Hypertensio

Valsartaanin verenpainetta alentavaa tehoa on arvioitu kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa (jota kumpaakin seurasi jatko-osa tai -tutkimus) ja yhdessä avoimessa tutkimuksessa. Näissä tutkimuksissa oli mukana 711 yli 6- ja alle 18-vuotiasta kroonista munuaistautia sairastavaa ja sairastamatonta pediatrista potilasta, joista 560 sai valsartaania. Yksittäisiä gastrointestinaalisia häiriöitä (kuten vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu) ja huimausta lukuun ottamatta, haittavaikutusten luonteessa, esiintyvyydessä ja vaikeusasteessa ei todettu merkityksellisiä eroja yli 6- ja alle 18-vuotiaiden pediatristen potilaiden haittavaikutusprofiilin ja aikuisilla aiemmin raportoitujen haittavaikutusten välillä.

560:lle (iältään 6–17 vuotiaalle) pediatriiselle hypertensiopotilaalle, jotka saivat valsartaania ainoana lääkkeenä [n = 483] tai verenpainetta alentavaa yhdistelmähoitoa, jossa yhtenä lääkkeenä oli valsartaani [n = 77], tehtiin yhteisanalyysi. Näistä 560 potilaasta 85:lla (15,2 %:lla) oli krooninen munuaistauti (alkutilanteen GFR < 90 ml/min/1,73 m²). Kaikkiaan 45 potilasta (8,0 %) keskeytti tutkimuksen haittavaikutusten vuoksi. Kaikkiaan 111 potilaalla (19,8 %:lla) esiintyi haittavaikutuksia, joista yleisimpiä olivat päänsärky (5,4 %), huimaus (2,3 %) ja hyperkalemia (2,3 %). Kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla yleisimmät haittavaikutukset olivat hyperkalemia (12,9 %), päänsärky (7,1 %), veren suurentunut kreatiniinipitoisuus (5,9 %) ja hypotensio (4,7 %). Kroonista munuaistautia sairastamattomilla potilailla yleisimmät haittavaikutukset olivat päänsärky (5,1 %) ja heitehuimaus (2,7 %). Haittavaikutuksia esiintyi useammin valsartaania yhdessä muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa saaneilla kuin pelkästään valsartaania saaneilla potilailla.

Iältään 6–16-vuotiailla pediatriisilla 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-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla oli taustalla krooninen munuaissairaus.

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

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

<i>Veri ja imukudos</i>	
Tuntematon	Trombosytopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Tuntematon	Yliherkkyys, myös seerumitauti
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
Melko harvinainen	Hyperkalemia
Tuntematon	Seerumin kaliumarvojen suureneminen, hyponatremia
<i>Hermosto</i>	
Yleinen	Huimaus, posturaalinen huimaus
Melko harvinainen	Pyörtyminen, päänsärky
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	

Melko harvinainen	Kiertohuimaus
<i>Sydän</i>	
Melko harvinainen	Sydämen vajaatoiminta
<i>Verisuonisto</i>	
Yleinen	Hypotensio, ortostaattinen hypotensio
Tuntematon	Vaskuliitti
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Melko harvinainen	Yskä
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Melko harvinainen	Pahoinvointi, ripuli
<i>Maksa ja sappi</i>	
Tuntematon	Maksaentsyymiarvojen suureneminen
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Melko harvinainen	Angioedeema
Tuntematon	Ihottuma, kutina, rakkulainen ihottuma
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Tuntematon	Lihaskipu
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	
Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta ja munuaistoiminnan häiriöt
Melko harvinainen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, seerumin kreatiniiniarvojen suureneminen
Tuntematon	Veren ureatyypiarvojen suureneminen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
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

Valsartaanin yliannostus voi aiheuttaa merkittävän hypotension, joka voi johtaa tajunnan tason heikkenemiseen, verenkiertokollapsiin ja/tai shokkiin.

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 bradykiniinin eivätkä substanssi P:n vaikutuksia, joten niiden käyttöön ei todennäköisesti liity yskää. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa valsartaania verrattiin ACE:n estäjään, kuivaa yskää esiintyi merkitsevästi vähemmän ($p < 0,05$) valsartaaniryhmässä kuin ACE:n estäjähoitoa saaneessa ryhmässä (2,6 % valsartaaniryhmässä ja 7,9 % ACE:n estäjäryhmässä). Eräaseen kliiniseen tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli ollut kuivaa yskää ACE:n estäjähoidon aikana. Tutkimuksessa esiintyi yskää 19,5 %:lla valsartaania ja 19,0 %:lla tiatsididiureetteja saaneista potilaista, kun taas ACE:n estäjähoitoa saaneilla luku oli 68,5 % ($p < 0,05$).

Hypertensio

Valsartaanin 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.

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

Valsartaanin on osoitettu vähentävän albumiinin erittymistä virtsaan hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla, joilla on mikroalbuminuriaa. MARVAL-tutkimuksessa (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) arvioitiin virtsaan erittyvän albumiinin määrän vähenemistä valsartaanihoidon 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 albumiinin määrä väheni ($p < 0,001$) valsartaaniryhmässä 42 % (-

24,2 mikrog/min, 95 % lv: -40,4, -19,1) ja noin 3 % amlodipiiniryhmässä (-1,7 mikrog/min, 95 % lv: -5,6, 14,9), vaikka verenpaineen aleneminen oli molemmissa ryhmissä samaa luokkaa. DROP-tutkimuksessa (Diovan Reduction of Proteinuria) tutkittiin tarkemmin valsartaanin virtsaan erittyvää albumiinimäärää 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 kreatiini 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 albumiinimäärää 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.

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 sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin 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 salpaajia 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.

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 virtsatesairaudet sekä ylipaino olivat näissä tutkimuksissa mukana olleiden lasten yleisimmät hypertensiolle altistavat kliiniset tekijät.

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 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 6–18-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 samansuuruista valsartaania (15 mmHg) ja enalapriilia (14 mmHg) saaneilla potilailla (yhdenvertaisuuden p-arvo $< 0,0001$). Tulokset olivat samansuuntaiset diastolisen verenpaineen osalta (9,1 mmHg valsartaanilla ja 8,5 mmHg enalapriililla).

Kolmannessa, avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 150 iältään 6–17-vuotiasta pediatria hypertensiopotilasta, soveltuvat potilaat (systolinen verenpaine ≥ 95 . iän, sukupuolen ja pituuden mukainen persentiili) saivat valsartaania 18 kuukauden ajan turvallisuuden ja siedettävyyden arvioimiseksi. Tähän tutkimukseen osallistuneista 150 potilaasta 41 sai samanaikaisesti myös muuta verenpainetta laskevaa lääkitystä. Potilaiden aloitus- ja ylläpitoannokset määritettiin heidän painoluokkiensa mukaan. Potilaat, joiden paino oli $> 18... < 35$ kg, $\geq 35... < 80$ kg ja $\geq 80... < 160$ kg, saivat 40 mg, 80 mg ja 160 mg annoksia, ja nämä annokset nostettiin 80 mg:aan, 160 mg:aan ja 320 mg:aan yhden viikon jälkeen. Puolella tutkimukseen mukaan otetuista potilaista (50,0 %, n = 75) oli krooninen munuaistauti, ja 29,3 %:lla (44:llä) potilaista oli vaiheen 2 (GFR 60–89 ml/min/1,73 m²) tai vaiheen 3 krooninen munuaistauti (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²). Systolinen verenpaine aleni keskimäärin 14,9 mmHg kaikilla potilailla (lähtöarvo 133,5 mmHg), 18,4 mmHg kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla (lähtöarvo 131,9 mmHg) ja 11,5 mmHg kroonista munuaistautia sairastamattomilla potilailla (lähtöarvo 135,1 mmHg). Potilaiden, joiden verenpaine saatiin yleisesti hallintaan (sekä systolinen että diastolinen verenpaine < 95 . persentiili), prosenttiosuus oli hieman suurempi kroonista munuaistautia sairastavien ryhmässä (79,5 %) verrattuna kroonista munuaistautia sairastamattomien 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 merkitsevää.

Valsartaania ei näiden ristiriitaisuuksien vuoksi suositella käytettäväksi tämän ikäryhmän hoitoon (ks. kohta 4.8).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset valsartaanin käytöstä kaikkien sydämen vajaatoimintaa ja äskettäisen sydäninfarktin seurauksena sydämen vajaatoimintaa sairastavien pediatristen potilasarlyhmien hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kun pelkkää valsartaania otetaan suun kautta, valsartaanin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2–4 tunnissa tableteilla ja 1–2 tunnissa oraaliuoksella. Tablettien absoluuttinen biologinen hyötöosuus on keskimäärin 23 % ja oraaliuoksen 39 %. 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 tyhjiin mahaan. AUC-arvon aleneminen ei kuitenkaan johda hoitovaikutuksen kliinisesti merkitsevään heikkenemiseen, joten valsartaani voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Systeemisen 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

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. Valsartaania 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 suuruuksia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Ei-kliinissä 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 suuruuksia (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 terapeuttisia 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 % pediatrialle potilaille suositellusta enimmäisannoksesta 4 mg/kg/vrk) aiheuttivat pysyvän, korjaantumattoman munuaisvaurion. Edellä mainitut vaikutukset edustavat angiotensiinikonvertaasin estäjien ja angiotensiini II tyypin I reseptorin salpaajien odotettavissa olevia liioiteltuja farmakologisia vaikutuksia. Tällaisia vaikutuksia havaitaan, jos rotat saavat hoitoa 13 ensimmäisen 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

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Kroskarmelloosinatrium
Povidoni K29-K32
Talkki
Magnesiumstearaatti
Kolloidinen vedetön piidioksidi

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi
Makrogoli 3350
Talkki
Lesitiini (sisältää soijaöljyä) (E322)
Titaanidioksidi (E 171)
Paraoranssi (E110)
Musta rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta pakattuna läpipainopakkaukseen (PVC/PE/PVDC-Al).
5 vuotta pakattuna polyeteenimuoviseen lääkepurkkiin.

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaukset (PVC/PE/PVDC-Al): Säilytä alle 30 °C.
Polyeteenimuoviset tablettipurkit: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (PVC/PE/PVDC-Al).

Pakkauskoot: 7, 14, 28, 30, 56 ja 98 kalvopäällysteistä tablettia

Polyeteenimuovinen tablettipurkki (PE), jossa on lukkiutuva PE-korkki.

Pakkauskoot: 100 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

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76–78

220 Hafnarfjörður

Ísland

8. MYYNTILUVAN NUMERO

30151

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.6.2012

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.2.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.3.2018