

23. maj 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Daratekan, filmovertrukne tabletter 80 mg og 160 mg (2care4)**

1. **D.SP.NR.**

26730

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Daratekan

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 80 mg valsartan

Hver filmovertrukket tablet indeholder 160 mg valsartan.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 80 mg filmovertrukne tabletter | 160 mg filmovertrukne tabletter |
| Lactose | 28,5 mg/tablet | 57 mg/tablet |

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (2care4)

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
   1. **Terapeutiske indikationer**

*80 mg og 160 mg*

Hypertension

Behandling af essentiel hypertension hos voksne, og hypertension hos børn og unge i aldersgruppen 6 til under 18 år.

*80 mg og 160 mg*

Nyligt myokardieinfarkt

Behandling af klinisk stabile voksne patienter med symptomatisk hjertesvigt eller asymptomatisk venstre ventrikulær systolisk dysfunktion efter nyligt (12 timer – 10 dage) myokardieinfarkt (se pkt. 4.4 og pkt. 5.1).

*80 mg og 160 mg*

Hjertesvigt

Behandling af voksne patienter med symptomatisk hjertesvigt når ACE-hæmmere ikke tåles, eller som tillægsbehandling til ACE-hæmmere hos patienter, der ikke tåler betablokkere, når mineralokortikoid-receptorantagonister ikke kan anvendes (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

* 1. **Dosering og indgivelsesmåde**

Styrelsen gør opmærksom på, at ikke alle godkendte doseringsmuligheder/ anvendelsesmuligheder kan følges med dette præparat, hvorfor indlægssedlen bør informere brugeren om dette.

**Dosering**

*80 mg og 160 mg*

Hypertension

Den anbefalede startdosis af valsartan er 80 mg én gang daglig. Den antihypertensive virkning ses i betydelig grad inden for 2 uger, og maksimal virkning opnås inden for 4 uger. Hos nogle patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret, kan dosis øges til 160 mg og til maksimalt 320 mg.

Valsartan kan også administreres sammen med andre antihypertensive lægemidler (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Ved tilføjelse af et diuretikum som f.eks. hydrochlorthiazid vil blodtrykket falde yderligere hos disse patienter.

*40 mg, 80 mg og 160 mg*

Nyligt myokardieinfarkt

Til klinisk stabile patienter kan behandling initieres helt ned til 12 timer efter et myokardieinfarkt. Efter en initial dosis på 20 mg 2 gange dagligt, skal valsartan titreres til 40 mg, 80 mg og 160 mg 2 gange dagligt over de næste få uger. Startdosis opnås ved at dele 40 mg tabletten.

Den maksimale måldosis er 160 mg 2 gange dagligt*.* Generelt anbefales det, at patienterne når et dosisniveau på 80 mg 2 gange dagligt i løbet af 2 uger efter påbegyndt behandling og, at den maksimale måldosis på 160 mg 2 gange dagligt nås i løbet af 3 måneder, afhængig af patientens tolerabilitet*.* Hvis der opstår symptomatisk hypotension eller nyreinsufficiens, skal dosisreduktion overvejes.

Valsartan kan anvendes af patienter, som er i anden behandling for post-myokardieinfarkt, f.eks. trombolytika, acetylsalicylsyre, betablokkere, statiner og diuretika*.* Kombination med ACE-hæmmere anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.1)*.*

Evaluering af patienter med post-myokardieinfarkt bør altid inkludere vurdering af nyrefunktionen.

*40 mg, 80 mg og 160 mg*

Hjertesvigt

Den anbefalede startdosis af valsartan er 40 mg 2 gange dagligt. Optitrering til 80 mg og 160 mg 2 gange dagligt skal foretages med intervaller på mindst to uger til højeste dosis, som tolereres af patienten. Det bør overvejes at reducere dosis af samtidigt administreret diuretika. Højeste daglige dosis administreret i kliniske studier er 320 mg i delte doser. Valsartan kan administreres med andre hjertesvigtsbehandlinger. Tripple-kombinationen af en ACE-hæmmer, valsartan og en beta-blokker eller et kaliumbesparende diuretikum kan dog ikke anbefales (se pkt. 4.4 og. 5.1).

Evaluering af patienter med hjertesvigt bør altid inkludere vurdering af nyrefunktionen.

*Yderligere informationer vedrørende særlige populationer*

Ældre

Der kræves ingen dosisjustering hos ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen dosisjustering for voksne patienter med en kreatinin-clearance >10 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Valsartan er kontraindiceret hos patienter med alvorlig leverinsufficiens, biliær cirrose og hos patienter med cholestase (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Hos patienter med let til moderat leverinsufficiens uden cholestase bør dosis af valsartan ikke overskride 80 mg.

*Pædiatrisk population*

*Børn og unge i aldersgruppen 6 til under 18 år*

Initialdosis til børn, der vejer under 35 kg, er 40 mg én gang dagligt og til børn, der vejer over 35 kg, 80 mg én gang dagligt. Dosis bør justeres i henhold til virkningen på blodtrykket og tolerabilitet. Se tabellen nedenfor for maksimaldoser, der er undersøgt i kliniske studier.

Doser, der er større end de anførte, er ikke undersøgt og frarådes derfor.

|  |  |
| --- | --- |
| Vægt | Maksimaldosis undersøgt i kliniske studier |
| ≥18 kg til <35 kg | 80 mg |
| ≥35 kg til <80 kg | 160 mg |
| ≥80 kg til ≤160 kg | 320 mg |

*Børn under 6 år*

Tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2. Sikkerhed og virkning af Valsartan er imidlertid ikke fastsat for børn i aldersgruppen under 1.

*Brug til pædiatriske patienter i alderen 6 til under 18 år med nedsat nyrefunktion*

Anvendelse til pædiatriske patienter med en kreatininclearence <30 ml/min og til pædiatriske patienter i dialyse er ikke undersøgt. Valsartan frarådes derfor til disse patienter. Dosisjustering til pædiatriske patienter med en kreatininclearance >30 ml/min er ikke nødvendig. Nyrefunktion og serumkalium skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Brug til pædiatriske patienter i alderen 6 til under18 år med nedsat leverfunktion*

Som hos voksne er valsartan kontraindiceret hos pædiatriske patienter med alvorligt nedsat leverfunktion, biliær cirrose og hos patienter med cholestase (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Der er begrænset klinisk erfaring med valsartan hos pædiatriske patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Valsartandosis bør ikke overskride 80 mg hos disse patienter.

*Pædiatrisk hjertesvigt og nyligt myokardieinfarkt*

På grund af manglende dokumentation for sikkerhed og virkning frarådes valsartan til behandling af hjertesvigt eller nyligt myokardieinfarkt hos børn og unge under 18 år.

*Administrationsmetode*

Valsartan kan tages uafhængigt af måltider og bør administreres med vand.

* 1. **Kontraindikationer**
* Overfølsomhed over for valsartan eller over for et eller flere af hjælpestofferne, anført i pkt. 6.1.
* Alvorlig leverinsufficiens, biliær cirrose og cholestase.
* Andet og tredje trimester af graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).
* Samtidig brug af Daratekan og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m2)(se pkt. 4.5 og 5.1).
  1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Hyperkaliæmi

Samtidig brug af kaliumtilskud, kaliumbesparende diuretika, salterstatninger indeholdende kalium eller andre produkter, som kan øge kaliumniveauet (heparin o.l.) kan ikke anbefales. Monitorering af kalium bør ske efter behov.

Nedsat nyrefunktion

Der er på nuværende tidspunkt ingen erfaring vedrørende sikker brug hos patienter med en kreatininclearance <10 ml/min og hos patienter i dialyse. Valsartan skal derfor bruges med forsigtighed hos disse patienter. Dosisjustering er ikke nødvendig hos voksne patienter med kreatininclearance >10 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Valsartan bør anvendes med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion uden cholestase (se pkt. 4.2 og 5.2).

Patienter med natrium- og/eller væskemangel

Symptomatisk hypotension kan i sjældne tilfælde opstå efter påbegyndt behandling med valsartan hos patienter med alvorlig natrium- og/eller væskemangel, såsom de, der får høje doser af diuretika. Natrium- og/eller væskemangel bør derfor korrigeres før behandlingsstart med valsartan som for eksempel ved reduktion af diuretikadosis.

Nyrearteriestenose

Hos patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose i en enkelt nyre er sikkerheden ved brug af valsartan ikke klarlagt.

Korttidsbehandling med valsartan af 12 patienter med renovaskulær hypertension sekundært til unilateral nyrearteriestenose bevirkede ingen signifikant ændring af den renale hæmodynamik, serum-kreatinin eller blodurinstof (BUN). Imidlertid anbefales monitorering af nyrefunktionen, når patienter behandles med valsartan, fordi andre stoffer, som påvirker renin-angiotensin-systemet, kan øge blodurinstof og serum-kreatinin hos patienter med unilateral nyrearteristenose.

Nyretransplantation

Der er på nuværende tidspunkt ingen erfaring med sikkerheden ved brug af valsartan til patienter, som for nyligt er blevet nyretransplanteret.

Primær hyperaldosteronisme

Patienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med valsartan, da deres renin-angiotensin-system ikke er aktiveret.

Aorta- og mitralklapstenose; obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som ved andre vasodilatorer bør der udvises særlig forsigtighed over for patienter, med aorta- eller mitralklapstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (HOCM).

Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister (AIIA’ere) bør ikke påbegyndes under graviditet. Med mindre fortsat behandling med AIIA’ere vurderes at være nødvendig, bør patienter, som planlægger at blive gravide, skiftes til en alternativ hypertensionsehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug ved graviditet. Ved konstateret graviditet skal behandlingen med AIIA’ere afbrydes med det samme, og om nødvendigt skal en anden behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nyligt myokardieinfarkt

Kombinationsbehandling med captopril og valsartan har ikke vist yderligere klinisk virkning, tværtimod øges risikoen for bivirkninger sammenlignet med behandling med de respektive lægemidler alene (se pkt. 4.2 og 5.1). Derfor kan kombinationen af valsartan og en ACE-hæmmer ikke anbefales.

Der skal udvises forsigtighed når behandling af post-myokardieinfarktpatienter indledes. Evaluering af post-myokardieinfarktpatienter bør altid inkludere vurdering af nyrefunktionen (se pkt. 4.2).

Brug af valsartan til post-myokardieinfarktpatienter medfører ofte en vis reduktion af blodtrykket, men seponering af behandlingen på grund af vedvarende symptomatisk hypotension er normalt ikke nødvendigt forudsat, at doseringsvejledningen følges (se pkt. 4.2).

Hjertesvigt

Risikoen for bivirkninger, specielt hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) kan være øget, når Daratekan anvendes i kombination med en ACE-hæmmer. Hos patienter med hjertesvigt har den tredobbelte kombination af en ACE-hæmmer, en beta-blokker og Daratekan ikke vist nogen klinisk fordel (se pkt. 5.1). Denne kombination øger tilsyneladende risikoen for bivirkninger, og anbefales derfor ikke. Trippel-kombination med en ACE-hæmmer, en mineralokortikoid-receptorantagonist og valsartan kan heller ikke anbefales. Sådanne kombinationer bør kun anvendes under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

Der skal udvises forsigtighed når behandling af patienter med hjertesvigt indledes. Evaluering af patienter med hjertesvigt bør altid inkludere vurdering af nyrefunktionen (se pkt. 4.2).

Brug af Daratekan til patienter med hjertesvigt medfører ofte en vis reduktion af blodtrykket, men afbrydelse af behandlingen på grund af vedvarende symptomatisk hypotension er normalt ikke nødvendigt forudsat, at doseringsvejledningen følges (se pkt. 4.2).

Hos patienter, hvis nyrefunktion kan afhænge af aktiviteten af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (f.eks. patienter med alvorlig kongestivt hjertesvigt), er behandling med ACE-hæmmere blevet relateret til oliguri og/eller progressiv azotæmi og i sjældne tilfælde til akut nyresvigt og/eller død. Da valsartan er en angiotensin II-receptor­antagonist, kan det ikke udelukkes, at anvendelse af Daratekan kan associeres med nedsættelse af nyrefunktionen.

ACE-hæmmere og angiotension II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

*Andre tilstande med stimulation af renin-angiotensin-systemet*

Hos patienter, hvis nyrefunktion kan afhænge af aktiviteten af renin-angiotensin-systemet (f.eks. patienter med alvorlig kongestiv hjerteinsufficiens), er behandling med ACE-hæmmere blevet relateret til oliguri og/eller progressiv azotæmi og i sjældne tilfælde til akut nyresvigt og/eller død.

Da valsartan er en angiotensin II-antagonist, kan det ikke udelukkes, at anvendelse af Daratekan kan associeres med forringelse af nyrefunktionen.

Angioødem i anamnesen

Der er indberettet angioødem, herunder hævet strubehoved og glottis, som forårsagede luftvejsobstruktion og/eller hævelse af ansigt, læber, svælg og/eller tunge hos patienter behandlet med valsartan. Nogle af disse patienter havde tidligere haft angioødem forbundet med andre lægemidler heriblandt ACE-hæmmere.

Daratekan skal seponeres med det samme hos patienter, som får angioødem, og Daratekan må ikke gives igen (se pkt. 4.8).

Dobbelt blokade af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1). Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

*Pædiatrisk population*

Nedsat nyrefunktion

Anvendelse til pædiatriske patienter med en kreatininclearance <30 ml/min og til pædiatriske patienter i dialyse er ikke undersøgt. Valsartan frarådes derfor til disse patienter. Dosisjustering til pædiatriske patienter med en kreatininclearance >30 ml/min er ikke nødvendig (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nyrefunktion og serumkalium skal monitoreres tæt under behandling med valsartan. Dette gælder særligt, når valsartan gives ved tilstedeværelsen af andre tilstande (feber, dehydrering), som kan forringe nyrefunktionen.

Nedsat leverfunktion

Som hos voksne er valsartan kontraindiceret hos pædiatriske patienter med alvorligt nedsat leverfunktion, biliær cirrose og hos patienter med cholestase (se pkt. 4.3 og 5.2). Der er begrænset klinisk erfaring med valsartan hos pædiatriske patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Valsartandosis bør ikke overskride 80 mg hos disse patienter.

Daratekan indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Daratekan indeholder natrium. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Dobbelt blokade af renin-angiotensin-systemet (RAS) med ARB’ere, ACE-hæmmere eller aliskiren*

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

*Samtidig anvendelse anbefales ikke*

*Lithium*

Reversible forhøjelser af serum-lithium-koncentrationer og toksicitet er blevet rapporteret ved samtidig administration af lithium og ACE-hæmmere eller angiotensin II-receptor-antagonister inklusive Valsartan Krka. Hvis kombinationen viser sig nødvendig, anbefales en omhyggelig monitorering af serum-lithium-niveauerne. Hvis der samtidig også anvendes et diuretikum, er risikoen for lithium-toksicitet formodentlig forøget yderligere.

*Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, salterstatninger indeholdende kalium og andre stoffer, der kan forhøje kalium-niveauerne*

Hvis et lægemiddel, som påvirker kaliumniveauerne, vurderes nødvendigt i kombination med valsartan, tilrådes monitorering af kalium-plasma-niveauerne.

*Forsigtighed er påkrævet ved samtidig brug*

*Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID‘ere), herunder selektive COX-2-hæmmere, acetylsalicylsyre >3 g/dag og ikke-selektive NSAID’ere*

Når angiotensin II-antagonister administreres samtidigt med NSAID’ere, kan der forekomme en svækkelse af den antihypertensive virkning. Yderligere kan samtidig brug af angiotensin II-antagonister og NSAID’ere medføre en øget risiko for forværring af nyrefunktionen og forhøjet kaliumindhold i serum. Det anbefales derfor at monitorere nyrefunktionen i begyndelsen af behandlingen, lige som tilstrækkelig hydrering af patienten anbefales.

Transportører

*In-vitro* data indikerer, at valsartan er et substrat af den hepatiske optagelsestransportør OATP1B1/OATP1B3 og den heptatiske effluxtransportør MRP2. Den kliniske relevans af disse resultater er ikke kendt. Samtidig administration af lægemidler, som hæmmer optagelsestransportøren (f.eks. rifampicin, ciclosporin) eller effluxtransportøren (f.eks. ritonavir) kan øge den systemiske eksponering for valsartan. Der skal udvises passende omsorg ved initiering eller seponering af samtidig behandling med sådanne lægemidler.

*Andet*

I lægemiddelinteraktionsstudier med valsartan er der ikke fundet klinisk signifikante interaktioner med valsartan eller med nogen af de følgende stoffer: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorthiazid, amlodipin, glibenclamid.

*Pædiatriske patienter*

Det anbefales at være forsigtig ved samtidig anvendelse af valsartan og andre stoffer, der hæmmer reninangiotensin-aldosteron-systemet, som kan øge serumkalium hos børn og unge med hypertension, hvor en underliggende uregelmæssig nyrefunktion er almindelig. Nyrefunktion og serumkalium skal monitoreres tæt.

* 1. **Graviditet og amning**

*Graviditet*

|  |
| --- |
| Det frarådes at bruge angiotensin II-antagonister (AIIA’ere) under første trimester af graviditeten (se pkt. 4.4). Brug af AIIA’ere er kontraindiceret under andet og tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4). |

Epidemiologiske data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter eksponering for ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. En let forhøjet risiko kan dog ikke udelukkes. Der er ingen kontrollerede epidemiologiske data angående risikoen ved brug af AIIA’ere, men lignende risici kan eksistere for denne gruppe af lægemidler. Med mindre fortsat behandling med AIIA’ere vurderes at være nødvendig, bør patienter, som planlægger at blive gravide, skiftes til en alternativ hypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug ved graviditet. Ved konstateret graviditet skal behandlingen med AIIA’ere afbrydes med det samme, og om nødvendigt skal en anden behandling påbegyndes. Eksponering for behandling med AIIA’ere under andet og tredje trimester er kendt for at medføre human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, forsinket kranieossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkalæmi), se også pkt. 5.3. Det anbefales at udføre ultralydsscanning for at undersøge nyrefunktionen og kraniet, hvis fosteret har været udsat for AIIA’ere fra andet trimester.

Spædbørn, hvis mødre har taget AIIA’ere skal observeres tæt for hypotension (se også pkt. 4.3 og 4.4).

*Amning*

Da der ikke foreligger tilgængelig dokumentation vedrørende brug af valsartan under amning, kan det ikke anbefales at bruge valsartan, og alternative behandlinger med bedre etableret sikkerhedsprofil bør foretrækkes i ammeperioden, især ved amning af neonatale eller spædbørn født før termin.

*Fertilitet*

Valsartan havde ingen bivirkninger på reproduktionspræstationen hos han- og hunrotter ved orale doser på op til 200 mg/kg/dag. Denne dosis er 6 gange den anbefalede humane maksimaldosis baseret på mg/m2 (beregninger antager en oral dosis på 320 mg/dag og en patient på 60 kg).

* 1. **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj. Når man fører motorkøretøj og betjener maskiner, bør der tages hensyn til, at svimmelhed og træthed kan forekomme.

* 1. **Bivirkninger**

I kontrollerede, kliniske studier af voksne patienter med hypertension var den samlede forekomst af bivirkninger sammenlignelig med placebos og overensstemmende med valsartans farmakologi. Forekomsten af bivirkninger syntes ikke at være relateret til dosis eller behandlingsvarighed og viste heller ingen forbindelse med køn, alder eller race.

Bivirkninger rapporteret i kliniske studier, erfaring efter markedsføring og laboratoriefund er angivet i nedenstående tabel ordnet efter organklassesystem.

Bivirkninger er angivet efter hyppighed med de hyppigste først efter følgende konvention: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne ordnet i faldende sværhedsgrad.

For alle bivirkninger rapporteret fra erfaring efter markedsføring og laboratoriefund er det ikke muligt at anføre bivirkningsfrekvens, de er derfor nævnt med hyppighed angivet som "ikke kendt".

**Hypertension**

|  |  |
| --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** | |
| Ikke kendt | Fald i hæmoglobin, fald i hæmatokrit, neutropeni, trombocytopeni |
| **Immunsystemet** | |
| Ikke kendt | Hypersensitivitetsreaktioner inklusive serumsyge |
| **Metabolisme og ernæring** | |
| Ikke kendt | Øget serum-kalium |
| **Øre og labyrint** | |
| Ikke almindelig | Vertigo |
| **Vaskulære sygdomme** | |
| Ikke kendt | Vaskulitis |
| **Luftveje, thorax og**  **mediastinum** | |
| Ikke almindelig | Hoste |
| **Mave-tarm-kanalen** | |
| Ikke almindelig | Abdominalsmerter |
| **Lever og galdeveje** | |
| Ikke kendt | Forhøjede leverfunktionstal herunder forhøjet serum-bilirubin |
| **Hud og subkutane væv** | |
| Ikke kendt | Angioødem, bulløs dermatit, udslæt, pruritus |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | |
| Ikke kendt | Myalgi |
| **Nyrer og urinveje** | |
| Ikke kendt | Nyresvigt og nedsat nyrefunktion, forhøjet serum-kreatinin |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | |
| Ikke almindelig | Træthed |

*Pædiatrisk population*

Hypertension

Valsartans antihypertensive virkning er blevet evalueret i to randomiserede, dobbeltblindede kliniske studier (hver efterfulgt af en forlængelsesperiode eller et studie) og et åbent studie. Disse studier inkluderede 711 pædiatriske patienter fra 6 år op til 18 år med og uden kronisk nyresygdom (CKD), hvoraf 560 patienter fik valsartan. Med undtagelse af enkeltstående gastrointestinale bivirkninger (såsom mavesmerter, kvalme, opkastning) og svimmelhed, er der ikke set relevante forskelle i form af bivirkningernes type, frekvens eller alvorlighed mellem sikkerhedsprofilerne for pædiatriske patienter i aldersgruppen fra 6 år op til 18 år og det, der tidligere er rapporteret for voksne patienter.

Neurokognitive og udviklingsmæssige vurderinger af pædiatriske patienter i alderen 6 til 16 år viste ingen overordnet klinisk relevant uønsket virkning efter behandling med valsartan i op til et år.

Der blev udført en samlet analyse af 560 pædiatriske, hypertensive patienter (i alderen 6-17 år), som enten fik valsartan alene [n=483] eller antihypertensiv kombinationsbehandling inklusive valsartan [n=77]. Ud af de 560 patienter havde 85 (15,2 %) patienter CKD (baseline-GFR < 90 ml/min/1,73 m2). I alt 45 (8,0 %) patienter udgik fra et studie på grund af bivirkninger. I alt 111 (19,8 %) patienter fik en bivirkning, hvoraf hovedpine (5,4 %), svimmelhed (2,3 %) og hyperkaliæmi (2,3 %) var de hyppigst forekommende bivirkninger. Hos patienter med CKD var de hyppigst forekommende bivirkninger hyperkaliæmi (12,9 %), hovedpine (7,1 %), forhøjet serum-kreatinin (5,9 %) og hypotention (4,7 %). Hos patienter uden CDK var de hyppigst forekommende bivirkninger hovedpine (5,1 %) og svimmelhed (2,7 %). Der blev hyppigere observeret bivirkninger hos patienter, som fik valsartan i kombination med andre antihypertensive lægemidler, end hos patienter, som fik valsartan alene.

Valsartans blodtryksreducerende virkning hos børn fra 1 til under 6 år er blevet evalueret i tre randomiserede, dobbeltblindet kliniske forsøg (hvert forsøg efterfulgt af en forlængelsesperiode). I det første studie, med 90 børn i alderen 1 til under 6 år, blev der observeret to dødsfald og isolerede tilfælde af markant forhøjede levertransaminaser. Disse tilfælde forekom i en population, som havde betydelig co-morbiditet. En årsagssammenhæng med valsartan er ikke fastslået. I de andre to studier, hvor 202 børn i alderen 1 år til under 6 år blev randomiseret, forekom ingen betydelige forhøjede levertransaminaser eller død med valsartan behandling.

I en samlet analyse af de to efterfølgende studier med 202 hypertensive børn (i alderen 1 år til under 6 år), modtog alle patienter valsartan monoterapi i de dobbeltblindede perioder (undtagen placebo seponeringsperioden). Deraf fortsatte 186 patienter enten i forlænget udgave af studiet eller i et open label studie. Af de 202 patienter havde 33 (16,3 %) underliggende kronisk nyresygdom (base-line eGFR <90 ml/min). I den dobbeltblinde periode, stoppede to patienter (1 %) på grund af en bivirkning. I den åbne del eller den forlængede del af studiet stoppede der fire patienter (2,1 %) på grund af en bivirkning. Under den dobbeltblinde periode oplevede 13 (7,0 %) mindst én bivirkning. De mest hyppige bivirkninger var opkastninger n = 3 (1,6 %) og diarré n = 2 (1,1 %). Der var én bivirkning (diarré) i gruppen med underliggende kronisk nyresygdom. I den åbne periode fik 5,4 % af patienterne (10/186) mindst én bivirkning. Den hyppigste bivirkning var nedsat appetit, der blev rapporteret hos to patienter (1,1 %). I både den dobbeltblindede periode og den åbne periode, blev hyperkaliæmi registreret hos én patient i hver periode. Der var ikke nogen tilfælde af hypotension eller svimmelhed i hverken den dobbeltblinde eller den åbne periode.

Hyperkaliæmi blev observeret oftere hos børn og unge i aldersgruppen 1 til under 18 år med en underliggende kronisk nyresygdom. Risikoen for hyperkaliæmi kan være større hos børn i alderen 1 til 5 år, sammenlignet med børn i alderen 6 til under 18 år.

Den sikkerhedsprofil, der er set i kontrollerede, kliniske studier hos patienter med post-myokardieinfarkt og/eller hjertesvigt, er anderledes end den overordnede sikkerhedsprofil, der er set hos hypertensive patienter. Dette kan skyldes patienternes underliggende sygdom. Bivirkninger, der forekom hos patienter med post-myokardieinfarkt og/eller hjertesvigt, er angivet i nedenstående tabel:

**Post-myokardieinfarkt og/eller hjertesvigt (kun undersøgt hos voksne patienter)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** | |
| Ikke kendt | Trombocytopeni |
| **Immunsystemet** | |
| Ikke kendt | Hypersensitivitetsreaktioner inklusive serumsyge |
| **Metabolisme og ernæring** | |
| Ikke almindelig | Hyperkaliæmi |
| Ikke kendt | Øget serum-kalium, hyponatriæmi |
| **Nervesystemet** | |
| Almindelig | Svimmelhed, stillingsbetinget svimmelhed |
| Ikke almindelig | Synkope, hovedpine |
| **Øre og labyrint** | |
| Ikke almindelig | Vertigo |
| **Hjerte** | |
| Ikke almindelig | Hjertesvigt |
| **Vaskulære sygdomme** | |
| Almindelig | Hypotension, ortostatisk hypotension |
| Ikke kendt | Vaskulitis |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | |
| Ikke almindelig | Hoste |
| **Mave-tarm-kanalen** | |
| Ikke almindelig | Kvalme, diarré |
| **Lever og galdeveje** | |
| Ikke kendt | Forhøjede leverfunktionstal |
| **Hud og subkutane væv** | |
| Ikke almindelig | Angioødem |
| Ikke kendt | Bulløs dermatit, udslæt, pruritus |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | |
| Ikke kendt | Myalgi |
| **Nyrer og urinveje** | |
| Almindelig | Nyresvigt og nedsat nyrefunktion |
| Ikke almindelig | Akut nyresvigt, forhøjet serum-kreatinin |
| Ikke kendt | Forhøjet blodurinstof |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | |
| Ikke almindelig | Asteni, træthed |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

Symptomer

Overdosering med valsartan kan resultere i udtalt hypotension, som kan føre til nedsat bevidsthedsniveau, kredsløbskollaps og/eller shock.

Behandling

Den terapeutiske vurdering afhænger af tidspunktet for indtagelse og af symptomernes art og alvor. I behandlingen er stabilisering af kredsløbet det vigtigste.

Såfremt der opstår hypotension, skal patienten placeres i rygliggende stilling, og blodvolumen skal korrigeres.

Det er usandsynligt, at valsartan fjernes ved hæmodialyse.

* 1. **Udlevering**

B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
2. **Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C 09 CA 03. Angiotensin II-antagonister, almindelig.

* 1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Valsartan er en oral, aktiv, potent og specifik angiotensin II-receptorantagonist. Det virker selektivt på AT1-receptor subtypen, som er ansvarlig for angiotensin IIs kendte virkninger. Efter hæmning af AT1-receptoren med valsartan forhøjes angiotensin IIs plasmaniveau. Dette kan stimulere den ublokerede AT2-receptor subtype, som tilsyneladende modvirker virkningen af AT1-receptoren. Valsartan udviser ikke partiel agonistaktivitet på AT1-receptoren og har en meget højere (ca. 20.000 gange) affinitet for AT1-receptoren end for AT2-receptoren. Valsartan er ikke kendt for at binde sig til eller blokere andre hormonreceptorer eller ion-kanaler, der vides at være vigtige for den kardiovaskulære regulering.

Valsartan hæmmer ikke ACE (også kendt som kininase II), som omdanner angiotensin I til angiotensin II og nedbryder bradykinin. Da der ikke er nogen virkning på ACE og ingen potensering af bradykinin eller substans P, er det usandsynligt, at angiotensin II-antagonister vil være forbundet med hoste. I kliniske studier, hvor valsartan blev sammenlignet med en ACE-hæmmer, var incidensen af tør hoste signifikant (P < 0,05) mindre hos patienter i valsartanbehandling end hos patienter i behandling med en ACE-hæmmer (henholdsvis 2,6 % versus 7,9 %). I et klinisk studie med patienter, som tidligere havde haft tør hoste under behandling med en ACE-hæmmer, konstateredes tør hoste hos 19,5 % af patienterne i valsartanbehandling, 19,0 % i thiazidbehandling, sammenholdt med 68,5 % i behandling med en ACE-hæmmer (P < 0,05).

*80 mg og 160 mg*

Hypertension

Når valsartan administreres til hypertensive patienter, sker der en reduktion af blodtrykket uden påvirkning af pulsen.

Efter oral indtagelse af en enkelt dosis sætter den antihypertensive virkning ind hos de fleste patienter i løbet af 2 timer, og den maksimale reduktion af blodtrykket opnås i løbet af 4-6 timer. Den antihypertensive virkning varer i 24 timer efter dosis. Ved gentagen dosering opnås den antihypertensive virkning i væsentlig grad inden for 2 uger, og maksimale virkninger opnås inden for 4 uger og opretholdes under vedvarende behandling. Ved kombination med hydrochlorthiazid opnås yderligere signifikant additiv blodtrykssænkning. Pludselig seponering af valsartan har ikke resulteret i rebound-hypertension eller andre kliniske uønskede hændelser.

Hos hypertensive patienter med type 2 diabetes og mikroalbuminuri har valsartan vist sig at reducere udskillelse af albumin via urinen. MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan)-studiet vurderede reduktionen i udskillelse af albumin via urinen (UAE) med valsartan (80-160 mg/od) versus amlodipin (5-10 mg/od), hos 332 type 2 diabetespatienter (gennemsnitsalder: 58 år; 265 mænd) med mikroalbuminuri (valsartan: 58 µg/min; amlodipin: 55,4 µg/min) og normalt eller højt blodtryk og med bevaret nyrefunktion (blodkreatinin <120 µmol/l). Efter 24 uger var UAE reduceret (p<0,001) med 42 % (–24,2 µg/min; 95 % konfidensinterval: –40,4 til –19,1) med valsartan og cirka 3 % (–1,7 µg/min; 95 % konfidensinterval: –5,6 til 14,9) med amlodipin trods ensartet reduktion af blodtryksværdierne i begge grupper.

DROP (The Diovan Reduction of Proteinuria)-studiet undersøgte yderligere virkningen af valsartan mht. reduktion af UAE hos 391 hypertensive patienter (BT=150/88 mmHg) med type2 diabetes, albuminuri (gennemsnit=102 µg/min; 20-700 µg/min) og bevaret nyrefunktion (gennemsnitlig serumkreatinin = 80 µmol/l). Patienterne blev randomiseret til en af 3 valsartandoser (160, 320 og 640 mg/od) og behandledes i 30 uger. Formålet med undersøgelsen var at bestemme den optimale valsartandosis til reduktion af UAE hos hypertensive patienter med type 2 diabetes. Efter 30 uger var den procentmæssige ændring af UAE signifikant reduceret med 36 % i forhold til baseline med valsartan 160 mg (95 % konfidensinterval: 22 til 47 %) og med 44 % med valsartan 320 mg (95 % konfidensinterval: 31 til 54 %). Heraf udledtes, at 160-320 mg valsartan gav klinisk relevante reduktioner af UAE hos hypertensive patienter med type 2 diabetes.

*40 mg, 80 mg og 160 mg*

Nyligt myokardieinfarkt

VALIANT-studiet (The VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial) var et randomiseret, kontrolleret, multinational, dobbeltblindet studie med 14.703 patienter med akut myokardieinfarkt og tegn, symptomer eller radiologisk verificeret kongestivt hjertesvigt og/eller venstre ventrikulær systolisk dysfunktion (påvist ved en uddrivningsfraktion på ≤ 40 % ved radionukleid ventrikulografi eller ≤ 35 % ved ekkokardiografi eller ventrikulær kontrast-angiografi). Patienterne blev randomiseret, inden for 12 timer til 10 dage efter indtræden af symptomer på myokardieinfarkt, til valsartan, captopril eller en kombination af begge. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 2 år. Det primære endepunkt var tid til mortalitet uanset årsag.

Valsartan var lige så effektivt som captopril til reduktion af totalmortalitet efter myokardieinfarkt. Totalmortaliteten var ensartet i valsartangruppen (19,9 %), captoprilgruppen (19,5 %) og valsartan- + captoprilgruppen (19,3 %). Kombinationen af valsartan og captopril gav ikke yderligere fordele i forhold til captopril alene. Der var ingen forskel mellem valsartan og captopril med hensyn til totalmortalitet, baseret på alder, køn, race, baseline-behandlinger eller tilgrundliggende sygdom. Valsartan var også effektivt med hensyn til forlængelse af tiden til og reduktion af kardiovaskulær mortalitet, hospitalisering for hjertesvigt, recidiverende myokardieinfarkt, genoplivning ved hjertestop samt non-fatal apopleksi (sekundært sammensat endepunkt).

Sikkerhedsprofilen for valsartan stemte overens med det kliniske forløb hos patienter behandlet efter myokardieinfarkt. Med hensyn til nyrefunktion blev der observeret fordobling af serumkreatinin hos 4,2 % af de valsartan-behandlede patienter, 4,8 % af patienterne behandlet med valsartan+captopril og 3,4 % af de captopril-behandlede patienter. Ophør som følge af forskellige former for nyreinsufficiens forekom hos 1,1 % af de valsartan-behandlede patienter, 1,3 % af patienterne behandlet med valsartan+captopril og 0,8 % af de captopril-behandlede patienter. Der bør inkluderes en vurdering af nyrefunktionen ved evaluering af patienterne efter myokardieinfarkt.

Der var ingen forskel i totalmortalitet, kardiovaskulær mortalitet eller morbiditet, når betablokkere blev administreret sammen med kombinationen af valsartan og captopril, valsartan alene eller captopril alene. Uafhængigt af forsøgsmedicinen var mortaliteten lavere i den gruppe af patienter der blev behandlet med betablokkere, hvilket tyder på, at den kendte fordel ved betablokkere hos denne population opretholdtes i dette studie.

*40 mg, 80 mg og 160 mg*

Hjertesvigt

Val-HeFT var et randomiseret, kontrolleret, multinationalt, klinisk studie, hvor valsartan blev sammenlignet med placebo med hensyn til morbiditet og mortalitet hos 5010 patienter med hjertesvigt NYHA-klasse II (62 %), III (36 %) og IV (2 %) i konventionel behandling samt LVEF <40 % og LVIDD (left ventricular internal diastolic diameter) >2,9 cm/m2. Basis behandling inkluderede ACE-hæmmere (93 %), diuretika (86 %), digoxin (67 %) og betablokkere (36 %). Den gennemsnitlige varighed af opfølgning var næsten 2 år. Gennemsnitlig daglig dosis af valsartan i Val-HeFT var 254 mg. Studiet havde 2 primære effektmål: mortalitet af enhver årsag (tid til død) og samlet mortalitet og hjertesvigts­morbiditet (tid til første sygdomshændelse) defineret som død, pludselig død med genoplivning, hospitalisering for hjertesvigt eller administration af intravenøse inotropika eller vasodilatorer i 4 timer eller derover uden hospitalisering.

Mortalitet af enhver årsag var ensartet (p=NS) i valsartangruppen (19,7 %) og i placebogruppen (19,4 %). Den primære fordel var på 27,5 % (95 % konfidensinterval: 17 til 37 %) reduktion af risiko for tid til første hospitalisering pga. hjertesvigt (13,9 % vs. 18,5 %). Resultater, der taler til fordel for placebo (samlet mortalitet og morbiditet var 21,9 % i placebogruppen vs. 25,4 % i valsartangruppen) blev observeret hos de patienter, der fik tredobbelt kombination af en ACE-hæmmer, en beta-blokker og valsartan.

I en undergruppe af patienter, der ikke fik en ACE-hæmmer (n=366), var morbiditets­fordelene størst. I denne undergruppe blev mortaliteten uanset årsag signifikant reduceret med valsartan sammenlignet med placebo med 33 % (95 % konfidensinterval: –6 % til 58 %) (17,3 % valsartan vs. 27,1 % placebo) og den samlede mortalitets- og morbiditetsrisiko blev signifikant reduceret med 44 % (24,9 % valsartan vs. 42,5 % placebo).

Hos patienter, der fik en ACE-hæmmer uden betablokker, var mortaliteten uanset årsag ensartet (p=NS) i valsartan- (21,8 %) og placebo- (22,5 %) gruppen. Den samlede mortalitets- og morbiditetsrisiko blev signifikant reduceret med 18,3 % (95 % konfidensinterval: 8 % til 28 %) med valsartan sammenlignet med placebo (31,0 % vs. 36,3 %).

I den samlede Val-HeFT population viste patienter behandlet med valsartan signifikante forbedringer i NYHA-klasse og tegn og symptomer på hjertesvigt, inklusive dyspnø, træthed, ødem og rallen sammenlignet med placebo. Patienter behandlet med valsartan havde bedre livskvalitet, påvist ved ændring i livskvalitetsscore (Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life score) fra baseline ved effektmål end placebo. Uddrivningsfraktionen øgedes signifikant, og LVIDD reduceredes signifikant fra baseline til endepunkt hos patienter behandlet med valsartan sammenlignet med placebo.

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning.

VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller hypotension observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelen ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

*Pædiatrisk population*

Hypertension

Valsartans antihypertensive virkning er blevet evalueret i fire randomiserede, dobbeltblindede kliniske studier med 561 pædiatriske patienter i alderen 6 til under 18 år og med 165 pædiatriske patienter i alderen 1 til 6 år.

Nyre- og urinvejslidelser og fedme var de mest almindelige underliggende medicinske tilstande, som bidrog til hypertension hos børnene inkluderet i disse studier.

*Klinisk erfaring med børn på eller over 6 år*

I et klinisk studie med 261, der inkluderede hypertensive pædiatriske patienter i alderen 6 til 16 år, fik patienter, som vejede <35 kg 10, 40 eller 80 mg valsartantabletter dagligt (lav, middel og høj dosis), og patienter, som vejede >35 kg fik 20, 80 eller 160 mg valsartantabletter dagligt (lav, middel og høj dosis). Ved slutningen af 2 uger reducerede valsartan både systolisk og diastolisk blodtryk på en dosisafhængig måde.

Overordnet reducerede de tre dosisniveauer af valsartan (lav, middel og høj) signifikant det systoliske blodtryk med henholdsvis 8, 10, 12 mmHg fra baseline. Patienter blev igen randomiseret til enten at fortsætte med at få den samme dosis af valsartan, eller blev skiftet til placebo. Hos patienter, som forsatte med at få middel og højdosis af valsartan, var systolisk blodtryk ved *trough* -4 og -7 mmHg lavere end hos patienter, som fik placebobehandling. Hos patienter, som fik den lave dosis af valsartan, var systolisk blodtryk ved *trough* tilsvarende det for patienter, som fik placebobehandling. Samlet var den dosisafhængige antihypertensive virkning af valsartan konstant tværs over alle demografiske undergrupper.

I et andet klinisk forsøg, hvor 300 hypertensive pædiatriske patienter i alderen 6 til under 18 år, blev egnede patienter randomiseret til at få valsartan eller enalapriltabletter i 12 uger. Børn, der vejede mellem >18 kg og <35 kg fik valsartan 80 mg eller enalapril 10 mg. De patienter der vejede mellem >35 kg og <80 kg fik valsartan 160 mg eller enalapril 20 mg og de der var >80 kg fik valsartan 320 mg eller enalapril 40 mg. Sænkningen i systolisk blodtryk var ens for patienter, som fik valsartan (15 mmHg) og enalapril (14 mmHg) (non-inferioritet p-værdi <0,0001). Der blev set ensartede resultater for diastolisk blodtryk med reduktioner på 9,1 mmHg og 8,5 mmHg med henholdsvis valsartan og enalapril.

I et tredje åbent klinisk studie, med 150 hypertensive pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år, fik egnede patienter (systolisk BT ≥95. percentil for alder, køn og højde) valsartan i 18 måneder for at evaluere sikkerhed og tolerabilitet. Ud af de 150 patienter, som deltog i dette studie, fik 41 patienter også antihypertensiv medicin samtidig. Patienterne blev doseret ud fra deres vægtkategorier for start- og vedligeholdelsesdoser. Patienter, som vejede >18 til <35 kg, ≥35 til <80 kg og ≥80 til <160 kg, fik henholdsvis 40 mg, 80 mg og 160 mg, og doserne blev titreret til henholdsvis 80 mg, 160 mg og 320 mg efter én uge. Halvdelen af patienterne i studiet (50,0 %, n=75) havde CKD, heraf havde 29,3 % (44) af patienterne CKD i stadie 2 (GFR 60 – 80 ml/min/1,73 m2) eller stadie 3 (GFR 30 – 59 ml/min/1,73 m2). Den gennemsnitlige sænkning i systolisk blodtryk var 14,9 mmHg hos alle patienter (baseline 133,5 mmHg), 18,4 mmHg hos patienter med CKD (baseline 131,9 mmHg) og 11,5 mmHg hos patienter uden CKD (baseline 135,1 mmHg). Procentdelen af patienter, som opnåede overordnet BT-kontrol (både systolisk og diastolisk BT <95. percentil), var lidt højere i CKD-gruppen (79,5 %) sammenlignet med ikke-CKD-gruppen (72,2 %).

*Klinisk erfaring med børn under 6 år*

Der er blevet gennemført tre kliniske forsøg med i alt 291 patienter i aldersgruppen 1 til 5 år. I disse forsøg blev der ikke inkluderet børn under 1 år.

I det første forsøg med 90 patienter, kunne der ikke vises et dosisrespons men i det andet forsøg med 75 patienter, blev højere doser af valsartan forbundet med større blodtrykssænkning.

Det tredje forsøg varede 6 uger, og var randomiseret dobbeltblindet forsøg, til at evaluere dosis-respons virkninger af valsartan hos 126 børn med hypertension i alderen 1 til 5 år, med eller uden underliggende kronisk nyresygdom, randomiseret til enten 0,25 mg/kg eller 4 mg/kg legemsvægt. Ved endepunktet var det gennemsnitlige systoliske blodtryk og gennemsnitlige diastoliske blodtryk, med valsartan 4,0 mg/kg sammenlignet med valsartan 0,25 mg/kg blevet reduceret til henholdsvist 8.5/6,8 mmHg og 4.1/0,3 mmHg (p=0,0157/p<0,0001). Ligeledes havde undergruppen med underliggende kronisk nyresygdom også vist reduceret gennemsnitligt systolisk blodtryk og gennemsnitligt diastolisk blodtryk, med valsartan 4,0 mg/kg sammenlignet med valsartan 0,25 mg/kg (henholdsvist 9,2/6,5 mmHg og 1,2/ +1,3 mmHg).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har frafaldet forpligtigelsen til at indsende undersøgelsesresultater med valsartan til hjertesvigt og hjertesvigt efter et nyligt myokardieinfarkt i alle aldre af den pædiatriske population. Se pkt. 4.2 for information om brug til børn.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

*Absorption*

Efter oral administration af valsartan alene nås maksimale plasmakoncentrationer af valsartan efter 2–4 timer med tabletter og 1-2 timer med opløsningsformulering. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed er henholdsvis 23 % og 39 % med tabletter og oral opløsning. Valsartans systemiske eksponering og maksimale plasmakoncentration er omkring 1,7 og 2,2 gange større for opløsningen sammenlignet med tabletterne.

Føde reducerer eksponeringen (målt ved AUC) for valsartan med cirka 40 %, og den maksimale plasmakoncentration (Cmax) med cirka 50 %, selv om valsartan­koncentrationen i plasma fra cirka 8 timer efter doseringen er ens for gruppen med føde og en fastende gruppe. Denne reduktion i AUC er dog ikke ledsaget af nogen klinisk signifikant reduktion af den terapeutiske virkning, og valsartan kan derfor gives med eller uden føde.

*Fordeling*

Steady-state fordelingsvolumen af valsartan efter intravenøs administration er cirka 17 liter, hvilket tyder på, at valsartan ikke fordeles i omfattende grad i væv. Valsartan er i høj grad bundet til serumproteiner (94–97 %), hovedsageligt serumalbumin.

*Biotransformation*

Valsartan biotransformeres ikke i stort omfang, idet kun cirka 20 % af dosis genfindes som metabolitter. En hydroxymetabolit er blevet identificeret i plasma i lave koncentrationer (mindre end 10 % af valsartans AUC). Denne metabolit er farmakologisk inaktiv.

*Elimination*

Valsartan udviser tokompartment halveringskinetik (t½α <1 time og t½ß omkring 9 timer). Valsartan udskilles primært ved galdeudskillelse i fæces (cirka 83 % af dosis) og renalt i urin (cirka 13 % af dosis), hovedsageligt som uomdannet stof. Efter intravenøs administration er valsartans plasma-clearence cirka 2 l/t, og den renale clearance er 0,62 l/t (cirka 30 % af den totale clearance). Halveringstiden for valsartan er 6 timer.

Patienter med hjertesvigt

Valsartans gennemsnitlige tid til maksimal koncentration og udskillelses-halveringstid hos patienter med hjertesvigt svarer til det, der er observeret hos raske frivillige. AUC- og Cmax værdier for valsartan er omtrent proportionale med stigende dosis over det kliniske dosisspænd (40-160 mg, 2 gange dagligt). Den gennemsnitlige akkumuleringsfaktor er ca. 1,7. Den tilsyneladende clearance for valsartan er ca. 4,5 l/t efter oral administration. Alder påvirker ikke den tilsyneladende clearance hos patienter med hjertesvigt.

***Specielle patientpopulationer***

Ældre

Hos nogle ældre patienter blev der observeret en noget højere plasmakoncentration af valsartan end hos yngre patienter, men det er ikke vist at have nogen klinisk signifikans.

Nedsat nyrefunktion

Som forventet for et stof med en nyre-clearance på kun 30 % af total plasmaclearance er der ikke observeret nogen korrelation mellem nyrefunktion og systemisk eksponering af valsartan. Dosisjustering er derfor ikke påkrævet for patienter med nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance >10 ml/min). Der findes ingen erfaring mht. sikker brug hos patienter med en kreatinin-clearance < 10 ml/min og patienter i dialysebehandling, derfor bør valsartan anvendes med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 4.2 og 4.4). Valsartan er i høj grad bundet til plasmaproteiner, og det er derfor usandsynligt, at det kan fjernes ved dialyse.

Nedsat leverfunktion

Cirka 70 % af den absorberede dosis udskilles i galden, hovedsageligt i uændret form. Valsartan gennemgår ikke nogen nævneværdig biotransformation. Der blev observeret en fordobling af eksponeringen (AUC) hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Der blev dog ikke observeret nogen korrelation mellem valsartan-koncentrationer i blodet og graden af leverinsufficiens. Valsartan er ikke undersøgt hos patienter med alvorlig leverinsufficiens (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

*Pædiatrisk population*

I et studie med 26 pædiatriske hypertensive patienter (aldersgruppen 1 til 16 år), der fik en enkeltdosis af en suspension med valsartan (gennemsnitlig 0,9 til 2 mg/kg med en maksimal dosis på 80 mg) var clearance (liter/time/kg) af valsartan ensartet på tværs af aldersgruppe fra 1 til 16 år og lignende til det for voksne, som fik samme formulering (se information om absorption i afsnit 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Anvendelse til pædiatriske patienter med en kreatininclearence <30 ml/min og til pædiatriske patienter i dialyse er ikke undersøgt. Valsartan frarådes derfor til disse patienter. Dosisjustering til pædiatriske patienter med en kreatininclearance >30 ml/min er ikke nødvendig. Nyrefunktion og serumkalium skal monitoreres tæt (se pkt. 4.2 og 4.4).

* 1. **Prækliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale.

Hos rotter førte maternelle toksiske doser (600 mg/kg/dag) i de sidste dage af drægtighedsperioden samt i dieperioden til lavere overlevelse, lavere vægtforøgelse og forsinket udvikling (pinna-løsning og åbning af øregang) hos ungerne (se pkt. 4.6). Disse doser hos rotter (600 mg/kg/dag) er cirka 18 gange højere end den anbefalede humane maksimumdosis, udregnet ifølge mg/m2 (beregningerne går ud fra en oral dosis på 320 mg/dag til en patient, der vejer 60 kg).

I prækliniske sikkerhedsstudier på rotter forårsagede høje doser valsartan (200-600 mg/kg legemsvægt) reduktion af blodtal (erytrocytter, hæmoglobin og hæmatokritværdi) og tegn på ændringer i den renale hæmodynamik (lettere forhøjet plasma-urinstof, samt renal tubulær hyperplasi og basofili hos hanner).

Disse doser hos rotter (200 og 600 mg/kg/dag) er cirka 6 til 18 gange højere end den anbefalede humane maksimumdosis, udregnet ifølge mg/m2 (beregningerne går ud fra en oral dosis på 320 mg/dag til en patient, der vejer 60 kg).

Hos silkeaber, som fik lignende doser, sås det samme, skønt mere alvorlige ændringer, især i nyrerne, hvor ændringerne udviklede sig til nefropati, som omfattede forhøjet urinstof og serum-kreatinin.

Hypertrofi i de renale juxtaglomerulære celler sås også hos begge arter. Alle ændringer ansås for at være forårsaget af valsartans farmakologiske virkning, som især hos silkeaber giver forlænget hypotension. Hypertrofi af de renale juxtaglomerulære celler synes ikke at have relevans for mennesker, som får terapeutiske doser valsartan.

*Pædiatrisk population*

Daglig oral dosering til neonatale/unge rotter (fra dag 7 postnatal til dag 70 postnatal) med valsartan ved doser så små som 1 mg/kg/dag (omkring 10-35 % af den maksimale anbefalede pædiatriske dosis på 4 mg/kg/dag på basis af systemisk eksponering) viste vedvarende, irreversibel nyreskade. Disse her omtalte virkninger repræsenterer en forventet overdreven farmakologisk virkning af ACE-hæmmere og angiotensin-II type I-blokkere. Sådanne virkninger observeres, hvis rotter behandles de første 13 dage af livet.

Denne periode er sammenfaldende med 36 ugers svangerskab hos mennesker, som en gang imellem kan forlænges op til 44 uger efter undfangelse hos mennesker. Rotterne i juvenil valsartanforsøget blev doseret op til dag 70, og virkningen på nyreudviklingen (4-6 uger postnatal) kan ikke udelukkes. Funktionel nyreudvikling er en fortsat proces inden for det første leveår hos mennesker. Som konsekvens kan en klinisk relevans hos børn <1 år ikke udelukkes, mens prækliniske data ikke indikerer bekymring omkring sikkerheden for børn over 1 år.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
   1. **Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon

Croscarmellosenatrium

Kolloid, vandfri silica

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol 4000

Jernoxid, gul (E172)\*

Jernoxid, rød (E172)

\*Kun i 160 mg tabletter

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

5 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C. Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

* 1. **Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blister.

* 1. **Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

2care4 ApS

Stenhuggervej 12

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

80 mg: 63213

160 mg: 63212

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

24. februar 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

23. maj 2022