

 21. september 2018

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Valsartan ”Jubilant”, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 28931

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Valsartan ”Jubilant”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 320 mg valsartan.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 315 mg vandfri lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

Gule, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, som er cirka 20,45 mm lange og 9,65 mm brede og præget med ‘C5’ på den ene side og glatte på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Hypertension

Behandling af essentiel hypertension hos voksne og hypertension hos børn og unge i alderen 6-18 år.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

Hypertension

Den anbefalede startdosis af Valsartan ”Jubilant” er 80 mg en gang daglig. Den antihypertensive effekt ses i betydelig grad inden for 2 uger, og maksimal effekt 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 ”Jubilant” kan også administreres sammen med andre antihypertensive lægemidler. Ved tilføjelse af et diuretikum som f.eks. hydrochlorthiazid vil blodtrykket falde yderligere hos disse patienter (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

**Yderligere informationer vedrørende særlige populationer**

Ældre

Der kræves ingen dosisjustering hos ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen dosisjustering for voksne patienter med en kreatininclearance >10 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2). Samtidig brug af valsartan og aliskiren er kontraindiceret til patienter med nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m2 (se pkt. 4.3).

Diabetes mellitus

Samtidig brug af valsartan og aliskiren er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion

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

Pædiatrisk population

*Pædiatrisk hypertension*

*Børn og unge i alderen 6- 18 år*

Startdosis er 40 mg en gang daglig til børn, der vejer under 35 kg, og 80 mg en gang daglig til børn, der vejer 35 kg eller mere. Dosis bør justeres i henhold til virkningen på blodtrykket. Maksimale doser undersøgt i kliniske forsøg er angivet i tabellen nedenfor. Højere doser end dem, der er anført, er ikke undersøgt og anbefales derfor ikke.

|  |  |
| --- | --- |
| Vægt | Maksimaldosis undersøgt i kliniske forsøg |
| ≥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 er imidlertid ikke fastsat for børn i alderen 1-6 år.

*Brug til pædiatriske patienter i aldersgruppen 6-18 år med nedsat nyrefunktion*

Brug til pædiatriske patienter med kreatininclearance <30 ml/min og til pædiatriske patienter i dialyse er ikke undersøgt. Valsartan anbefales derfor ikke til disse patienter. Dosisjustering er ikke nødvendig til pædiatriske patienter med kreatininclearance >30 ml/min. Nyrefunktion og serum-kalium skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Brug til pædiatriske patienter i alderen 6-18 år med nedsat leverfunktion*

Som hos voksne er Valsartan ”Jubilant” kontraindiceret hos pædiatriske patienter med svært nedsat leverfunktion, biliær cirrose og hos patienter med kolestase (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Der er begrænset klinisk erfaring med Valsartan ”Jubilant” hos pædiatriske patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion. Dosis af valsartan bør ikke overskride 80 mg hos disse patienter.

**Administrationsmetode**

Valsartan ”Jubilant” kan tages uafhængigt af måltider og bør tages sammen med vand.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Alvorlig leverinsufficiens, biliær cirrose og kolestase.
* Andet og tredje trimester af graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).
* Samtidig brug af angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA’er), herunder valsartan, eller af angiotensin-konverterende enzymhæmmere (ACE-hæmmere) og aliskiren hos patienter med diabetes mellitus eller patienter med nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73m2) (se pkt. 4.4 og 4.5).

**4.4 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 til patienter med kreatininclearance <10 ml/min og til patienter i dialyse. Valsartan skal derfor bruges med forsigtighed hos disse patienter. Dosisjustering er ikke nødvendig til voksne patienter med kreatininclearance >10 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2).

Samtidig brug af AIIRA’er, herunder valsartan, eller af ACE-hæmmere og aliskiren hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73m2) er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.5).

Nedsat leverfunktion

Valsartan ”Jubilant” bør anvendes med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion uden kolestase (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 Jubilant hos patienter med alvorlig natrium- og/eller væskemangel, såsom patienter, der får høje doser af diuretika. Natrium- og/eller væskemangel bør derfor korrigeres før behandlingsstart med valsartan, 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 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 nyrearteriestenose.

Nyretransplantation

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

Primær hyperaldosteronisme

Patienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med Valsartan ”Jubilant”, 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 AIIRA’er bør ikke påbegyndes under graviditet. Medmindre fortsat AIIRA-behandling anses for at være absolut nødvendig, bør patienter, der planlægger at blive gravide, skifte til alternativ antihypertensiv behandling med fastlagt sikkerhedsprofil ved brug under graviditet. Når graviditet er konstateret, bør behandling med AIIRA’er straks seponeres, og anden behandling iværksættes, hvis det skønnes hensigtsmæssigt (se pkt. 4.3 og 4.6).

Angioødem i anamnesen

Angioødem, herunder hævelse af larynx og glottis, hvilket kan forårsage luftvejsobstruktion og/eller hævelse af ansigt, læber, svælg og/eller tunge, er rapporteret hos patienter, der blev behandlet med valsartan. Nogle af disse patienter har tidligere haft angioødem med andre lægemidler, herunder ACE-hæmmere. Behandling med valsartan bør seponeres med det samme hos patienter, der får angioødem, og valsartan bør ikke administreres igen.

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 Valsartan ”Jubilant” kan associeres med forringelse af nyrefunktionen.

Dobbelthæmning 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*

Brug til pædiatriske patienter med kreatininclearance <30 ml/min og til pædiatriske patienter i dialyse er ikke undersøgt. Valsartan anbefales derfor ikke til disse patienter. Dosisjustering er ikke nødvendig til pædiatriske patienter med kreatininclearance >30 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2). Nyrefunktion og serumkalium skal monitoreres tæt under behandling med valsartan. Dette gælder særligt, når valsartan gives ved tilstedeværelse af andre tilstande (feber, dehydrering), som kan forringe nyrefunktionen. Samtidig brug af AIIRA’er, herunder valsartan, eller af ACE-hæmmere og aliskiren hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73m2) er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.5).

*Nedsat leverfunktion*

Som hos voksne er valsartan kontraindiceret hos pædiatriske patienter med svært nedsat leverfunktion, biliær cirrose og hos patienter med kolestase (se pkt. 4.3 og 5.2). Der er begrænset klinisk erfaring med Valsartan ”Jubilant” hos pædiatriske patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Valsartan-dosis bør ikke overskride 80 mg hos disse patienter.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose.

Patienter med sjælden arvelig galactoseintolerans, Lapp-lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke tage denne medicin.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet med AIIRA’er, ACE-hæmmere eller aliskiren

Der skal udvises forsigtighed, når AIIRA'er, herunder Valsartan ”Jubilant” administreres samtidig med andre midler, der hæmmer renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS), såsom ACE-hæmmere eller aliskiren (se pkt. 4.4).

Samtidig brug af angiotensin-receptorantagonister (AIIRA’er), herunder valsartan, eller af ACE-hæmmere og aliskiren hos patienter med diabetes mellitus eller patienter med nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73m2) er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.4).

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 brug af lithium og ACE-hæmmere eller angiotensin-receptorantagonister, herunder valsartan. Hvis kombinationen viser sig nødvendig, anbefales omhyggelig monitorering af serum-lithium-niveauerne. Hvis der også anvendes et diuretikum, er risikoen for lithiumtoksicitet sandsynligvis endnu højere.

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

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‘er), herunder selektive COX-2-hæmmere, acetylsalicylsyre >3 g/dag og ikke-selektive NSAID’er*

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

*Transportører*

In vitro-data indikerer, at valsartan er et substrat af leveroptagelsestransportøren OATP1B1/OATP1B3 og effluxtransportøren MRP2. Den kliniske relevans af disse resultater kendes ikke. Samtidig administration af hæmmere af optagelsestransportøren (f.eks. rifampin, ciclosporin) eller effluxtransportøren (f.eks. ritonavir) kan øge valsartans systemiske eksponering. Passende forsigtighed skal udvises, når samtidig behandling med sådanne lægemidler begyndes eller afsluttes.

*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.

Pædiatrisk population

Hos børn og unge med hypertension, hvor underliggende renale abnormiteter er almindelige, anbefales det at være forsigtig med samtidig brug af valsartan og andre stoffer, der hæmmer renin-angiotensin-aldosteron-systemet, idet serumkalium kan øges. Nyrefunktion og serumkalium skal monitoreres tæt.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

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

Graviditet

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

Epidemiologisk 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 AIIRA’er, men lignende risici kan eksistere for denne gruppe af lægemidler. Medmindre fortsat behandling med AIIRA’er 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 AIIRA’er afbrydes med det samme, og om nødvendigt skal en anden behandling påbegyndes.

Eksponering for behandling med AIIRA’er under andet og tredje trimester er kendt for at medføre human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, forsinket kranieossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi), se også pkt. 5.3.

Det anbefales at udføre ultralydsscanning for at tjekke nyrefunktionen og kraniet, hvis fosteret har været udsat for AIIRA’er fra andet trimester.

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

Amning

Da der ikke foreligger oplysninger om brug af valsartan under amning, anbefales Valsartan ”Jubilant” ikke. Andre behandlinger med bedre fastlagte sikkerhedsprofiler under amning anbefales, især ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte børn.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

I kontrollerede, kliniske undersøgelser af voksne patienter med hypertension var den samlede hyppighed 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 undersøgelser, erfaring efter markedsføring og laboratoriefund er angivet i nedenstående tabel ordnet efter organklassesystemet.

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) inklusive isolerede rapporter. 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, herunder serumsyge  |
| **Metabolisme og ernæring** |
| Ikke kendt  | Øget serum-kalium, hyponatriæmi  |
| **Øre og labyrint** |
| Ikke almindelig  | Vertigo  |
| **Vaskulære sygdomme** |
| Ikke kendt  | Vasculitis  |
| **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, dermatitis bullosa, udslæt, pruritus |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Ikke kendt  | Myalgi  |
| **Nyrer og urinveje** |
| Ikke kendt  | Nyresvigt og nyreinsufficiens, 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 forsøg (hvert af dem efterfulgt af en forlænget periode eller et forlængelsesforsøg) og et åbent forsøg. Disse forsøg inkluderede 711 pædiatriske patienter i alderen 6 til mindre end 18 år med og uden kronisk nyresygdom (CKD), hvoraf 560 patienter modtog valsartan. Med undtagelse af enkeltstående gastrointestinale bivirkninger (såsom mavesmerter, kvalme, opkastning) og svimmelhed, er der ikke set relevante forskelle i sikkerhedsprofilerne (bivirkningernes type, frekvens eller alvorlighed) for pædiatriske patienter i aldersgruppen 6 til mindre end 18 år og det, der tidligere er rapporteret for voksne patienter.

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

I et dobbeltblindet, randomiseret forsøg med 90 børn i alderen 1 til 6 år, som blev efterfulgt af en etårig forlængelse med åben behandling, blev der observeret to dødsfald og isolerede tilfælde af markant forhøjede levertransaminaser. Disse tilfælde forekom i en population, som havde betydelig comorbiditet. En årsagssammenhæng med valsartan er ikke fastslået. I et andet forsøg, hvor 75 børn i alderen 1 til 6 år blev randomiseret, forekom ingen signifikant forhøjede levertransaminaser eller død ved valsartanbehandling.

Hyperkaliæmi blev observeret oftere hos børn og unge i alderen 6 til 18 år med en underliggende kronisk nyresygdom.

Der blev udført en poolet analyse af 560 pædiatriske hypertensive patienter (i alderen 6 til 17 år), der enten modtog monoterapi med valsartan [n=483] eller kombinationsterapi med antihypertensiv medicin, herunder valsartan [n=77]. Af de 560 patienter havde 85 (15,2 %) CKD (baseline GFR <90 ml/min/1,73m2). I alt 45 (8,0 %) patienter afbrød et forsøg på grund af bivirkninger. I alt 111 (19,8 %) patienter oplevede en bivirkningsreaktion (ADR – adverse drug reaction), hvor de hyppigste bivirkningsreaktioner var hovedpine (5,4 %), svimmelhed (2,3 %) og hyperkaliæmi (2,3 %). Hos patienter med CKD var de hyppigste bivirkningsreaktioner hyperkaliæmi (12,9 %), hovedpine (7,1 %), forhøjet blod-kreatinin (5,9 %) og hypotension (4,7 %). Hos patienter uden CKD var de hyppigste bivirkningsreaktioner hovedpine (5,1 %) og svimmelhed (2,7 %). Bivirkningsreaktioner blev observeret hyppigere hos patienter, der modtog valsartan i kombination med andre antihypertensiva, end valsartan alene.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale 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)

E-mail: dkma@dkma.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

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

Behandling

De terapeutiske tiltag 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 der bør hurtigt gives salt- og væskesupplement.

Det er usandsynligt, at valsartan fjernes ved hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

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

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Valsartan er en oralt aktiv, potent og specifik angiotensin-II-receptorantagonist. Det virker selektivt på AT1-receptor-subtypen, som er ansvarlig for angiotensin-II's kendte virkninger. Efter hæmning af AT1-receptoren med valsartan forhøjes angiotensin-II’s plasmaniveau. Dette kan stimulere den ublokerede AT2-receptor-subtype, som tilsyneladende modvirker effekten 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 undersøgelser, 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 en klinisk undersøgelse 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).

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 renale 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 dele. 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.

Samtidig brug af aliskiren og en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist er kontraindiceret hos patienter med type 2-diabetes mellitus eller nyreinsufficiens (GFR < 60 ml/min/m2).

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 effekt 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 effekt varer i 24 timer efter dosis. Ved gentagen dosering opnås den antihypertensive effekt i væsentlig grad inden for 2 uger, og maksimale effekter 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)-undersøgelsen 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 (blod-kreatinin <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.

Virkningen af valsartan mht. reduktion af UAE hos 391 hypertensive patienter (BT=150/88 mmHg) med type 2-diabetes, albuminuri (gennemsnit=102 µg/min; 20-700 µg/min) og bevaret nyrefunktion (gennemsnitlig serumkreatinin = 80 µmol/l) blev yderligere undersøgt. Patienterne blev randomiseret til en af 3 valsartandoser (160, 320 og 640 mg/od) og behandlet 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.

Pædiatrisk population

*Hypertension*

Valsartans antihypertensive virkning er blevet evalueret i fire randomiserede, dobbeltblindede kliniske forsøg med 561 pædiatriske patienter i alderen 6 til 18 år og med 165 pædiatriske patienter i alderen 1 til 6 år. Nyre- og urinvejslidelser og fedme var de mest almindelige underliggende sygdomstilstande, som kunne bidrage til hypertension hos børnene inkluderet i disse forsøg.

*Klinisk erfaring med børn på eller over 6 år*

I et klinisk forsøg, der inkluderede 261 hypertensive pædiatriske patienter i alderen 6 til 16 år, fik patienter, som vejede <35 kg, 10, 40 eller 80 mg valsartantabletter daglig (lav, middel og høj dosis), og patienter, som vejede ≥ 35 kg, fik 20, 80 eller 160 mg valsartantabletter daglig (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. Patienterne blev derefter randomiseret til enten at fortsætte med at få den samme dosis af valsartan eller til at skifte til placebo. Hos patienter, som forsatte med at få middel og høj dosis 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 på tværs af alle demografiske undergrupper.

I et andet klinisk forsøg, hvor 300 hypertensive pædiatriske patienter i alderen 6 til 18 år indgik, blev egnede patienter randomiseret til at få valsartan- eller enalapriltabletter i 12 uger. Børn, der vejede ≥18 kg og <35 kg, fik valsartan 80 mg eller enalapril 10 mg. De patienter, der vejede ≥35 kg og <80 kg, fik valsartan 160 mg eller enalapril 20 mg, og de, der vejede ≥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 forsøg, hvor 150 pædiatriske hypertensive patienter i alderen 6 til 17 år indgik, fik egnede patienter (systolisk BP ≥ 95. percentil for alder, køn og højde) valsartan i 18 måneder med henblik på at evaluere sikkerhed og tolerabilitet. Af de 150 patienter, der deltog i dette forsøg, fik 41 patienter også samtidig antihypertensiv medicin. Patienternes start- og vedligeholdelsesdoser var baseret på deres vægtkategorier. Patienter, der vejede ≥ 18 til < 35 kg, ≥ 35 til < 80 kg og ≥ 80 til < 160 kg, modtog 40 mg, 80 mg og 160 mg, og doserne blev titreret til henholdsvis 80 mg, 160 mg og 320 mg efter en uge. Halvdelen af de inkluderede patienter (50,0 %, n=75) havde CKD, mens 29,3 % (44) af patienterne havde CKD stadie 2 (GFR 60 – 89 ml/min/1,73 m2) eller stadie 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73 m2). De gennemsnitlige fald 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, der opnåede en samlet BP-kontrol (både systolisk og diastolisk BP < 95. percentil), var en smule højere hos CKD-gruppen (79,5 %) sammenlignet med non-CKD-gruppen (72,2 %).

*Klinisk erfaring med børn under 6 år*

Der er blevet gennemført to kliniske forsøg med patienter i aldersgruppen 1 til 6 år med henholdsvis 90 og 75 patienter. I disse forsøg blev der ikke inkluderet børn under 1 år. I det første forsøg blev virkningen af valsartan bekræftet sammenlignet med placebo, men der kunne ikke vises et dosisrespons. I det andet forsøg blev højere doser af valsartan forbundet med større blodtrykssænkning, men dosisrespons-tendensen opnåede ikke statistisk signifikans, og behandlingsforskellen sammenlignet med placebo var ikke signifikant. På grund af disse usammenhængende resultater anbefales valsartan ikke til denne aldersgruppe (se pkt. 4.8).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration af valsartan-tabletter alene nås maksimale plasmakoncentrationer af valsartan efter 2-4 timer. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed er 23 %. 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 effekt, 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 dosen 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 multieksponentiel 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-clearance 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.

Specielle patientpopulationer

*Ældre*

Hos nogle ældre patienter blev der observeret en noget højere systemisk eksponering for 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 (kreatininclearance >10 ml/min). Der findes pt. ingen erfaring mht. sikker brug hos patienter med en kreatininclearance < 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 forsøg med 26 pædiatriske hypertensive patienter (aldersgruppe 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 sammenlignelig på tværs af aldersgruppen fra 1 til 16 år og svarende til den for voksne, som fik samme formulering.

*Nedsat nyrefunktion*

Brug til pædiatriske patienter med kreatinin-clearance <30 ml/min og til pædiatriske patienter i dialyse er ikke undersøgt. Valsartan ”Jubilant” anbefales derfor ikke til disse patienter. Dosisjustering er ikke nødvendig til pædiatriske patienter med kreatinin-clearance >30 ml/min. Nyrefunktion og serumkalium skal monitoreres tæt (se pkt. 4.2 og 4.4).

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet.

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 i 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 sikkerhedsundersøgelser i 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 i 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 postnatalt til dag 70 postnatalt) med valsartan ved doser så små som 1 mg/kg/dag (omkring 10-35 % af den maksimalt anbefalede pædiatriske dosis på 4 mg/kg/dag på basis af systemisk eksponering) forårsagede vedvarende, irreversibel nyreskade. Denne virkning repræsenterer en forventet overdreven farmakologisk effekt 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 gestationsalder hos mennesker, hvor svangerskabet en gang imellem kan forlænges op til 44 uger efter undfangelse. Rotterne i det juvenile valsartan-forsøg blev doseret op til dag 70, og virkning på nyreudviklingen (4-6 uger postnatalt) kan ikke udelukkes. Funktionel nyreudvikling er en fortsat proces inden for det første leveår hos mennesker. Som konsekvens heraf kan en klinisk relevant effekt hos børn <1 år ikke udelukkes, hvorimod prækliniske data ikke indikerer sikkerhedsproblemer for børn over 1 år.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)

Crospovidon

Silica, dental

Magnesiumstearat (E470b)

Lactose, vandfri

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol

Gul jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

PVC-/PE-/PVdC-blister: 18 måneder.

Al-/Al-blister: 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

PVC-/PE-/PVdC-blister

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Al-/Al-blister

Denne emballagetype kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

PVC-/PE-/PVdC-blister.

Al-/Al-blister.

Pakningsstørrelser: 28, 56 og 98 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Jubilant Pharmaceuticals nv

Axxes Business Park

Guldensporenpark 22 – Block C

9820 Merelbeke

Belgien

**Repræsentant**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 52961

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 24. oktober 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 21. september 2018