

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Valsartan Actavis 40 mg filmdrasjerte tabletter.  
Valsartan Actavis 80 mg filmdrasjerte tabletter.  
Valsartan Actavis 160 mg filmdrasjerte tabletter.  
Valsartan Actavis 320 mg filmdrasjerte tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver 40 mg filmdrasjerte tablett inneholder 21,11 mg laktosemonohydrat og 0,126 mg lecitin (inneholder soyaolje)

Hver 80 mg filmdrasjerte tablett inneholder 42,22 mg laktosemonohydrat og 0,252 mg lecitin (inneholder soyaolje)

Hver 160 mg filmdrasjerte tablett inneholder 84,44 mg laktosemonohydrat og 0,504 mg lecitin (inneholder soyaolje)

Hver 320 mg filmdrasjerte tablett inneholder 168,88 mg laktosemonohydrat og 1,01 mg lecitin (inneholder soyaolje) og 0,95 mg paraoransje (E110).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Valsartan Actavis 40 mg: Gul, oval, bikonveks filmdrasjert tablett, 9 x 4,5 mm, med delestrek på den ene siden og den andre siden merket med "V".

Valsartan Actavis 80 mg: Rosa, rund, bikonveks filmdrasjert tablett, 8 mm i diameter, med delestrek på begge sider og merket med "V" på den ene siden.

Valsartan Actavis 160 mg: Gul, oval, bikonveks filmdrasjert tablett, 15 x 6,5 mm, med delestrek på den ene siden og den andre siden merket med "V".

Valsartan Actavis 320 mg: Brun, oval, bikonveks filmdrasjert tablett, 19 x 8,2 mm, med delestrek på den ene siden og delestrek og merket med "V" på den andre siden.

Tabletten kan deles i like doser.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Valsartan Actavis 40 mg:

### *Hypertensjon*

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

Valsartan Actavis 80 mg og 160 mg og 320 mg:

### *Hypertensjon:*

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

Valsartan Actavis 40 mg, 80 mg og 160 mg:

### *Nylig gjennomgått hjerteinfarkt*

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

### *Hjertesvikt*

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

## **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

### Dosering

Valsartan 40 mg, 80 mg og 160 mg:

### Nylig gjennomgått hjerteinfarkt:

Hos klinisk stabile pasienter kan behandling initieres så tidlig som 12 timer etter et hjerteinfarkt. Etter startdose på 20 mg 2 ganger daglig, bør dosen titreres til 40 mg, 80 mg og 160 mg 2 ganger daglig i løpet av de påfølgende ukene. Startdosen fås ved å bruke den delbare Valsartan Actavis 40 mg tablett.

Maksimal måldose er 160 mg 2 ganger daglig. Generelt anbefales det at pasientene kommer opp i en dose på 80 mg 2 ganger daglig i løpet av de 2 første behandlingsukene, og at den maksimale måldosen, 160 mg 2 ganger daglig, oppnås innen 3 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, 4.8 og 5.1).

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

### Hjertesvikt

Anbefalt startdose er Valsartan Actavis 40 mg 2 ganger daglig. Dosetitrering opp til 80 mg og 160 mg 2 ganger daglig skal skje med intervaller på minst 2 uker til den høyeste dosen pasienten tolererer. Man bør vurdere å redusere dosen av samtidig administrerte diuretika. Maksimal daglig dose som er blitt administrert i kliniske studier, er 320 mg delt i flere doser. Valsartan kan administreres sammen med annen hjertesviktbehandling. Trippelkombinasjonen 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.

Valsartan 80 mg og 160 mg og 320 mg:

### Hypertensjon

Den anbefalte dosen Valsartan Actavis er 80 mg 1 gang daglig. Den antihypertensive effekten er tydelig merkbar etter 2 uker og maksimal antihypertensiv effekt sees etter 4 uker. Hos pasienter hvor blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert, kan daglig dose økes til 160 mg og til maksimalt 320 mg. Valsartan Actavis kan også brukes sammen med andre antihypertensiva. Tilleggsbehandling med et tiaziddiuretikum vil gi ytterligere blodtrykkssenkning hos disse pasientene.

### Spesielle pasientpopulasjoner:

#### Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre.

#### Nedsatt nyrefunksjon

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

#### Nedsatt leverfunksjon

Valsartan Actavis 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 valsartandose ikke overskride 80 mg.

### Pediatrik populasjon:

#### Pediatrik hypertensjon

##### *Barn og ungdom i alderen 6 til under 18 år*

Startdosen er 40 mg 1 gang daglig for barn som veier under 35 kg, og 80 mg 1 gang daglig for de som veier 35 kg eller mer. Dosen bør justeres etter blodtrykksrespons 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 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

##### *Barn under 6 år*

Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2. Sikkerhet og effekt av valsartan hos barn under 1 år er ikke blitt fastslått.

#### 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. Valsartan er derfor ikke anbefalt hos disse pasientene. Ingen dosejustering for pediatriske pasienter med kreatininclearance >30 ml/min er nødvendig. Nyrefunksjon og serumkalium bør monitoreres nøye (se pkt. 4.4 og 5.2).

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

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

#### Pediatrik hjertesvikt og nylig hjerteinfarkt

Valsartan Actavis 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

Valsartan Actavis kan tas uavhengig av måltid, men bør tas sammen med vann.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet for valsartan, soyaolje, peanøttolje eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og kolestase.
- Pasienter i 2. og 3. trimester av graviditet (se pkt. 4.4. og 4.6).
- Samtidig bruk av Valsartan Actavis og legemidler som inneholder aliskiren hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) (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) er ikke anbefalt. Regelmessig kontroll av kaliumnivå anbefales.

#### Pasienter med natrium- og/eller væskemangel

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

#### Nyrearteriestenose

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

Kortvarig behandling med valsartan hos 12 pasienter med renovaskulær hypertensjon sekundært til unilateral nyrearteriestenose, medførte ingen signifikante forandringer i renal hemodynamikk, serumkreatinin eller "blood urea nitrogen" (BUN). Siden andre legemidler med effekt på renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan øke BUN og serumkreatinin hos pasienter med unilateral nyrearteriestenose, anbefales overvåking av sikkerhetsmessige grunner.

#### Nyretransplantasjon

Det foreligger per i dag ingen erfaring angående sikkerhet ved bruk av valsartan hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

#### Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med valsartan, da renin-angiotensin-aldosteronsystemet ikke er aktivert.

#### Aorta- og mitralstenose, hypertrof obstruktiv kardiomyopati

På samme måte som andre vasodilatorer, skal det utvises spesiell forsiktighet hos pasienter som lider av aorta- og mitralstenose eller hypertrof obstruktiv kardiomyopati.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger per i dag ingen sikker erfaring fra bruk hos pasienter med kreatininclearance <10 ml/min og dialysepasienter. Derfor skal valsartan brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Ingen dosejustering er nødvendig hos voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon dersom kreatininclearance er >10 ml/min (se pkt 4.2 og 5.2).

#### Nedsatt leverfunksjon

Forsiktighet bør utvises ved bruk av valsartan hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Graviditet

Behandling med Angiotensin II reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ anti-hypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se punkt 4.3 og 4.6).

#### Nylig gjennomgått hjerteinfarkt (kun 40 mg, 80 mg, 160 mg)

Kombinasjonen av kaptopril og valsartan har ikke vist noen økt klinisk effekt. Men risikoen for bivirkninger økte sammenlignet med behandling med de respektive legemidlene alene (se pkt. 4.2 og 5.1). Derfor er ikke kombinasjonen av valsartan og en ACE-hemmer anbefalt.

Det bør utvises forsiktighet når behandlingen innledes hos pasienter med nylig gjennomgått hjerteinfarkt. Utredningen av pasienter etter et hjerteinfarkt bør alltid inkludere kontroll av nyrefunksjonen (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 Valsartan Actavis brukes samtidig med en ACE-hemmer. Trippel-kombinasjon av en ACE-hemmer, en betablokker og Valsartan Actavis 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 mineralokortikoid-reseptorantagonist 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 Valsartan Actavis 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 Valsartan Actavis kan være forbundet med nedsatt nyrefunksjon.

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

#### Andre tilstander med stimulering av renin-angiotensin systemet (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 død. Valsartan er en angiotensin-II-reseptorantagonist og har en hemmende effekt på renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Det kan derfor ikke utelukkes at bruk av valsartan kan være assosiert med svekket nyrefunksjon.

#### Historikk med angioødem

Angioødem, inkludert hevelse i strupehode og drøvel, som gir luftveisobstruksjon og/eller hevelse i ansikt, lepper, svelg og/eller tunge, har blitt rapportert hos pasienter som er behandlet med valsartan. Noen av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem med andre legemidler inkludert ACE-hemmere. Valsartan skal seponeres umiddelbart hos pasienter som utvikler angioødem, og valsartan skal ikke administreres igjen (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.

### 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.

### Pediatrisk 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 er nødvendig for pediatriske pasienter med kreatininclearance >30 ml/min (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*

Valsartan Actavis er kontraindisert hos pediatriske pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og hos pasienter med kolestase (se pkt. 4.3 og 5.2). Det er begrenset klinisk erfaring med valsartan hos pediatriske pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Dosen av valsartan bør ikke overskride 80 mg hos disse pasientene.

### Hjelpestoffer

#### *Laktose*

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

#### *Lecitin*

Dette legemidlet inneholder lecitin. Pasienter som er overfølsomme for peanøtter eller soya, skal ikke bruke dette legemidlet.

#### *Natrium*

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

#### *Paraoransje (E110) (kun 320 mg)*

Valsartan Actavis 320 mg filmdrasjerte tabletter inneholder paraoransje (E110) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

*Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)(RAS) med AIIRA ARBers, ACE-hemmere eller aliskiren*

Data fra kliniske studier viser at dobbel blokkade 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 serumlitiumkonsentrasjoner og toksisitet har blitt rapportert ved samtidig administrering av litium med hemmere av angiotensinkonverterende enzym eller angiotensin II-reseptorantagonister, inkludert valsartan. Hvis kombinasjonen skulle være nødvendig, anbefales en nøye overvåking av litiumkonsentrasjonen i serum. Hvis det i tillegg benyttes et diuretikum, øker antagelig risikoen for litiumtoksisitet ytterligere.

##### *Kaliumtilskudd, kaliumsparende diuretika, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler som øker kaliumnivået*

Hvis det anses nødvendig å bruke en medisin som påvirker kaliumnivået i kombinasjon med valsartan, anbefales det å kontrollere kalium plasmanivået.

#### Utvis forsiktighet ved samtidig bruk

##### *Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs), inkludert selektive COX-2 inhibitorer, acetylsalisylsyre (>3 g/dag) og ikke-selektive NSAIDs*

Når angiotensin II-antagonister gis sammen med NSAIDs (dvs. selektive COX-2 inhibitorer, acetylsalisylsyre (>3 g/dag) og ikke-selektive NSAIDs), kan de gi redusert antihypertensiv effekt. Dessuten kan samtidig bruk av angiotensin II-antagonister og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen og en økning i serumkalium. Derfor anbefales overvåking av pasienten i starten av behandlingen og tilstrekkelig hydrering.

#### Transportører

In vitro-data indikerer at valsartan er et substrat av den hepatiske opptakstransportøren OATP1B1/OATP1B3 og den hepatiske efflukstransportøren MRP2. Den kliniske relevansen til dette funnet er ukjent. Samtidig administrasjon av hemmere av opptakstransportøren (f.eks. rifampin, ciclosporin) eller efflukstransportøren (f.eks. ritanovir) kan øke den systemiske eksponeringen for valsartan. Utvis egnet forsiktighet når samtidig behandling med slike legemidler påbegynnes eller avsluttes.

#### *Annet*

I interaksjonsstudier med valsartan ble ingen interaksjoner av klinisk signifikans observert med valsartan eller med de følgende midlene: cimetidin, warfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hydroklorotiazid, amlodipin og glibenklamid.

#### Pediatrik populasjon

Ved hypertensjon hos barn og ungdom, hvor underliggende renal abnormaliteter 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*

Behandling med Angiotensin II reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se punkt 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se punkt 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av AII-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes. Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonister i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker, se også punkt 5.3.

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet. Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-reseptorantagonister under svangerskapet (se punkt 4.3 og 4.4).

#### Amming

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av Valsartan Actavis ved amming, er Valsartan Actavis ikke anbefalt. Det er ønskelig å benytte behandlingsalternativer med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt 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/m<sup>2</sup> (beregninger forutsetter en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. 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 på voksne pasienter med hypertensjon var den totale bivirkningsfrekvensen sammenlignbar med placebogruppens og forenlig med valsartans farmakologi. Bivirkningsfrekvensen kunne ikke relateres til dose eller behandlingsvarighet, og hadde heller ingen sammenheng med kjønn, alder eller etnisk tilhørighet.

De bivirkninger som ble rapportert i kliniske studier, etter markedsføringen og i laboratoriefunn er presentert i tabellen nedenfor etter organklassesystem.

Bivirkningene er rangert etter frekvens, hvor de hyppigste er listet opp først. Følgende inndeling brukes: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1,000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10,000$  til  $< 1/1,000$ ) svært sjeldne ( $< 1/10,000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene listet opp etter fallende alvorlighetsgrad.

For alle bivirkninger som er rapportert i perioden etter markedsføring og ved laboratoriefunn, er det ikke mulig å fastslå noen bivirkningsfrekvens, og derfor er de oppgitt under frekvensen "ikke kjent".

- **Hypertensjon**



Ikke kjent	Nedsatt hemoglobinnivå, nedsatt hematokritnivå, nøytropeni, trombocytopeni
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
Ikke kjent	Hypersensitivitet, inkludert serumsyke
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Ikke kjent	Økt serumkalium, hyponatremi
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>	
Mindre vanlige	Vertigo
<b>Karsykdommer</b>	
Ikke kjent	Vaskulitt
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Mindre vanlige	Hoste
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Mindre vanlige	Abdominalsmerter
Svært sjeldne	Intestinalt angioødem
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
Ikke kjent	Forhøyede leverfunksjonsverdier, inkludert forhøyet serumbilirubin
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Ikke kjent	Angioødem, utslett, pruritus, bulløs dermatitt
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Ikke kjent	Myalgi
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	
Ikke kjent	Nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon, forhøyet serumkreatinin
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Mindre vanlige	Fatigue

### Pediatrik populasjon

#### Hypertensjon

Den antihypertensive effekten av valsartan har blitt evaluert i to randomiserte, dobbeltblinde kliniske studier (hvor begge ble fulgt opp med forlengelsesperiode eller studie) og en åpen studie. Disse studiene inkluderte 711 pediatriske pasienter fra 6 til under 18 år med eller uten kronisk nyresykdom (CKD), hvor 560 pasienter fikk valsartan. Med unntak av isolerte gastrointestinale sykdommer (slik 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 under 18 år og de som tidligere er rapportert for voksne pasienter.

Det ble utført en samlet analyse av 560 pediatriske hypertensive pasienter (i alderen 6-17 år) som fikk enten valsartan monoterapi [n = 483] eller en kombinasjon med antihypertensiv behandling inkludert valsartan [n = 77]. Av de 560 pasientene hadde 85 (15,2 %) CKD (baseline GFR <90 ml/min / 1,73 m<sup>2</sup>). Totalt 45 (8,0 %) pasienter avsluttet studien på grunn av bivirkninger. 111 (19,8 %) pasienter opplevde bivirkninger, hvor det som var hyppigst var, hodepine (5,4%), svimmelhet (2,3%) og

hyperkalemi (2,3 %). Hos pasienter med CKD var hyperkalemi (12,9 %), hodepine (7,1 %), økt blodkreatinin (5,9 %) og hypotensjon (4,7%) de mest hyppige bivirkningene. Hos pasienter uten CKD 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 medisiner enn de som fikk valsartan alene.

Nevrokognitiv og utviklingsmessig vurdering av pediatrike pasienter i alderen 6-16 år indikerte ingen generell klinisk relevant ugunstig påvirkning etter behandling med valsartan i opptil ett år.

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 valsartan 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 åpne 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 er observert i kontrollerte kliniske studier på voksne pasienter med nylig gjennomgått hjerteinfarkt og/eller hjertesvikt, skiller seg fra den generelle sikkerhetsprofilen som er sett ved hypertensive pasienter. Dette kan skyldes den underliggende sykdommen. Bivirkninger som oppsto hos pasienter som nylig hadde gjennomgått et hjerteinfarkt og/eller hadde hjertesvikt, er listet opp nedenfor:

#### **Nylig gjennomgått hjerteinfarkt og/eller hjertesvikt (undersøkt bare hos voksne pasienter)**

<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Ikke kjent	Trombocytopeni
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
Ikke kjent	Hypersensitivitet, inkludert serumsyke
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Mindre vanlige	Hyperkalemi
Ikke kjent	Økt serumkalium, hyponatremi
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Vanlige	Svimmelhet, postural svimmelhet

Mindre vanlige	Synkope, hodepine
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>	
Mindre vanlige	Vertigo
<b>Hjertesykdommer</b>	
Mindre vanlige	Hjertesvikt
<b>Karsykdommer</b>	
Vanlige	Hypotensjon, ortostatisk hypotensjon
Ikke kjent	Vaskulitt
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Mindre vanlige	Hoste
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Mindre vanlige	Kvalme, diaré
Svært sjeldne	Intestinalt angioødem
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
Ikke kjent	Forhøyede leverfunksjonsverdier
<b>Hud- og undehudssykdommer</b>	
Mindre vanlige	Angioødem
Ikke kjent	Utslett, pruritus, bulløs dermatitt
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Ikke kjent	Myalgi
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	
Vanlige	Nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon
Mindre vanlige	Akutt nyresvikt, Forhøyet serumkreatinin
Ikke kjent	Forhøyet BUN
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Mindre vanlige	Asteni, 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](http://www.dmp.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Overdosering av valsartan kan medføre uttalt hypotensjon, som kan føre til redusert bevissthet, sirkulatorisk kollaps og/eller sjokk.

### Behandling

Behandlingstiltakene avhenger av tidspunkt for inntaket, samt type og alvorlighetsgrad av symptomene. Det er særdeles viktig å få stabilisert den sirkulatoriske tilstanden. Dersom hypotensjon inntreffer, bør pasienten legges i horisontal stilling og gis intravenøs væsketilførsel.

Valsartan fjernes sannsynligvis ikke ved hemodialyse.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin II antagonister ATC-kode: C09CA03

Valsartan er en aktiv, potent og spesifikk angiotensin-II (Ang II)-reseptorantagonist. Valsartan bindes selektivt til AT<sub>1</sub>-reseptorene som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Det økte plasmanivået av angiotensin II som følger etter en AT<sub>1</sub>-reseptorblokkade med valsartan, kan stimulere frie AT<sub>2</sub>-reseptorer, noe som synes å motvirke effekten av AT<sub>1</sub>-reseptoren. Valsartan gir ingen partiell agonistaktivitet på AT<sub>1</sub>-reseptoren og har mye større (ca. 20 000 ganger) affinitet for AT<sub>1</sub>-reseptoren enn for AT<sub>2</sub>-reseptoren.

Valsartan er ikke kjent for å binde seg til eller å blokkere andre hormonreseptorer eller ionekanaler som er viktige i den kardiovaskulære reguleringen. Valsartan hemmer ikke ACE, også kjent som kininase II, som omdanner Ang I til Ang II og bryter ned bradykinin. Siden det ikke har noen effekt på ACE og ikke potensierer bradykinin eller substans P, er det lite sannsynlig at angiotensin II-antagonister assosieres med hoste. I kliniske studier der valsartan ble sammenlignet med ACE-hemmere, var insidensen av tørrhoste signifikant lavere ( $p < 0,05$ ) med valsartan enn hos pasienter behandlet med ACE-hemmere (henholdsvis 2,6 % mot 7,9 %). I en klinisk studie med pasienter med tørrhoste under behandling med ACE-hemmere, utviklet 19,5 % av forsøkspersonene som fikk valsartan og 19 % av dem som fikk tiaziddiuretika tørrhoste, sammenlignet med 68,5 % av pasientene som fikk en ACE-hemmer ( $p < 0,05$ ).

Valsartan Actavis 40 mg, 80 mg og 160 mg:

#### Nylig gjennomgått hjerteinfarkt:

VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion study (VALIANT) var en randomisert, kontrollert, multinasjonal, dobbelblindet studie med 14 703 pasienter med akutt hjerteinfarkt og tegn, symptomer eller radiologiske funn på kongestiv hjertesvikt og/eller venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon (ejeksjonsfraksjon  $\leq 40$  % ved radionuklid ventrikulografi eller  $\leq 35$  % ved ekkokardiografi eller ventrikulografi). Mellom 12 timer og 10 dager etter symptomdebut på hjerteinfarkt ble pasientene randomisert til valsartan, kaptopril eller en kombinasjon av disse to. Gjennomsnittlig behandlingstid var to år. Det primære endepunktet var tid til total mortalitet.

Valsartan var like effektiv som kaptopril i reduisering av total mortalitet etter hjerteinfarkt. Total mortalitet var tilsvarende i valsartan- (19,9 %), kaptopril- (19,5 %) og valsartan + kaptopril-gruppene (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 også effektivt både tiden til og graden av kardiovaskulær mortalitet, hospitalisering pga. hjertesvikt, nytt hjerteinfarkt, gjenopplivning etter hjertestans og ikke-fatalt slag. Sikkerhetsprofilen til valsartan var i samsvar med det kliniske forløpet til pasienter behandlet etter nylig gjennomgått hjerteinfarkt. Når det gjelder nyrefunksjonen, ble det observert en dobling i serumkreatinin hos 4,2 % av de valsartan-behandlede pasientene, 4,8 % av valsartan+kaptopril-behandlede pasienter og 3,4 % av kaptopril-behandlede pasienter. Behandlingsavbrudd som følge av ulike typer nyrelidelser forekom hos 1,1 % av valsartan-behandlede pasienter, 1,3 % av valsartan+kaptopril-behandlede pasienter og 0,8 % av kaptopril-behandlede pasienter. Utredningen av pasienter etter et hjerteinfarkt bør alltid inkludere kontroll 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 betablokker, uavhengig av studielegemiddel.

Dette indikerer at den kjente gevinsten ved å behandle med betablokkere i denne pasientgruppen opprettholdes i denne studien.

#### Hjertesvikt:

Val-HeFT var en randomisert, kontrollert, multinasjonal klinisk studie der valsartan ble sammenlignet med placebo med henblikk på morbiditet og mortalitet hos 5010 hjertesviktpasienter i NYHA klasse II (62 %), III (36 %) og IV (2 %). Pasientene stod på standardbehandling og hadde venstre ventrikel ejsjonsfraksjon (LVEF) <40 % og venstre ventrikel indre diastolisk diameter (LVIDD) >2,9 cm/m<sup>2</sup>. Behandling ved studiestart inkluderte ACE-hemmere (93 %), diuretika (86 %), digoksin (67 %) og betablokkere (36 %). Gjennomsnittlig oppfølgingsperiode var 2 år. Gjennomsnittlig daglig dose valsartan i Val-HeFT studien var 254 mg. Studien hadde to primære endepunkter: Totalmortalitet (tid til død) og hjertesviktmorbiditet (tid til første sykdomshendelse) 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.

Totalmortaliteten var lik i valsartan- og placebogrupper, med henholdsvis 19,7 % og 19,4 %. Den største fordel var en 27,5 % risikoreduksjon i tiden det tok til første sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt (13,9 versus 18,5 %). Det ble observert resultater til fordel for placebo (sammensatt mortalitet og morbiditet var 21,9 % ved placebo versus 25,4 % i valsartangruppen) hos de pasientene som fikk trippelbehandling med ACE-hemmer, betablokker og valsartan. I en undergruppe av pasienter som ikke fikk en ACE-hemmer (n=366), var fordelene relatert til morbiditet størst. I denne undergruppen ble total mortalitet signifikant redusert med valsartan sammenlignet med placebo med 33 % (17,3 % valsartan versus 27,1 % placebo) og den samlede risikoen for mortalitet og morbiditet ble signifikant redusert med 44 % (24,9 % valsartan versus 42,5 % placebo). Hos pasienter som fikk en ACE-hemmer uten betablokker i tillegg var den totale mortaliteten sammenlignbar ved valsartan (21,8 %) og placebo (22,5 %). Samlet risiko for mortalitet og morbiditet ble signifikant redusert med 18,3 % ved valsartan sammenlignet med placebo (31,0 % versus 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, inkl. dyspné, tretthet, ødem og stuvningslyder, sammenlignet med placebo. Pasienter som fikk valsartan hadde en bedre livskvalitet sammenlignet med placebogrupper. Dette ble vist ved forandring i "Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life"-score ved studieslutt sammenlignet med studiestart. Ejsjonsfraksjonen hos pasienter behandlet med valsartan økte signifikant, mens LVIDD ble signifikant redusert fra studiestart til studieslutt sammenlignet med placebo.

#### Valsartan Actavis 80 mg og 160 mg og 320 mg:

##### *Hypertensjon:*

Valsartanbehandling av pasienter med hypertensjon resulterer i reduksjon av blodtrykk uten å påvirke pulsen.

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

Brå seponering av valsartan har ikke vært assosiert med "rebound" hypertensjon eller andre bivirkninger.

Hos hypertensive pasienter med type 2-diabetes og mikroalbuminuri har valsartan vist seg å redusere urinutskillelsen av albumin. MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan)-studien undersøkte den reduserte urinutskillelsen av albumin (UAE) ved valsartan (80–160 mg/etter behov) versus amlodipin (5–10 mg/etter behov) hos 332 pasienter med type 2-diabetes (gjennomsnittsalder: 58 år; 265 menn) med mikroalbuminuri (valsartan: 58 mikrog/min; amlodipin: 55,4 mikrog/min),

normalt eller høyt blodtrykk og med normal nyrefunksjon (blodkreatinin <120 mikromol/l). Etter 24 uker var UAE redusert ( $p < 0,001$ ) med 42 % (-24,2 mikrog/min; 95 % CI: -40,4 til -19,1) ved valsartan og ca.3 % (-1,7 mikrog/min; 95 % CI: -5,6 til 14,9) ved amlodipin til tross for lik reduksjon i blodtrykket i begge gruppene.

The valsartan Reduction of Proteinuria (DROP)-studien undersøkte videre effekten av valsartan for å redusere UAE hos 391 hypertensive pasienter (BP=150/88 mmHg) med type 2-diabetes, albuminuri (snitt=102 mikrog/min; 20–700 mikrog/min) og normal nyrefunksjon (gjennomsnittlig serumkreatinin = 80 mikromol/l). Pasientene ble randomisert til én av 3 doser med valsartan (160, 320, 640 mg/etter behov) og behandlet i 30 uker. Hensikten med studien var å fastslå optimal valsartandose for å redusere UAE hos hypertensive pasienter med type 2-diabetes. Etter 30 uker var den prosentmessige endringen i UAE signifikant redusert med 36 % fra baseline med valsartan 160 mg (95 % CI: 22 til 47 %) og med 44 % med valsartan 320 mg (95 % CI: 31 til 54 %). Det ble konkludert med at 160–320 mg valsartan førte til klinisk relevante reduksjoner av UAE hos hypertensive pasienter med type 2-diabetes.

#### *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.

#### Pediatrik populasjon

##### Hypertensjon

Den antihypertensive effekten av valsartan har blitt evaluert i fire randomiserte, dobbeltblinde kliniske studier på 561 pediatriske pasienter fra 6 til under 18 år og 165 pediatriske pasienter i alderen 1–6 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 6–16 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 randomisert på nytt til

enten å fortsette og få samme dose av valsartan, eller de ble satt på placebo. Hos pasienter som fortsatt fikk medium eller høye doser valsartan var systolisk blodtrykk ved det laveste -4 og -7 mmHg lavere enn hos pasienter som fikk placebobehandling. Hos pasienter som fikk den lave dosen valsartan var systolisk blodtrykk ved det laveste lik som hos pasienter som fikk placebobehandling. Generelt var doseavhengig antihypertensiv effekt konsistent i alle de demografiske undergruppene.

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  $\geq 18$  kg og  $< 35$  kg fikk valsartan 80 mg eller enalapril 10 mg; de mellom  $\geq 35$  kg og  $< 80$  kg fikk valsartan 160 mg eller enalapril 20 mg; de  $\geq 80$  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 blodtrykk  $\geq 95$ . persentilen for alder, kjønn og høyde) valsartan i 18 måneder for å vurdere sikkerhet og toleranse. Av de 150 pasientene som deltok i denne studien, fikk 41 pasienter samtidig antihypertensiv medisinerings. Pasientene ble dosert basert på vekt-kategorier for start og vedlikeholdsdoser. Pasienter som veide  $\geq 18$  til  $< 35$  kg,  $\geq 35$  til  $< 80$  kg og  $\geq 80$  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 de registrerte pasientene (50,0 %, n = 75) hadde CKD, 29,3 % (44) av pasientene hadde CKD stadium 2 (GFR 60-89 ml/min / 1,73 m<sup>2</sup>) eller stadium 3 (GFR 30-59 ml/min / 1,73 m<sup>2</sup>). Gjennomsnittlig reduksjon i systolisk blodtrykk var 14,9 mmHg hos alle pasientene (baseline 133,5 mmHg), 18,4 mmHg hos pasienter med CKD (baseline 131,9 mmHg) og 11,5 mmHg hos pasienter uten CKD (baseline 135,1 mmHg). Prosentandelen pasienter som oppnådde total blodtrykkskontroll (både systolisk og diastolisk blodtrykk  $< 95$ . persentilen) var noe høyere i CKD-gruppen (79,5 %) sammenlignet med gruppen som ikke hadde CKD (72,2%).

#### Klinisk erfaring hos barn yngre enn 6 år

Tre kliniske studier ble utført hos 291 barn i alderen 1-5 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 bedre blodtrykkreduksjon.

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 valsartan 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 peroral administrering av valsartan alene nås maksimal plasmakonsentrasjon av valsartan etter 2–4 timer. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet er 23 %. Inntak av mat reduserer eksponeringen (målt ved AUC) av valsartan med ca. 40 % og maksimal plasmakonsentrasjonen (C<sub>max</sub>) med ca. 50 %, selv om valsartan-konsentrasjonen 8 timer etter dosering og senere er omtrent lik for den

fastende og den ikke-fastende gruppen. Denne reduksjonen av AUC fører imidlertid ikke til en klinisk signifikant reduksjon i terapeutisk effekt, og valsartan kan derfor tas uavhengig av måltider.

#### Fordeling:

Steady-state distribusjonsvolum for valsartan etter intravenøs administrasjon er ca. 17 liter, noe som tyder på at valsartan ikke fordeler seg i stor grad i vevet. Valsartan er i stor grad bundet til serumproteiner (94–97 %), hovedsakelig serumalbumin.

#### Biotransformasjon:

Valsartan metaboliseres bare i liten grad, da kun ca. 20 % av dosen gjenfinnes som metabolitter. En hydroksymetabolitt er blitt identifisert i plasma ved lave konsentrasjoner (lavere enn 10 % av valsartans AUC). Denne metabolitten er farmakologisk inaktiv.

#### Eliminasjon:

Valsartan fremviser multieksponensiell kinetikk ( $t_{1/2\alpha} < 1$  t og  $t_{1/2\beta}$  ca. 9 t). Valsartan skilles hovedsakelig ut via galle i fæces (ca. 83 % av dosen) og via nyrene i urinen (ca. 13 % av dosen), hovedsakelig i uforandret form. Etter intravenøs administrasjon er plasmaclearance for valsartan ca. 2 l/t og renal clearance er 0,62 l/t (ca. 30 % av totalclearance). Halveringstiden til valsartan er 6 timer.

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

Hos hjertesviktpasienter var gjennomsnittlig tid til maksimal plasmakonsentrasjon og eliminasjonshalveringstid av valsartan tilsvarende det som sees hos friske frivillige. AUC og  $C_{maks}$  av valsartan er nær proporsjonal med økende doser i det kliniske doseringsområdet (40–160 mg 2 ganger daglig). Gjennomsnittlig akkumuleringsfaktor er ca. 1,7. Clearance av valsartan etter oral administrasjon er ca. 4,5 l/time. Alder påvirker ikke clearance hos hjertesviktpasienter.

#### Spesielle pasientpopulasjoner:

##### Eldre

Plasmakonsentrasjon av valsartan er noe høyere hos enkelte eldre enn hos yngre personer. Dette har imidlertid ikke hatt noen klinisk signifikans.

##### Nedsatt nyrefunksjon

Som forventet for en substans hvor renal clearance utgjør bare 30 % av total plasmaclearance, ble det ikke funnet korrelasjon mellom nyrefunksjon og systemisk eksponering for valsartan. Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med mild nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance  $> 10$  ml/min). Det foreligger per i dag ikke data om sikker bruk hos pasienter med kreatininclearance  $< 10$  ml/min og dialysepasienter. Derfor skal valsartan 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 den absorberte dosen skilles ut via gallen, hovedsakelig i uforandret form. Valsartan gjennomgår ikke noen signifikant biotransformasjon. Det ble observert en dobling av eksponeringen (AUC) hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. Men det ble ikke observert noen korrelasjon mellom plasmakonsentrasjonen av valsartan og graden av leverdysfunksjon. Valsartan Actavis er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

##### Pediatrik populasjon

I en studie på 26 pediatrike hypertensive pasienter (i alderen 1-16 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 1-16 år og lik den for voksne pasienter som fikk samme formulering (se informasjon om absorpsjon under pkt. 5.2).

##### Nedsatt nyrefunksjon



Bruk hos pediatrike pasienter med kreatininclearance <30 ml/min og pediatrike pasienter som gjennomgår dialyse har ikke blitt undersøkt, og valsartan er derfor ikke anbefalt hos disse pasientene. Ingen dosejustering er nødvendig for pediatrike pasienter med kreatininclearance >30 ml/min. Nyrefunksjon og serumkalium bør monitoreres 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 rotte førte maternelle toksiske doser (600 mg/kg/dag) i de siste dagene av drektigheten og i dieperioden til lavere overlevelse, lavere vektøkning og forsinket utvikling (pinna-løsning og åpning av øregang) hos avkommet (se pkt. 4.6). Disse dosene hos rotter (600 mg/kg/dag) er ca. 18 ganger høyere enn den anbefalte humane maksimaldosen, beregnet ifølge mg/m<sup>2</sup> (beregningene går ut fra en peroral dose på 320 mg/dag til en pasient som veier 60 kg).

I prekliniske sikkerhetsstudier på rotter forårsaket høye doser valsartan (200–600 mg/kg kroppsvekt) en reduksjon i antall røde blodceller (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit) og tegn på endringer i renal hemodynamikk (svakt forhøyet plasmaurea og renal tubulær hyperplasi og basofili hos hannrotter). Disse endringene var mer uttalt 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 de ovennevnte endringene skyldes trolig 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.

#### Pediatrik 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 pediatrik 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 Hjelpstoff

#### *Tablettkjerne:*

Laktosemonohydrat  
Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Krysskarmellosenatrium  
Povidon K29-K32  
Talkum  
Magnesiumstearat  
Silika, kolloidal vannfri

#### *Filmdrasjering:*

Polyvinylalkohol

Makrogol 3350  
Talkum  
Lecitin (inneholder soyaolje) (E322)  
Titandioksid (E171)  
Gult jernoksid (E172) [kun 40 mg, 80 mg og 160 mg]  
Rødt jernoksid (E172) [kun 80 mg og 160 mg]  
Paraoransje (E110) [kun 320 mg]  
Svart jernoksid (E172) [kun 320 mg]

## 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

## 6.3 Holdbarhet

40 mg, 80 mg og 160 mg:

3 år for tabletter i blisterpakning i PVC/PE/PVDC-Al.

3 år for tabletter i plastboks (polyetylen).

320 mg:

4 år for tabletter pakket i PVC/PE/PVDC-Al-blister.

5 år for tabletter pakket i plastboks (polyetylen).

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blisterpakning i PVC/PE/PVDC med aluminiumsfolie: Oppbevares ved høyst 30 °C.

Plastboks (polyetylen): Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

40 mg, 80 mg og 160 mg:

Blisterpakning i PVC/PE/PVDC med aluminiumsfolie:

Pakningsstørrelser: 7, 14, 28, 30, 56, 98 og 280 filmdrasjerte tabletter

Tablettboks av polyetylen med skrulokk:

Pakningsstørrelser: 7, 14, 28, 30, 56, 98 og 280 filmdrasjerte tabletter

320 mg:

Blisterpakning i PVC/PE/PVDC med aluminiumsfolie:

Pakningsstørrelser: 7, 14, 28, 30, 56, 98 og multipakning bestående av 98 (2 pakker med 49) filmdrasjerte tabletter.

Tablettboks av polyetylen med polyetylen ”snap on” lokk:

Pakningsstørrelser: 100 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

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

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actavis Group PTC ehf  
Dalshraun 1  
IS-220 Hafnarfjurdur

Island

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSENS NUMMER (NUMRE)**

40 mg: 07-5456  
80 mg: 07-5457  
160 mg: 07-5458  
320 mg: 11-8631

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse 40 mg, 80 mg og 160 mg: 23.07.2008  
Dato for første markedsføringstillatelse 320 mg: 15.05.2012

Dato for siste fornyelse 40 mg, 80 mg og 160 mg: 24.07.2013  
Dato for siste fornyelse 320 mg: 24.02.2016

**10. OPPDATERINGSDATO**

08.01.2025