

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diovan 40 mg filmdrasjerte tabletter
Diovan 80 mg filmdrasjerte tabletter
Diovan 160 mg filmdrasjerte tabletter
Diovan 320 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 40 mg valsartan.
Hver filmdrasjert tablett inneholder 80 mg valsartan.
Hver filmdrasjert tablett inneholder 160 mg valsartan.
Hver filmdrasjert tablett inneholder 320 mg valsartan.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjerte tabletter.

40 mg: Gul, oval filmdrasjert tablett med skåret kant, svakt buet, delestrek på den ene siden og merket "D" på den ene siden av delestreken og "O" på den andre siden av delestreken. Den andre siden av tablett er merket "NVR". Tablett kan deles i like doser.

80 mg: Lys rød, rund filmdrasjert tablett med skåret kant, delestrek på den ene siden og merket "D" på den ene siden av delestreken og "V" på den andre siden av delestreken. Den andre siden av tablett er merket "NVR". Delestreken er kun for å lette delingen, som gjør det enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

160 mg: Grå-oransje, oval filmdrasjert tablett, svakt buet, delestrek på den ene siden og merket "DX" på den ene siden av delestreken og "DX" på den andre siden av delestreken. Den andre siden av tablett er merket "NVR". Delestreken er kun for å lette delingen, som gjør det enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

320 mg: Mørk grå-lilla, oval filmdrasjert tablett med skåret kant, svakt buet, delestrek på den ene siden og merket "DC" på den ene siden av delestreken og "DC" på den andre siden av delestreken. Den andre siden av tablett er merket "NVR". Delestreken er kun for å lette delingen, som gjør det enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hypertensjon (kun 40 mg)

Behandling av hypertensjon hos barn og ungdom i alderen 6 til under 18 år.

Hypertensjon (kun 80 mg, 160 mg og 320 mg)

Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne, og hypertensjon hos barn og ungdom i alderen 6 til under 18 år.

Nylig hjerteinfarkt (kun 40 mg, 80 mg og 160 mg)

Behandling av klinisk stabile voksne pasienter med symptomatisk hjertesvikt eller asymptomatisk venstre ventrikel systolisk dysfunksjon etter et nylig (12 timer – 10 dager) hjerteinfarkt (se pkt. 4.4 og 5.1).

Hjertesvikt (kun 40 mg, 80 mg og 160 mg)

Behandling av symptomatisk hjertesvikt hos voksne når ACE-hemmere ikke tolereres, eller som tilleggshandling til ACE-hemmere når betablokkere ikke tolereres og mineralokortikoidreseptorantagonister ikke kan brukes (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Hypertensjon (kun 80 mg, 160 mg og 320 mg)

Anbefalt startdose med Diovan er 80 mg én gang daglig. Den antihypertensive effekten er betydelig innen 2 uker, og maksimale effekter oppnås innen 4 uker. Hos noen pasienter der blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert, kan dosen økes til 160 mg og til maksimalt 320 mg.

Diovan kan også administreres sammen med andre antihypertensiva (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Tilskudd av et diuretikum, som hydroklortiazid, vil redusere blodtrykket ytterligere hos disse pasientene.

Nylig hjerteinfarkt (kun 40 mg, 80 mg og 160 mg)

Hos klinisk stabile pasienter kan behandling initieres så tidlig som 12 timer etter et hjerteinfarkt. Etter en startdose på 20 mg to ganger daglig, bør valsartan titreres til 40 mg, 80 mg og 160 mg to ganger daglig i løpet av de neste ukene. Til startdosen brukes den delelige tablett på 40 mg.

Maksimal måldose er 160 mg to ganger daglig. Generelt sett anbefales det at pasientene kommer opp i en dose på 80 mg to ganger daglig innen to uker etter behandlingsstart, og at maksimal måldose, 160 mg to ganger daglig, oppnås innen tre måneder, basert på pasientens toleranse. Dersom symptomatisk hypotensjon eller nedsatt nyrefunksjon oppstår, bør dosereduksjon vurderes.

Valsartan kan brukes hos pasienter som behandles med andre legemidler etter et hjerteinfarkt, f.eks. antitrombotiske midler, acetylsalisylsyre, betablokkere, statiner og diuretika. Kombinasjon med ACE-hemmere anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.1).

Utredningen av pasienter etter et hjerteinfarkt bør alltid inkludere kontroll av nyrefunksjonen.

Hjertesvikt (kun 40 mg, 80 mg og 160 mg)

Anbefalt startdose med Diovan er 40 mg to ganger daglig. Dosen titreres deretter opp til 80 mg og videre til 160 mg to ganger daglig til den høyeste dosen som tolereres av pasienten. Det bør vurderes om dosen av samtidig administrert diuretika skal reduseres. Maksimal daglig dose administrert i kliniske studier er 320 mg fordelt på flere doser.

Valsartan kan administreres sammen med annen hjertesviktbehandling. Trippelkombinasjon av en ACE-hemmer, valsartan og en betablokker eller et kaliumsparende diuretikum anbefales imidlertid ikke (se pkt. 4.4 og 5.1).

Utredning av pasienter med hjertesvikt bør alltid inkludere kontroll av nyrefunksjon.

Ytterligere informasjon om spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos voksne pasienter med kreatininclearance > 10 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Diovan er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og hos pasienter med kolestase (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase bør valsartandosen ikke overskride 80 mg.

Pediatrisk populasjon

Pediatrisk hypertensjon

For barn og ungdom som ikke er i stand til å svelge tabletter, anbefales bruk av Diovan mikstur, oppløsning. Den systemiske eksponeringen og maksimal plasmakonsentrasjon av valsartan er ca. 1,7 og 2,2 ganger høyere med miksturen sammenlignet med tablettene.

Barn og ungdom i alderen 6 til under 18 år

Startdosen for Diovan tabletter er 40 mg én gang daglig for barn som veier under 35 kg, og 80 mg én gang daglig for de som veier 35 kg eller mer. Dosen bør justeres basert på blodtryksrespons og toleranse. For maksimale doser undersøkt i kliniske studier henvises det til tabellen under.

Doser som er høyere enn de som er oppført har ikke blitt undersøkt og anbefales derfor ikke.

Vekt	Maksimal tablett dose undersøkt i kliniske studier
≥ 18 kg til < 35 kg	80 mg
≥ 35 kg til < 80 kg	160 mg
≥ 80 kg til ≤ 160 kg	320 mg

For barn hvor behandling med valsartan ble initiert før 6-årsalderen, skal dosering for Diovan mikstur følges (Barn i alderen 1 til under 6 år).

Barn under 6 år

For barn i alderen 1 til 5 år og for de som ikke er i stand til å svelge tabletter, anbefales det å bruke Diovan mikstur, oppløsning. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2. Sikkerhet og effekt av Diovan hos barn under 1 år er ikke blitt fastslått.

Bytte fra Diovan mikstur, oppløsning til Diovan tabletter

Dersom bytte fra Diovan mikstur, oppløsning til Diovan tabletter vurderes som klinisk nødvendig, skal den samme dosen i milligram gis initialt. Deretter skal blodtrykket monitoreres regelmessig med tanke på muligheten for underdosering og dosen bør titreres videre basert på blodtryksrespons og toleranse.

Bruk hos pediatriske pasienter i alderen 6 til under 18 år med nedsatt nyrefunksjon

Bruk hos pediatriske pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min og pediatriske pasienter som gjennomgår dialyse har ikke blitt undersøkt og valsartan er derfor ikke anbefalt hos disse pasientene. Ingen dosejustering for pediatriske pasienter med kreatininclearance > 30 ml/min er nødvendig. Nyrefunksjon og serumkalium bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4 og 5.2).

Bruk hos pediatriske pasienter i alderen 6 til under 18 år med nedsatt leverfunksjon

Som hos voksne er Diovan kontraindisert hos pediatriske pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og hos pasienter med kolestase (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Klinisk erfaring med Diovan

hos pediatriske pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon er begrenset. Valsartandosen bør ikke overskride 80 mg hos disse pasientene.

Pediatrisk hjertesvikt og nylig hjerteinfarkt

Diovan er ikke anbefalt for behandling av hjertesvikt eller nylig hjerteinfarkt hos barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Administrasjonsmåte

Diovan kan tas uavhengig av måltid men bør tas sammen med vann.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og kolestase.
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Samtidig bruk av Diovan og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hyperkalemi

Samtidig bruk av kaliumtilskudd, kaliumsparende diuretika, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler som øker kaliumnivået (f.eks. heparin) anbefales ikke. Regelmessig kontroll av kaliumnivået anbefales.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er foreløpig ingen erfaring vedrørende sikker bruk hos pasienter med kreatininclearance $< 10 \text{ ml/min}$ og pasienter som gjennomgår dialyse. Valsartan bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Ingen dosejustering er nødvendig hos voksne pasienter med kreatininclearance $> 10 \text{ ml/min}$ (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Diovan bør brukes med forsiktighet hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter med natrium- og/eller væskemangel

Ved alvorlig hyponatremi og/eller væskemangel, f.eks. hos pasienter som behandles med høye doser diuretika, kan symptomatisk hypotensjon forekomme i sjeldne tilfeller etter behandlingsstart med Diovan. Natrium- og/eller væskemangel bør korrigeres før behandlingsstart, f.eks. ved å redusere diuretikadosen.

Nyrearteriestenose

Sikkerhet ved bruk av Diovan hos pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose i én gjenværende nyre er ikke undersøkt.

Kortvarig behandling med Diovan hos 12 pasienter med renovaskulær hypertensjon sekundært til unilateral nyrearteriestenose medførte ingen signifikante forandringer i renal hemodynamikk, serumkreatinin eller blodureanitrogen (BUN). Siden andre legemidler med effekt på renin-angiotensin-systemet kan øke blodurea og serumkreatinin hos pasienter med unilateral nyrearteriestenose, anbefales overvåking av nyrefunksjonen når pasienter behandles med valsartan.

Nyretransplantasjon

Det foreligger per i dag ingen erfaring fra sikker bruk av Diovan hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med Diovan, da renin-angiotensinsystemet deres ikke er aktivert.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati:

Som ved bruk av alle andre vasodilatorer, må en utvise spesiell forsiktighet hos pasienter som lider av aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (HOCM).

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister (AIIRA) bør ikke startes under graviditet. Med mindre fortsatt AIIRA-terapi anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide, bytte til alternativ antihypertensjonsbehandling med etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AIIRA stanses umiddelbart og, hvis hensiktsmessig, alternativ terapi igangsettes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nylig hjerteinfarkt (kun 40 mg, 80 mg og 160 mg)

Kombinasjonen av kaptopril og valsartan har ikke vist å gi klinisk tilleggseffekt, derimot økte risikoen for bivirkninger sammenlignet med behandling med respektive legemidler alene (se pkt. 4.2 og 5.1). Kombinasjonen av valsartan og en ACE-hemmer anbefales derfor ikke.

Forsiktighet bør utvises ved oppstart av behandlingen hos pasienter etter et hjerteinfarkt. Utredningen av pasienter etter et hjerteinfarkt bør alltid inkludere kontroll av nyrefunksjonen (se pkt. 4.2).

Bruk av Diovan hos pasienter som har gjennomgått hjerteinfarkt, fører ofte til en viss reduksjon av blodtrykk, men seponering av behandlingen som følge av en vedvarende symptomatisk hypotensjon er vanligvis ikke nødvendig dersom angitte doseringsanbefalinger følges (se pkt. 4.2).

Hjertesvikt (kun 40 mg, 80 mg og 160 mg)

Risikoen for bivirkninger, spesielt hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), kan øke når Diovan brukes samtidig med en ACE-hemmer. Trippel-kombinasjon av en ACE-hemmer, en betablokker og Diovan har ikke vist seg å gi noen klinisk fordel hos pasienter med hjertesvikt (se pkt. 5.1). Denne kombinasjonen gir tilsynelatende økt risiko for bivirkninger og anbefales derfor ikke. Trippelbehandling med en ACE-hemmer, en mineralkortikoidreseptorantagonist og valsartan er heller ikke anbefalt. Bruk av disse kombinasjonene må kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk.

Forsiktighet bør utvises ved start av behandling hos pasienter med hjertesvikt. Utredning av pasienter med hjertesvikt bør alltid inkludere kontroll av nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Bruk av Diovan hos pasienter med hjertesvikt fører ofte til en viss reduksjon av blodtrykket, men seponering av behandlingen som følge av en vedvarende symptomatisk hypotensjon er vanligvis ikke nødvendig dersom angitte doseringsanbefalinger følges (se pkt. 4.2).

Hos pasienter der nyrefunksjonen er avhengig av aktiviteten til renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. hos pasienter med alvorlig hjertesvikt med stuvning), har behandling med ACE-hemmere vært forbundet med oliguri og/eller progressiv azotemi og, i sjeldne tilfeller, akutt nyresvikt og/eller dødsfall. Da valsartan er en angiotensin II-antagonist, kan det ikke utelukkes at bruk av Diovan kan være forbundet med nedsatt nyrefunksjon.

ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Angioødem i anamnesen

Angioødem, inkludert hevelse av strupehodet og glottis, som fører til blokkering av luftveier og/eller hevelse i ansikt, lepper, svelg og/eller tunge er rapportert hos pasienter som behandles med valsartan. Noen av disse pasientene har tidligere opplevd angioødem ved bruk av andre legemidler, inkludert ACE-hemmere. Diovan skal seponeres med en gang hos pasienter som utvikler angioødem og behandling med Diovan skal ikke gjenopptas (se pkt. 4.8).

Intestinalt angioødem

Intestinalt angioødem er rapportert hos pasienter behandlet med angiotensin II-reseptorantagonister, inkludert valsartan (se pkt. 4.8). Disse pasientene hadde magesmerter, kvalme, oppkast og diaré. Symptomene forsvant etter seponering av angiotensin II-reseptorantagonister. Dersom intestinalt angioødem blir diagnostisert, bør valsartan avsluttes og adekvat overvåkning initieres inntil symptomene er helt borte.

Andre tilstander med stimulering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (kun 320 mg)

Hos pasienter hvor nyrefunksjonen er avhengig av aktiviteten av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. hos pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt), har behandling med ACE-hemmere vært assosiert med oliguri og/eller progressiv azotemi og, i sjeldne tilfeller, akutt nyresvikt og/eller dødsfall. Da valsartan er en angiotensin II-antagonist, kan det ikke utelukkes at bruk av Diovan kan være assosiert med svekket nyrefunksjon.

Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokkade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1). Dersom dobbel blokkade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Pediatrik populasjon

Nedsatt nyrefunksjon

Bruk hos pediatriske pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min og pediatriske pasienter som gjennomgår dialyse har ikke blitt undersøkt og valsartan er derfor ikke anbefalt hos disse pasientene. Ingen dosejustering for pediatriske pasienter med kreatininclearance > 30 ml/min er nødvendig (se pkt. 4.2 og 5.2). Nyrefunksjon og serumkalium bør overvåkes nøye under behandling med valsartan. Dette gjelder spesielt når valsartan gis ved tilstedeværelse av andre tilstander (feber, dehydrering) som kan svekke nyrefunksjonen.

Nedsatt leverfunksjon

Som hos voksne er Diovan kontraindisert hos pediatriske pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og hos pasienter med kolestase (se pkt. 4.3 og 5.2). Klinisk erfaring med Diovan hos pediatriske pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon er begrenset. Valsartandosen bør ikke overskride 80 mg hos disse pasientene.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) med AII-reseptorantagonister, ACE-hemmere eller aliskiren

Data fra kliniske studier viser at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Samtidig bruk anbefales ikke

Litium

Reversible økninger i serumkonsentrasjonene av litium og toksisitet har vært rapportert ved samtidig administrering av litium med hemmere av angiotensinkonverterende enzym eller angiotensin II-reseptorantagonister, inkludert Diovan. Hvis kombinasjonen er nødvendig, anbefales en nøye kontroll av serumnivåene av litium. Hvis det i tillegg benyttes et diuretika, øker antagelig risikoen for litiumtoksisitet ytterligere.

Kaliumsparende diuretika, kaliumtillegg, salterstatninger som inneholder kalium og andre stoffer som kan øke kaliumnivået

Hvis et legemiddel som påvirker kaliumnivået anses nødvendig i kombinasjon med valsartan, anbefales kontroll av kaliumnivået i plasma.

Forsiktighet utvises ved samtidig bruk

Ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive COX-2-hemmere, acetylsalisylsyre > 3 g/dag) og ikke-selektive NSAIDs

Når angiotensin II-antagonister administreres samtidig med NSAIDs, kan den antihypertensive effekten svekkes. Videre kan samtidig bruk av angiotensin II-antagonister og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen og økning i serumkalium. Det anbefales derfor å monitorere nyrefunksjonen i begynnelsen av behandlingen samt å sørge for at pasienten er tilstrekkelig hydrert.

Transportører

In vitro data tyder på at valsartan er et substrat for den hepatiske opptakstransportøren OATP1B1/OATP1B3 og den hepatiske efflukstransportøren MRP2. Klinisk relevans av dette funnet er ikke kjent. Samtidig bruk av hemmere av opptakstransportører (f.eks. rifampicin, ciklosporin) eller efflukstransportører (f.eks. ritonavir) kan øke systemisk eksponering av valsartan. Forsiktighet bør utvises ved oppstart eller seponering av samtidig behandling med slike legemidler.

Andre

Det ble ikke funnet klinisk signifikante interaksjoner i legemiddelinteraksjonsstudier ved samtidig bruk av valsartan og følgende stoffer: cimetidin, warfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hydroklorotiazid, amlodipin, glibenklamid.

Pediatrisk populasjon

Ved hypertensjon hos barn og ungdom, hvor underliggende nyreabnormaliteter er vanlige, anbefales det forsiktighet ved samtidig bruk av valsartan og andre substanser som hemmer renin-angiotensin-aldosteronsystemet som kan øke serumkalium. Nyrefunksjon og serumkalium bør overvåkes nøye.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bruk av angiotensin II-reseptorantagonister (AIIRA) er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AIIRA kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere under første trimester av svangerskapet fører til økt risiko for teratogenese, men en liten økning i risikoen kan ikke utelukkes. Det finnes ingen kontrollerte epidemiologiske data for risikoen med AIIRA, men lignende risiko kan foreligge for denne legemiddelklassen. Med mindre fortsatt behandling med AIIRA anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide, bytte til alternativ antihypertensjonsbehandling med etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet er påvist, bør behandlingen med AIIRA stanses umiddelbart og, hvis hensiktsmessig, alternativ behandling igangsettes.

Det er kjent at eksponering for AIIRA i andre og tredje trimester kan gi føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion, forsinket forbenning av skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) hos mennesker. Se også pkt. 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata. Ultralydundersøkelse av nyrefunksjonen og kraniet anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AIIRA fra andre trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør overvåkes nøye for hypotensjon dersom moren har brukt AIIRA (se også pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

Ettersom det ikke foreligger informasjon om bruk av valsartan under amming, anbefales ikke Diovan. Alternative behandlinger med bedre etablerte sikkerhetsprofiler under amming er å foretrekke, særlig ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Fertilitet

Valsartan hadde ingen uønskede effekter på reproduksjonen hos hann- og hunnrotter ved orale doser opptil 200 mg/kg/dag. Denne dosen er 6 ganger den maksimalt anbefalte dosen hos mennesker basert på mg/m² (beregninger forutsetter en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil. Ved kjøring av bil eller bruk av maskiner bør en ta hensyn til at det kan forekomme svimmelhet eller tretthet.

4.8 Bivirkninger

I kontrollerte kliniske studier hos voksne pasienter med hypertensjon var den totale bivirkningsfrekvensen sammenlignbar med placebogruppens og konsistent med valsartans farmakologi. Bivirkningsinsidensen kunne ikke relateres til dose eller behandlingsvarighet, og hadde heller ingen sammenheng med kjønn, alder eller etnisk tilhørighet.

Bivirkningene som er rapportert fra kliniske studier, etter markedsføring og ved laboratoriefunn er oppført i henhold til organklassesytem.

Bivirkninger

Bivirkningene er oppført etter frekvens, de hyppigste først, ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

For rapporterte bivirkninger etter markedsføring og ved laboratoriefunn er det ikke mulig å vurdere bivirkningsfrekvens. De er derfor oppført med frekvensen ”Ikke kjent”.

- Hypertensjon

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Ikke kjent	Redusert hemoglobin, redusert hematokrit, nøytropeni, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent	Overfølsomhet, inkludert serumsykdom
Stoffskifte - og ernæringsbetingede sykdommer	
Ikke kjent	Økt serumkalium, hyponatremi
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige	Vertigo
Karsykdommer	
Ikke kjent	Vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige	Hoste
Gastrointestinale sykdommer	
Mindre vanlige	Magesmerter
Svært sjeldne	Intestinalt angioødem
Sykdommer i lever og galleveier	
Ikke kjent	Forhøyede leverfunksjonsverdier, inkludert økt serumbilirubin
Hud- og underhudssykdommer	
Ikke kjent	Angioødem, bulløs dermatitt, utslett, pruritus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Ikke kjent	Myalgi
Sykdommer i nyre- og urinveier	
Ikke kjent	Nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon, forhøyet serumkreatinin
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige	Tretthet (fatigue)

Pediatrisk populasjon

Hypertensjon

Den antihypertensive effekten av valsartan har blitt evaluert i to randomiserte, dobbeltblindede kliniske studier (hver etterfulgt av en forlengelsesperiode eller studie) og en åpen studie. Disse studiene hadde 711 pediatriske pasienter fra 6 til yngre enn 18 år med og uten kronisk nyresykdom (KNS), der 560 pasienter fikk valsartan. Med unntak av isolerte gastrointestinale sykdommer (som abdominal smerte, kvalme, oppkast) og svimmelhet, ble ingen relevante forskjeller i type, frekvens og alvorlighet av bivirkninger identifisert mellom sikkerhetsprofilen for pediatriske pasienter i alderen 6 til yngre enn 18 år og de som tidligere er rapportert for voksne pasienter.

Nevrokognitiv og utviklingsmessig vurdering av pediatriske pasienter i alderen 6 til 16 år indikerte ingen generell klinisk relevant ugunstig påvirkning etter behandling med Diovan på opptil ett år.

En samlet analyse av 560 pediatriske hypertensive pasienter (i alderen 6-17 år) som enten fikk valsartan monoterapi [n = 483] eller kombinasjonsantihypertensiv behandling inkludert valsartan [n=77] ble utført. Av de 560 pasientene hadde 85 (15,2 %) KNS (baseline GFR <90 ml/min/1,73 m²).

Samlet sett avsluttet 45 (8,0 %) pasienter en studie på grunn av bivirkninger. Samlet sett opplevde 111 (19,8 %) pasienter en bivirkning, hvorav hodepine (5,4 %), svimmelhet (2,3 %) og hyperkalemi (2,3 %) var de hyppigst forekommende. Hos pasienter med KNS var de hyppigste bivirkningene hyperkalemi (12,9 %), hodepine (7,1 %), økt blodkreatinin (5,9 %) og hypotensjon (4,7%). Hos pasienter uten KNS var de hyppigste bivirkningene hodepine (5,1 %) og svimmelhet (2,7 %). Bivirkninger ble observert oftere hos pasienter som fikk valsartan i kombinasjon med andre antihypertensive legemidler, enn valsartan alene.

Den antihypertensive effekten av valsartan hos barn i alderen 1 til under 6 år har blitt evaluert i tre randomiserte, dobbeltblinde, kliniske studier (hver etterfulgt av en forlengelsesperiode). I den første studien med 90 barn i alderen 1 til under 6 år, ble det observert to dødsfall og isolerte tilfeller av tydelige økninger i levertransaminaser. Disse tilfellene oppstod i en populasjon som hadde signifikante komorbiditeter. En årsakssammenheng med Diovan har ikke blitt etablert. I de to påfølgende studiene hvor 202 barn i alderen 1 til under 6 år ble randomisert, forekom det ingen signifikante økninger i levertransaminaser eller død med valsartan-behandling.

I en samlet analyse av de to påfølgende studiene hos 202 hypertensive barn (i alderen 1 til under 6 år), fikk alle pasienter valsartan som monoterapi i de dobbeltblindede periodene (utenom i placeboperioden). Av disse fortsatte 186 pasienter enten i forlengelsesstudie eller åpen periode. Av de 202 pasientene hadde 33 (16,3 %) KNS (baseline eGFR < 90 ml/min). To pasienter (1 %) avsluttet behandlingen på grunn av en bivirkning i den dobbeltblinde perioden, og fire pasienter (2,1 %) avsluttet behandlingen på grunn av en bivirkning i den åpne perioden eller i forlengelsesstudien. I den dobbeltblinde perioden opplevde 13 (7,0 %) pasienter minst én bivirkning. De hyppigst forekommende bivirkningene var oppkast n = 3 (1,6 %) og diaré n = 2 (1,1 %). I KNS-gruppen var det én bivirkning (diaré). I den åpne perioden opplevde 5,4 % (10/186) pasienter minst én bivirkning. Den hyppigst forekommende bivirkningen var redusert appetitt, som ble rapportert hos to pasienter (1,1 %). I både den dobbeltblinde og åpne perioden ble hyperkalemi rapportert hos én pasient i hver periode. Det var ingen tilfeller av hypotensjon eller svimmelhet i hverken den dobbeltblinde eller åpne perioden.

Hyperkalemi ble observert hyppigere hos barn og ungdom i alderen 1 til under 18 år med underliggende kronisk nyresykdom (KNS). Risikoen for hyperkalemi kan være høyere hos barn i alderen 1 til 5 år sammenlignet med barn i alderen 6 til under 18 år.

Sikkerhetsprofilen som ses ved kontrollerte kliniske studier hos voksne pasienter etter hjerteinfarkt og/eller etter hjertesvikt varierer fra den generelle sikkerhetsprofilen som ses hos hypertensive pasienter. Dette kan skyldes pasientenes underliggende sykdom. Bivirkningene som oppsto hos voksne pasienter etter hjerteinfarkt og/eller hjertesvikt er oppført nedenfor.

- Etter hjerteinfarkt og/eller hjertesvikt (kun undersøkt hos voksne pasienter)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Ikke kjent	Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent	Overfølsomhet, inkludert serumsykdom
Stoffskifte - og ernæringsbetingede sykdommer	
Mindre vanlige	Hyperkalemi
Ikke kjent	Økt serumkalium, hyponatremi
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Svimmelhet, postural svimmelhet
Mindre vanlige	Synkope, hodepine
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige	Vertigo

Hjertesykdommer	
Mindre vanlige	Hjertesvikt
Karsykdommer	
Vanlige	Hypotensjon, ortostatisk hypotensjon
Ikke kjent	Vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige	Hoste
Gastrointestinale sykdommer	
Mindre vanlige	Kvalme, diaré
Sykdommer i lever og galleveier	
Ikke kjent	Forhøyede leverfunksjonsverdier
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige	Angioødem
Ikke kjent	Bulløs dermatitt, utslett, pruritus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Ikke kjent	Myalgi
Sykdommer i nyre- og urinveier	
Vanlige	Nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon
Mindre vanlige	Akutt nyresvikt, forhøyet serumkreatinin
Ikke kjent	Økt blodureanitrogen
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige	Asteni, tretthet (fatigue)

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering med Diovan kan føre til uttalt hypotensjon, som kan føre til nedsatt bevissthetsnivå, sirkulatorisk kollaps og/eller sjokk.

Behandling

De terapeutiske tiltakene er avhengig av tidspunkt for inntaket samt typen og alvorlighetsgraden av symptomene. Det er viktig å få stabilisert den sirkulatoriske tilstanden.

Hvis hypotensjon inntreffer, bør pasienten legges i horisontal stilling og blodvolumet korrigeres.

Det er usannsynlig at valsartan vil fjernes ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin II-antagonister, usammensatte, ATC-kode: C09CA03

Valsartan er en oralt aktiv, potent og spesifikk angiotensin II (Ang II)-reseptorantagonist. Den virker selektivt på AT₁-reseptor subtypen, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Det økte plasmanivået av Ang II som følger etter en AT₁-reseptorblokkade med valsartan, kan stimulere ublokkerte AT₂-reseptorer, noe som synes å motvirke effekten av AT₁-reseptoren. Valsartan har ingen partiell agonistaktivitet på AT₁-reseptoren og har mye større (cirka 20 000 ganger) affinitet for

AT₁-reseptoren enn for AT₂-reseptoren. Valsartan er ikke kjent for å bindes til eller blokkere andre hormonreseptorer eller ione kanaler som er kjent som viktige for den kardiovaskulære reguleringen.

Valsartan hemmer ikke ACE (også kjent som kininase II), som omdanner Ang I til Ang II og degraderer bradykinin. Siden det ikke er noen effekt på ACE og ingen potensering av bradykinin eller substans P, er det lite trolig at angiotensin II-antagonister vil bli assosiert med hoste. I kliniske studier der valsartan ble sammenlignet med ACE-hemmere, var insidensen av tørrhoste signifikant ($P < 0,05$) mindre hos pasienter som ble behandlet med valsartan enn hos pasienter behandlet med en ACE-hemmer (henholdsvis 2,6 % vs. 7,9 %). I en klinisk studie med pasienter som tidligere hadde fått tørrhoste under behandling med ACE-hemmere, utviklet 19,5 % av forsøkspersonene som fikk valsartan og 19,0 % av forsøkspersonene som fikk et tiaziddiuretikum, hoste, sammenlignet med 68,5 % av forsøkspersonene som ble behandlet med en ACE-hemmer ($P < 0,05$).

Hypertensjon (kun 80 mg, 160 mg og 320 mg)

Administrasjon av Diovan til pasienter med hypertensjon resulterer i en reduksjon av blodtrykk uten å påvirke hjerterefrekvensen.

Hos de fleste pasienter oppnås antihypertensiv effekt innen 2 timer, og maksimal blodtrykksreduksjon oppnås innen 4–6 timer etter inntak av én enkelt oral dose. Antihypertensiv effekt varer mer enn 24 timer etter inntak. Ved gjentatt dosering vil antihypertensiv effekt vanligvis foreligge innen 2 uker, og maksimal effekt oppnås vanligvis innen 4 uker. Denne effekten opprettholdes ved langtidsbehandling. Ved kombinasjon med hydroklortiazid oppnås en signifikant tilleggsreduksjon av blodtrykket.

Brå seponering av Diovan har ikke vært assosiert med tilbakefall av hypertensjon eller andre bivirkninger.

Hos hypertensive pasienter med diabetes type 2 og mikroalbuminuri, har valsartan vist seg å redusere utskillelsen av albumin i urinen. MARVAL-studien (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) undersøkte reduksjonen i utskillelse av albumin i urinen (UAE) ved bruk av valsartan (80-160 mg/dag) kontra amlodipin (5-10 mg/dag) hos 332 pasienter med type 2-diabetes (gjennomsnittsalder: 58 år, 265 menn) og mikroalbuminuri (valsartan: 58 mikrog/min; amlodipin: 55,4 mikrog/min), normalt eller høyt blodtrykk og med opprettholdt nyrefunksjon (blodkreatinin < 120 mikromol/l). Ved 24 uker ble UAE redusert ($p < 0,001$) med 42 % ($-24,2$ mikrog/min; 95 % KI: $-40,4$ til $-19,1$) med valsartan og omtrent 3 % ($-1,7$ mikrog/min; 95 % KI: $-5,6$ til $14,9$) med amlodipin på tross av like stor blodtrykksreduksjon i begge gruppene.

Studien Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) undersøkte nærmere valsartans effekt på reduksjon av UAE hos 391 hypertensive pasienter (BP=150/88 mmHg) med type 2-diabetes, albuminuri (gjennomsnitt=102 mikrog/min; 20–700 mikrog/min) og opprettholdt nyrefunksjon (gjennomsnittlig serumkreatinin = 80 mikromol/l). Pasientene ble randomisert til én av tre doser valsartan (160, 320 og 640 mg/od) og behandlet i 30 uker. Formålet med studien var å bestemme optimal valsartandose for reduksjon av UAE hos hypertensive pasienter med diabetes type 2. Ved 30 uker var den prosentvise endringen i UAE signifikant redusert med 36 % fra baseline med valsartan 160 mg (95 % KI: 22 til 47 %) og med 44 % med valsartan 320 mg (95 % KI: 31 til 54 %). Det ble konkludert med at 160-320 mg valsartan ga klinisk relevante reduksjoner i UAE hos hypertensive pasienter med type 2-diabetes.

Nylig hjerteinfarkt (kun 40 mg, 80 mg og 160 mg)

VALsartan In Acute myocardial INfarcTion trial (VALIANT) var en randomisert, kontrollert, multinasjonal, dobbeltblindet studie med 14 703 pasienter med akutt hjerteinfarkt og tegn, symptomer eller radiologisk evidens på kongestiv hertesvikt og/eller på venstre ventrikel systolisk dysfunksjon (manifestert som en ejeksjonsfraksjon ≤ 40 % ved radionuklid ventrikulografi eller ≤ 35 % ved ekkokardiografi eller ventrikelkontrastangiografi). Fra mellom 12 timer til 10 dager etter begynnende

symptomer på hjerteinfarkt, ble pasientene randomisert til valsartan, kaptopril eller kombinasjonen av disse to. Gjennomsnittlig behandlingstid var to år. Det primære endepunktet var tid før total mortalitet.

Valsartan var like effektiv som kaptopril i reduksjon av total mortalitet etter hjerteinfarkt. Total mortalitet var tilsvarende i gruppene som fikk valsartan (19,9 %), kaptopril (19,5 %) og valsartan + kaptopril (19,3 %). Kombinasjonen valsartan og kaptopril ga ingen ytterligere gevinst sammenlignet med kaptopril alene. Det var ingen forskjell mellom valsartan og kaptopril i total mortalitet basert på alder, kjønn, etnisk tilhørighet, medisinsk behandling ved inklusjon eller underliggende sykdom. Valsartan reduserte i tillegg effektivt både tiden til og grad av kardiovaskulær mortalitet, hospitalisering pga. hjertesvikt, nytt hjerteinfarkt, gjenopplivning etter hjertestans og ikke-fatalt slag (sekundært sammensatt endepunkt).

Sikkerhetsprofilen til valsartan var konsistent med det kliniske forløpet for pasienter som ble behandlet etter hjerteinfarkt. Når det gjelder nyrefunksjon, ble det sett en dobling i serumkreatininnivået hos 4,2 % av de valsartan-behandlede pasientene, 4,8 % av pasientene behandlet med valsartan + kaptopril og 3,4 % hos pasientene som ble behandlet med kaptopril. Seponering pga. forskjellige typer nedsatt nyrefunksjon oppsto hos 1,1 % av pasientene behandlet med valsartan, 1,3 % av valsartan + kaptopril-pasientene og 0,8 % av pasientene behandlet med kaptopril. En evaluering av pasienter etter hjerteinfarkt bør omfatte en vurdering av nyrefunksjonen.

Det var ingen forskjell i total mortalitet, kardiovaskulær mortalitet/morbiditet når betablokkere ble gitt sammen med kombinasjonen valsartan + kaptopril, valsartan alene eller kaptopril alene. Mortaliteten var lavere i den gruppen pasienter som ble behandlet med en betablokker, uavhengig av studielegemiddel. Dette indikerer at den kjente gevinsten ved å behandle med betablokkere i denne pasientgruppen opprettholdes i denne studien.

Hjertesvikt (kun 40 mg, 80 mg og 160 mg)

Val-HeFT var en randomisert, kontrollert, multinasjonal klinisk studie der valsartan ble sammenlignet med placebo med henblikk på mortalitet hos 5 010 hjertesviktpasienter i NYHA-klasse II (62 %), III (36 %) og IV (2 %). Pasientene sto på standardbehandling og hadde ejeksjonsfraksjon for venstre ventrikkle (LVEF) < 40 % og indre diastolisk diameter for venstre ventrikkle (LVIDD) > 2,9 cm/m². Baselineterapien omfattet ACE-hemmere (93 %), diuretika (86 %), digoksin (67 %) og betablokkere (36 %). Gjennomsnittlig oppfølgingsperiode var nær 2 år. Gjennomsnittlig daglig dose Diovan i Val-HeFT-studien var 254 mg. Studien hadde to primære endepunkter: total mortalitet (tid før dødsfall) og sammensatt mortalitet og hjertesviktmorbiditet (tid før første morbide hendelse) definert som død, plutselig død med gjenopplivning, sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt eller administrering av intravenøse inotrope eller vasodilaterende midler i fire timer eller mer uten sykehusinnleggelse.

Total mortalitet var lik i (p=NS) valsartan- (19,7 %) og placebogruppen (19,4 %). Den største fordelene var en risikoreduksjon på 27,5 % (95 % KI: 17 til 37 %) i tiden det tar før første sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt (13,9 % vs. 18,5 %). Resultater til fordel for placebo (sammensatt mortalitet og morbiditet var 21,9 % i placebogruppen vs. 25,4 % i valsartangruppen) ble observert for pasientene som fikk trippelkombinasjonen av en ACE-hemmer, en betablokker og valsartan.

I en undergruppe med pasienter som ikke fikk en ACE-hemmer (n=366), var morbiditetsfordelene størst. I denne undergruppen ble total mortalitet signifikant redusert med valsartan sammenlignet med placebo, med 33 % (95 % KI: - 6 % til 58 %) (17,3 % valsartan vs. 27,1 % placebo) og den sammensatte mortalitets- og morbiditetsrisikoen ble signifikant redusert med 44 % (24,9 % valsartan vs. 42,5 % placebo).

Hos pasienter som fikk en ACE-hemmer uten en betablokker, var total mortalitet lik (p=NS) i valsartan (21,8 %) og placebogruppen (22,5 %). Sammensatt mortalitets- og morbiditetsrisiko ble signifikant redusert med 18,3 % (95 % KI: 8 % til 28 %) for valsartan sammenlignet med placebo (31,0 % vs. 36,3 %).

Totalt i Val-HeFT-populasjonen fikk pasienter behandlet med valsartan en signifikant forbedring av NYHA-klasse, samt av tegn og symptomer på hjertesvikt, inkludert dyspné, tretthet, ødem og stuvningslyder, sammenlignet med placebo. Pasienter som fikk valsartan, hadde en bedre livskvalitet sammenlignet med placebogruppen. Dette ble vist ved forandring i "Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life"-score ved studieslutt sammenlignet med studiestart. Ejeksjonsfraksjonen hos pasienter behandlet med valsartan økte signifikant, mens LVIDD ble signifikant redusert fra studiestart til studieslutt sammenlignet med placebo.

Annet: Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET ("ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial") og VA NEPHRON-D ("The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes")).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper.

ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien ("Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints") var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Pediatrisk populasjon

Hypertensjon

Den antihypertensive effekten av valsartan har blitt evaluert i fire randomiserte, dobbeltblinde kliniske studier på 561 pediatriske pasienter fra 6 til yngre enn 18 år og 165 pediatriske pasienter i alderen 1 til 6 år. Sykdommer i nyre og urinveier samt fedme var de vanligste underliggende medisinske lidelsene som potensielt bidro til hypertensjon hos barn som var med i disse studiene.

Klinisk erfaring hos barn i alderen 6 år eller mer

I en klinisk studie som involverte 261 hypertensive pediatriske pasienter i alderen 6 til 16 år, fikk pasienter som veide < 35 kg 10, 40 eller 80 mg valsartan-tabletter daglig (lav, medium og høy dose). Pasienter som veide ≥ 35 kg fikk 20, 80 eller 160 mg valsartan-tabletter daglig (lav, medium og høy dose). Etter 2 uker reduserte valsartan både systolisk og diastolisk blodtrykk avhengig av dose.

Generelt reduserte de tre dosenivåene av valsartan (lav, medium og høy) systolisk blodtrykk signifikant, med henholdsvis 8, 10, og 12 mmHg fra baseline. Pasienter ble re-randomisert til enten å fortsette og få samme dose av valsartan, eller de ble satt på placebo. Hos pasienter som fortsatte å få medium eller høye doser valsartan var systolisk blodtrykk ved trough -4 og -7 mmHg lavere enn hos pasienter som fikk placebobehandling. Hos pasienter som fikk den lave dosen valsartan var systolisk blodtrykk ved trough lik den som hos pasienter som fikk placebobehandling. Generelt var doseavhengig antihypertensiv effekt konsistent i alle de demografiske subgruppene.

I den andre kliniske studien med 300 hypertensive pediatrike pasienter i alderen 6 til yngre enn 18 år ble utvalgte pasienter randomisert til å få valsartan eller enalapril-tabletter i 12 uker. Barn som veide mellom ≥ 18 kg og < 35 kg fikk valsartan 80 mg eller enalapril 10 mg; de mellom ≥ 35 kg og < 80 kg fikk valsartan 160 mg eller enalapril 20 mg; de ≥ 80 kg fikk valsartan 320 mg eller enalapril 40 mg. Reduksjon i systolisk blodtrykk var sammenlignbart hos pasienter som fikk valsartan (15 mmHg) og enalapril (14 mmHg) (non-inferiority p-verdi $< 0,0001$). Konsistente resultater ble observert for diastolisk blodtrykk med reduksjoner på henholdsvis 9,1 mmHg og 8,5 mmHg for valsartan og enalapril.

I en tredje åpen klinisk studie, som involverte 150 pediatrike hypertensive pasienter i alderen 6 til 17 år, mottok kvalifiserte pasienter (systolisk BP ≥ 95 . prosentil for alder, kjønn og høyde) valsartan i 18 måneder for å evaluere sikkerhet og toleranse. Av de 150 pasientene som deltok i denne studien, fikk 41 pasienter samtidig antihypertensive medisiner. Pasientene ble dosert basert på vekt-kategorier for start og vedlikeholdsdoser. Pasienter som veide > 18 til < 35 kg, ≥ 35 til < 80 kg og ≥ 80 til < 160 kg fikk 40 mg, 80 mg og 160 mg og dosene ble titrert til henholdsvis 80 mg, 160 mg og 320 mg etter en uke. Halvparten av pasientene (50,0 %, n= 75) hadde KNS med 29,3 % (44) av pasientene som hadde KNS stadium 2 (GFR 60-89 ml/min/1,73 m²) eller stadium 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²). Gjennomsnittlige reduksjoner i systolisk blodtrykk var 14,9 mmHg hos alle pasienter (baseline 133,5 mmHg), 18,4 mmHg hos pasienter med KNS (baseline 131,9 mmHg) og 11,5 mmHg hos pasienter uten KNS (baseline 135,1 mmHg). Andelen pasienter som oppnådde total BP-kontroll (både systolisk og diastolisk BP < 95 . prosentil) var litt høyere i KNS-gruppen (79,5 %) sammenlignet med ikke-KNS-gruppen (72,2 %).

Klinisk erfaring hos barn yngre enn 6 år.

Tre kliniske studier ble utført hos 291 barn i alderen 1 til 5 år. Ingen barn under 1 år ble tatt med i disse studiene.

I den første studien med 90 pasienter kunne ikke en dose-respons påvises, men i den andre studien med 75 pasienter ble høyere valsartan-doser assosiert med høyere blodtrykksreduksjon.

Den tredje studien var en 6-uker lang randomisert, dobbeltblindet studie som undersøkte dose-responsen for valsartan hos 126 barn i alderen 1 til 5 år med hypertensjon, med eller uten KNS, og som ble randomisert til enten 0,25 mg/kg eller 4 mg/kg kroppsvekt. Ved endepunktet var reduksjon i gjennomsnittlig systolisk blodtrykk (MSBP)/gjennomsnittlig diastolisk blodtrykk (MDBP) på 8,5/6,8 mmHg ved valsartan 4,0 mg/kg, sammenlignet med 4,1/0,3 mmHg ved valsartan 0,25 mg/kg (p = 0,0157/p $< 0,0001$). KNS-undergruppen viste også tilsvarende reduksjoner i MSBP/MDBP ved bruk av valsartan 4,0 mg/kg, sammenlignet med 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg vs. 1,2/+1,3 mmHg).

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Diovan i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen med hjertesvikt og hjertesvikt etter nylig hjerteinfarkt. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon av valsartan alene oppnås maksimale plasmakonsentrasjoner etter 2–4 timer med tabletter og 1-2 timer med oppløsningen. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet er 23 % og 39 % med henholdsvis tabletter og oppløsning. Systemisk eksponering og maksimal plasmakonsentrasjon av valsartan er ca. 1,7 og 2,2 ganger høyere med mikstur, oppløsning sammenlignet med tablettene.

Inntak av mat reduserer eksponeringen (målt som AUC) for valsartan med omtrent 40 % og maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) med omtrent 50 %, selv om fra omtrent 8 timer etter dosering er valsartankonsentrasjonene i plasma omtrent lik for gruppene som inntok mat, og som fastet. Denne reduksjonen i AUC etterfølges imidlertid ikke av en klinisk signifikant reduksjon i den terapeutiske effekten. Valsartan kan derfor gis enten med eller utenom måltider.

Distribusjon

Steady-state distribusjonsvolum for valsartan etter intravenøs administrasjon er omtrent 17 liter, noe som indikerer at valsartan ikke distribueres i omfattende grad til vevet. Valsartan bindes i høy grad til serumproteiner (94–97 %), hovedsakelig serumalbumin.

Biotransformasjon

Valsartan omdannes ikke i stor grad, da kun omtrent 20 % av dosen gjenfinnes som metabolitter. En hydroksymetabolitt er identifisert i plasma ved lave konsentrasjoner (mindre enn 10 % av valsartans AUC). Denne metabolitten er farmakologisk inaktiv.

Eliminasjon

Valsartan viser multieksponensiell nedbrytingskinetikk decay kinetics ($t_{1/2\alpha} < 1$ h og $t_{1/2\beta}$ omtrent 9 t). Valsartan elimineres hovedsakelig via galleveiene i feces (omtrent 83 % av dosen) og via nyrene i urinen (omtrent 13 % av dosen), hovedsakelig som uendret legemiddel. Etter intravenøs administrasjon er plasmaclearance av valsartan omtrent 2 l/t, og renal clearance er 0,62 l/t (omtrent 30 % av total clearance). Halveringstiden til valsartan er 6 timer.

Hos pasienter med hjertesvikt (kun 40 mg, 80 mg og 160 mg):

Gjennomsnittlig tid før maksimal konsentrasjon og elimineringshalveringstid for valsartan hos pasienter med hjertesvikt er lik det som observeres hos friske frivillige. AUC- og $C_{\max}$ -verdiene til valsartan er nesten proporsjonale med økende dose over det kliniske doseringsområdet (40 til 160 mg to ganger daglig). Gjennomsnittlig akkumuleringsfaktor er omtrent 1,7. Tilsynelatende clearance av valsartan etter oral administrasjon er omtrent 4,5 l/t. Alder påvirker ikke clearance hos hjertesviktpasienter.

Spesielle populasjoner

Eldre

En noe høyere systemisk eksponering for valsartan ble observert hos noen eldre forsøkspersoner sammenlignet med yngre forsøkspersoner. Dette har imidlertid ikke vist seg å ha noen klinisk signifikans.

Nedsatt nyrefunksjon

Som forventet for en substans der renal clearance utgjør kun 30 % av total plasmaclearance, ble det ikke funnet noen korrelasjon mellom nyrefunksjon og systemisk eksponering for valsartan. Dosejusteringer er derfor ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance > 10 ml/min). Det er per i dag ingen erfaringer fra sikker bruk hos pasienter med kreatininclearance < 10 ml/min og pasienter som gjennomgår dialyse. Valsartan bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 4.4). Valsartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner og fjernes trolig ikke ved dialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Omtrent 70 % av dosen som absorberes elimineres i gallen, hovedsakelig i uendret form. Valsartan gjennomgår ingen merkbar biotransformasjon. En fordoblet eksponering (AUC) ble observert hos pasienter med mildt til moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske frivillige. Det ble imidlertid ikke sett noen forbindelse mellom valsartankonsentrasjoner i plasma kontra grad av leverdysfunksjon. Diovan er ikke studert hos pasienter med alvorlig leverdysfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

I en studie på 26 pediatriske hypertensive pasienter (i alderen 1 til 16 år) som ble gitt en enkeltdose valsartansuspensjon (gjennomsnitt: 0,9 til 2 mg/kg, med en maksimal dose på 80 mg) var clearance (liter/time/kg) av valsartan sammenlignbar over aldersfordelingen 1 til 16 år og lik den for voksne pasienter som fikk samme formulering (se informasjon om absorpsjon under pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Bruk hos pediatriske pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min og pediatriske pasienter som gjennomgår dialyse har ikke blitt undersøkt og valsartan er derfor ikke anbefalt hos disse pasientene. Ingen dosejustering for pediatriske pasienter med kreatininclearance > 30 ml/min er nødvendig. Nyrefunksjon og serumkalium bør overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet.

Hos rotter førte toksiske doser til mordyret (600 mg/kg/dag) under de siste dagene av drektigheten og under laktasjonen til redusert overlevelse, lavere vektøkning og forsinket utvikling (utfolding av ytre øre og åpning av ørekanalen) hos avkommet (se pkt. 4.6). Disse dosene hos rotter (600 mg/kg/dag) er omtrent 18 ganger maksimal anbefalt human dose på mg/m²-grunnlag (beregningene går ut fra en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

Ved ikke-kliniske sikkerhetsstudier på rotter forårsaket høye doser valsartan (200 til 600 mg/kg kroppsvekt) en reduksjon i røde blodcelleparametere (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit) og evidens på endringer i renal hemodynamikk (svakt forhøyet plasmaurea og renal tubulær hyperplasi og basofili hos hannrotter). Disse dosene hos rotter (200 til 600 mg/kg dag) er omtrent 6 og 18 ganger maksimal anbefalt human dose på mg/m²-grunnlag (beregningene går ut fra en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

Disse endringene var mer uttalte hos silkeaper enn hos rotter ved lik dosering, spesielt i nyrene, hvor endringene førte til nefropati med forhøyet plasmaurea og plasmakreatinin.

Det ble observert hypertrofi i renale juxtaglomerulære celler hos begge arter. Alle endringene ble ansett å skyldes de farmakologiske effektene av valsartan, som gir langvarig hypotensjon, spesielt hos silkeaper. Hypertrofi i juxtaglomerulære celler har trolig ingen relevans ved terapeutiske doser valsartan hos mennesker.

Pediatrisk populasjon

Daglig oral dosering av neonatale/juvenile rotter (fra en postnatal dag 7 til postnatal dag 70) med valsartan ved doser så lave som 1 mg/kg/dag (ca. 10-35 % av maksimum anbefalt pediatrisk dose på 4 mg/kg/dag basert på systemisk eksponering) førte til vedvarende, irreversible nyreskade. Effektene nevnt over representerer en forventet overdrevet farmakologisk effekt på angiotensin-konverterende enzymhemmere og angiotensin-II type I-blokkere; slike effekter er observert dersom rotter blir behandlet under livets første 13 dager. Denne perioden samsvarer med 36 uker av svangerskapsperioden hos mennesker, som innimellom kan forlenges opptil 44 uker etter befruktning hos mennesker. Rottene i den juvenile valsartanstudien ble dosert opp til dag 70, og effekt på renal modning (postnatal 4-6 uker) kan ikke utelukkes. Funksjonell renal modning er en pågående prosess i det første leveåret hos mennesker. Følgelig kan ikke klinisk relevans hos barn < 1 år utelukkes, siden prekliniske data ikke indikerer sikkerhet for barn eldre enn 1 år.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Mikrokrystallinsk cellulose
Krysspovidon type A
Kolloidal silika, vannfri
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

40 mg:

Hypromellose
Titandioksid (E 171)
Makrogol 8000
Rødt jernoksid (E 172)
Gult jernoksid (E 172)
Svart jernoksid (E 172)

80 mg:

Hypromellose
Titandioksid (E 171)
Makrogol 8000
Rødt jernoksid (E 172)
Gult jernoksid (E 172)

160 mg:

Hypromellose
Titandioksid (E 171)
Makrogol 8000
Rødt jernoksid (E 172)
Gult jernoksid (E 172)
Svart jernoksid (E 172)

320 mg:

Hypromellose
Titandioksid (E 171)
Makrogol 8000
Gult jernoksid (E 172)
Rødt jernoksid (E 172)
Svart jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC med aluminiumsfolie.

Pakningsstørrelser:

Blisterpakninger med 14, 28, 30, 56, 90, 98 filmdrasjerte tabletter

Kalenderpakninger med 14, 28, 56, 98 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Norge AS, Postboks 4284 Nydalen, 0401 Oslo.

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MT nr. 40 mg: 04-2470

MT nr. 80 mg: 00-6229

MT nr. 160 mg: 00-6230

MT nr. 320 mg: 05-3646

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

40 mg: 1. november 2005 / 16. mars 2010

80 mg: 13. desember 2001 / 16. mars 2010

160 mg: 13. desember 2001 / 16. mars 2010

320 mg: 19. mars 2007 / 16. mars 2010

10. OPPDATERINGSDATO

04.04.2025