

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Valpress 80 mg filmuhúðaðar töflur.

Valpress 160 mg filmuhúðaðar töflur.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur valsartan 80 mg.

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur valsartan 160 mg.

Hjálparefni:

Hver Valpress 80 mg tafla inniheldur 42,22 mg af laktósa einhýdrati og 0,252 mg af lesítíni (inniheldur sojaolíu).

Hver Valpress 160 mg tafla inniheldur 84,44 mg af laktósa einhýdrati og 0,504 mg af lesítíni (inniheldur sojaolíu).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðaðar töflur

Valpress 80 mg töflur: Bleikar, kringlóttar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, 8 mm í þvermál, með deiliskoru á báðum hliðum og merktar með “V” á annarri hliðinni.

Valpress 160 mg töflur: Gular, sporöskjulaga, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, 15 x 6,5 mm, með deiliskoru á annarri hliðinni og merktar með “V” á hinn hliðinni.

Töflunni má skipta í jafna helminga.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

##### Háþrýstingur

Meðferð við háþrýstingi (essential hypertension) hjá fullorðnum, og háþrýstingi hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 18 ára.

##### Nýlegt hjartadrep (myocardial infarction)

Til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum í klínísku jafnvægi sem eru með hjartabilun með einkennum eða einkennalaus slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils (left ventricular systolic dysfunction) eftir nýlegt (12 klst. - 10 dagar) hjartadrep (sjá kafla 4.4 og 5.1).

##### Hjartabilun

Meðferð við hjartabilun með einkennum hjá fullorðnum sjúklingum, þegar ekki er unnt að nota ACE-hemla, eða sem viðbótarmeðferð við meðferð með ACE-hemlum þegar ekki er unnt að nota beta-blokka (sjá kafla 4.4 og 5.1).

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

### Skammtar

#### Háþrýstingur

Ráðlagður upphafsskammtur Valpress er 80 mg einu sinni á sólarhring. Veruleg blóðþrýstingslækkandi áhrif eru komin fram eftir tveggja vikna meðferð og hámarksáhrif sjást eftir fjögurra vikna meðferð. Hjá sumum sjúklingum, þar sem ekki næst nægilega góð stjórn á blóðþrýstingi, má auka skammtinn í 160 mg og að hámarki í 320 mg.

Einnig má nota Valpress með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum.

Samhliða notkun þvagræsilyfja, t.d. hýdróklórtíazíðs, lækkar blóðþrýstinginn enn frekar hjá þessum sjúklingum.

#### Nýlegt hjartadrep (myocardial infarction)

Hjá sjúklingum í klínísku jafnvægi má hefja meðferð strax 12 klst. eftir hjartadrep.

Í kjölfar upphafsskammts sem er 20 mg tvisvar sinnum á sólarhring, skal auka skammtinn smám saman í 40 mg, 80 mg og 160 mg tvisvar sinnum á sólarhring, á næstu vikum.

Upphafsskammtinn skal gefa með 40 mg töflunum, sem skipta má í tvennt.

Sá hámarksskammtur sem að er stefnt er 160 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Almennt er mælt með því að sjúklingar hafi náð 80 mg skammti tvisvar sinnum á sólarhring tveimur vikum eftir að meðferð hófst og að sá hámarksskammtur sem að er stefnt, 160 mg tvisvar sinnum á sólarhring, hafi náðst eftir þrjá mánuði, á grundvelli þols hvers sjúklings fyrir lyfinu.

Komi fram lágþrýstingur með einkennum eða skert nýrnastarfsemi skal íhuga hvort minnka eigi skammtinn.

Nota má valsartan handa sjúklingum sem fá aðra lyfjameðferð í kjölfar hjartadreps, t.d. segaleysandi lyf, acetylsalicylsýru, beta-blokka, statin og þvagræsilyf. Ekki er mælt með samhliða notkun ACE-hemla (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Mat á sjúklingum sem fengið hafa hjartadrep ætti ávallt að fela í sér mat á nýrnastarfsemi.

#### Hjartabilun

Ráðlagður upphafsskammtur Valsartan er 40 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Með að minnsta kosti 2 vikna millibili skal stækka skammtinn í 80 mg og 160 mg tvisvar sinnum á sólarhring þar til hámarksskammti er náð, í samræmi við þol sjúklingsins. Íhuga skal að minnka skammt þvagræsilyfs ef það er notað samhliða. Hámarksskammtur í klínískum rannsóknum er 320 mg, skipt í tvo skammta á sólarhring.

Nota má valsartan samhliða annarri meðferð við hjartabilun. Hins vegar er ekki mælt með þrísamsettri lyfjagjöf með ACE-hemli, beta-blokka og valsartani (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Mat á sjúklingum með hjartabilun ætti ávallt að fela í sér mat á nýrnastarfsemi.

#### Viðbótarupplýsingar um sérstaka sjúklingahópa

##### Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta handa öldruðum sjúklingum.

##### Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá fullorðnum sjúklingum með úthreinsun kreatíníns > 10 ml/mín. (sjá kafla 4.4 og 5.2).

### Skert lifrarstarfsemi

Ekki má nota Valpress fyrir sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi, gallskorpulifur (biliary cirrhosis) og sjúklinga með gallteppu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2). Hjá sjúklingum með vægt skerta eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi, án gallteppu, á skammtur valsartans ekki að fara yfir 80 mg.

### Börn og unglingar:

#### Háþrýstingur hjá börnum

##### *Börn og unglingar á aldrinum 6 til 18 ára*

Upphafsskammtur er 40 mg einu sinni á sólarhring handa börnum sem eru léttari en 35 kg og 80 mg einu sinni á sólarhring fyrir þau sem eru 35 kg eða þyngrri. Stilla skal skammtinn í samræmi við svörun blóðþrýstings. Sjá upplýsingar um hámarksskammta sem rannsakaðir voru í klínískum rannsóknum í töflunni hér á eftir.

Stærri skammtar en eru tilgreindir hafa ekki verið rannsakaðir og eru því ekki ráðlagðir.

Þyngd	Hámarksskammtur sem hefur verið rannsakaður í klínískum rannsóknum
≥18 kg til <35 kg	80 mg
≥35 kg til <80 kg	160 mg
≥80 kg til ≤160 kg	320 mg

##### *Börn yngri en 6 ára*

Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2. Upplýsingar um öryggi og verkun valsartans hjá börnum á aldrinum 1 árs til 6 ára hafa hins vegar ekki verið staðfestar.

#### Notkun hjá börnum á aldrinum 6 til 18 ára með skerta nýrnastarfsemi

Notkun hjá börnum með úthreinsun kreatínins <30 ml/mín. og börnum í skilun hefur ekki verið rannsökuð. Því er notkun valsartans ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá börnum með úthreinsun kreatínins >30 ml/mín. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi og magni kalíums í sermi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### Notkun hjá börnum á aldrinum 6 til 18 ára með skerta lifrarstarfsemi

Eins og við á hjá fullorðnum, má ekki nota Valpress handa börnum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi, gallskorpulifur (biliary cirrhosis) og börnum með gallteppu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2). Takmörkuð klínísk reynsla er af notkun valsartans hjá börnum með vægt skerta eða í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi. Skammtur valsartans á ekki að fara yfir 80 mg hjá þessum sjúklingum.

#### Hjartabilun hjá börnum og nýlegt hjartadrep

Ekki er mælt með notkun valsartans til meðferðar við hjartabilun eða nýlegu hjartadrepi hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára þar sem skortur er á upplýsingum um öryggi og verkun.

#### Lyfjagjöf

Nota má Valpress óháð máltíðum og taka skal töflurnar inn með vatni.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir valsartani, sojaolíu, jarðhnetuolíu eða einhverju hjálparefnanna (sjá kafla 6.1).
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi, gallskorpulifur (biliary cirrhosis) og gallteppa.
- Sex síðustu mánuðir meðgöngu (sjá kafla 4.4. og 4.6).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Blóðkalíumhækkun

Gæta skal varúðar við samhliða notkun kalíumuppbótar, kalíumsparandi þvagræsilyfja, saltauppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem geta aukið þéttni kalíums (heparin o.s.frv.) og gera skal viðeigandi mælingar á kalíum.

### Sjúklingar með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál

Hjá sjúklingum með alvarlegan natríumskort og/eða alvarlega minnkað blóðrúmmál, t.d. þeim sem fá stóra skammta af þvagræsilyfjum, getur í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fram lágþrýstingur með einkennum eftir að meðferð með valsartani hefst. Leiðréttá skal natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál áður en meðferð með valsartani hefst, t.d. með því að minnka skammt þvagræsilyfs.

### Nýrnaslagæðarþrengsli

Hjá sjúklingum með nýrnaslagæðarþrengsli báðum megin og hjá sjúklingum sem eru með eitt nýra og nýrnaslagæðarþrengsli, hefur ekki verið sýnt fram á öryggi valsartans.

Skammtíma notkun valsartans handa tólf sjúklingum með nýrnaæðaháþrýsting sem afleiðingu af nýrnaslagæðarþrengslum öðrum megin hafði ekki í för með sér neina marktæka breytingu á blóðflæði nýrna, kreatíníns í sermi eða þvagefnis í blóði (BUN). Vegna þess að önnur lyf sem hafa áhrif á renin-angiotensin kerfið geta aukið þvagefni í blóði og kreatínín í sermi hjá sjúklingum með nýrnaslagæðarþrengsli öðrum megin, er þó mælt með eftirliti til öryggis.

### Nýrnaígræðsla

Enn sem komið er liggur ekki fyrir nein reynsla af öryggi við notkun valsartans handa sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

### Frumkomið aldosteronheilkenni

EKKI ætti að nota valsartan handa sjúklingum með frumkomið aldosteronheilkenni vegna þess að sjúkdómurinn hefur áhrif á renin-angiotensin-aldosteronkerfið.

### Ósæðar- og míturlokuprengsli, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu

Eins og við á um öll önnur æðavíkkandi lyf, ætti að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokuprengsli eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu.

### Skert nýrnastarfsemi

Enn sem komið er engin reynsla af notkun hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun <10 ml/mín. og sjúklingum í skilun. Því verður að gæta varúðar ef valsartan er notað fyrir þá sjúklinga EKKI er þörf á að aðlaga skammta hjá fullorðnum sjúklingum með úthreinsun kreatíníns > 10 ml/mín. (sjá kafla 4.2 og 5.2).

### Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi án gallteppu skal nota valsartan með varúð. (Sjá kafla 4.2 og 5.2).

### Meðganga

EKKI skal hefja meðferð með angiotensin II viðtakablokkum á meðgöngu. Hjá sjúklingum sem fyrirhuga þungun skal skipta yfir á aðra meðferð við háþrýstingi, sem hefur verið staðfest að sé örugg til notkunar á meðgöngu, nema áframhaldandi meðferð með angiotensin II viðtakablokkum sé talin nauðsynleg. Verði kona þunguð skal stöðva meðferð með angiotensin II viðtakablokkum án tafar, og hefja aðra meðferð í staðinn, ef við á (sjá kafla 4.3 og 4.6).

### Nýlegt hjartadrep

EKKI hefur verið sýnt fram á viðbótar klínískan ávinning við samhliða notkun captoprils og valsartans og þess í stað jókst hættu á aukaverkunum samanborið við meðferð með lyfjunum hvoru í sínu lagi (sjá kafla 4.2 og 5.1). Því er ekki mælt með samhliða notkun valsartans og ACE hemils.

Gæta skal varúðar í upphafi meðferðar hjá sjúklingum sem fengið hafa hjartadrep.

Mat á sjúklingum sem fengið hafa hjartadrep á ávallt að fela í sér mat á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Algengt er að notkun valsartans hjá sjúklingum sem fengið hafa hjartadrep hafi í för með sér nokkra lækun á blóðþrýstingi en yfirleitt þarf ekki að hætta meðferðinni vegna áframhaldandi lágþrýstings með einkennum, að því gefnu að fylgt sé ráðleggingum um skammta (sjá kafla 4.2).

### Hjartabilun

Ekki hefur verið sýnt fram á klínískan ávinning við þriggja lyfja samsetningu ACE-hemils, beta-blokka og valsartans, hjá sjúklingum með hjartabilun (sjá kafla 5.1). Þessi samsetning virðist auka hættu á aukaverkunum og er því ekki mælt með henni.

Gæta skal varúðar í upphafi meðferðar hjá sjúklingum með hjartabilun. Mat á sjúklingum með hjartabilun ætti ávallt að fela í sér mat á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Algengt er að notkun valsartans handa sjúklingum með hjartabilun hafi í för með sér nokkra lækkun á blóðþrýstingi en yfirleitt þarf ekki að hætta meðferðinni vegna áframhaldandi lágþrýstings með einkennum, að því gefnu að fylgt sé ráðleggingum um skammta (sjá kafla 4.2).

### Börn

#### Skert nýrnastarfsemi

Notkun hjá börnum með úthreinsun kreatíníns <30 ml/mín. og börnum í skilun hefur ekki verið rannsökuð. Því er notkun valsartans ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá börnum með úthreinsun kreatíníns >30 ml/mín. (sjá kafla 4.2 og 5.2). Hafa skal náið eftirlit með nýrnastarfsemi og magni kalíums í sermi meðan á meðferð með valsartani stendur. Þetta á sérstaklega við þegar valsartan er gefið sjúklingum með aðra sjúkdóma (hita, vökvaskort) sem líklegt er að valdi skertri nýrnastarfsemi.

#### Skert lifrarstarfsemi

Eins og við á hjá fullorðnum, má ekki nota Valpress handa börnum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi, gallskorpulifur (biliary cirrhosis) og börnum með gallteppu (sjá kafla 4.3 og 5.2). Takmörkuð klínísk reynsla er af notkun valsartans hjá börnum með vægt skerta eða í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi. Skammtur valsartans á ekki að fara yfir 80 mg hjá þessum sjúklingum.

#### Galaktósaóþol, Lapp laktasa skortur, glúkósa-galaktósa vanfrásog

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

#### Lesítín

Lyfið inniheldur lesítín. Ef sjúklingur er með ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja á ekki að nota þetta lyf.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Samhliða notkun ekki ráðlögð

#### *Lítíum*

Greint hefur verið frá afturkræfri aukningu á sermisþéttni lítíums og eiturverkunum, við samhliða notkun með ACE hemlum. Lítil reynsla er af samhliða notkun valsartans og lítíums.

Því er ráðlagt að fylgjast náið með sermisþéttni lítíums ef nauðsynlegt er að nota það samhliða.

#### *Kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíumuppbót, saltauppbót sem inniheldur kalíum og önnur efni sem geta aukið þéttni kalíums*

Ef nauðsynlegt er að nota lyf sem hefur áhrif á kalíumþéttni samhliða Valpress er mælt með tíðum mælingum á kalíumþéttni.

#### Varúð við samhliða notkun

#### *Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) þar með taldir COX-2 hemlar, acetylsalícýlsýra >3 g/dag og ósértæk bólgueyðandi gigtarlyf*

Þegar angiotensín II viðtakablokkar eru notaðir samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi virkninni. Einnig getur samhliða notkun angiotensín II viðtakablokka og bólgueyðandi gigtarlyfja aukið hættu á skertri nýrnastarfsemi og aukinni sermisþéttni kalíums.

Því er mælt með að í upphafi meðferðar sé fylgst með nýrnastarfsemi og þess gætt að sjúklingurinn fái nægan vökva.

#### *Önnur lyf*

Engar lyfjahvarfamilliverkanir, sem hafa klínískt mikilvægi, hafa komið fram við eftirfarandi lyf: Cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hýdróklórtíazíð, amlodipin og glibenclamid.

#### *Börn*

Við meðferð hjá börnum og unglingum gegn háþrýstingi, þar sem undirliggjandi nýrnagallar eru algengir, er ráðlagt að gæta varúðar við samhliða notkun valsartans og annarra lyfja sem hamla renín-angiotensín-aldósterónkerfinu þar sem hömlun þess getur valdið auknu kalíumi í sermi. Hafa skal náíð eftirlit með nýrnastarfsemi og magni kalíums í sermi.

### **4.6 Frjósemi meðganga og brjóstagjöf**

#### *Meðganga:*

Ekki er mælt með notkun angiotensin II viðtakablokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Síðustu sex mánuðir meðgöngu eru frábending fyrir notkun angiotensin II viðtakablokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Faraldsfræðilegar rannsóknir varðandi hættu á vansköpun eftir útsetningu fyrir ACE hemlum á fyrsta þriðjungi meðgöngu hafa ekki sýnt ákveðna niðurstöðu; samt sem áður er ekki hægt að útiloka lítilsháttar aukna áhættu. Meðan ekki eru til viðurkennd faraldsfræðileg gögn varðandi áhættuna við notkun angiotensin II viðtakablokka (AIIRAs) getur samsvarandi áhætta verið fyrir hendi fyrir þennan lyfjaflokk. Skipta ætti yfir í annars konar meðferð, þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi við notkun á meðgöngu, við háþrýstingi hjá sjúklingum sem hyggja á barneignir, nema áframhaldandi AIIRAs meðferð sé talin lífsnauðsynleg. Þegar þungun er staðfest ætti að stöðva AIIRAs meðferðina samstundis og hefja aðra meðferð, ef það á við.

Vitað er að útsetning fyrir AIIRAs síðustu sex mánuði meðgöngu orsakar eiturvekun á fóstur (minnkuð nýrnastarfsemi, legvatnsþurrð, seinþroski beingerðar höfuðkúpu) og eiturvekun á nýburann (nýrnabilun, lágþrýstingur, hátt blóðkalíum). (Sjá líka kafla 5.3).

Hafi AIIRAs verið notað frá öðrum þriðjungi meðgöngu er mælt með ómskoðun á nýrnastarfsemi og höfuðkúpu.

Fylgjast þarf náíð með lágþrýstingi hjá nýburum mæðra sem hafa tekið AIIRAs lyf (sjá líka 4.3 og 4.4).

#### *Brjóstagjöf:*

Þar sem engar upplýsingar varðandi notkun valsartans við brjóstagjöf liggja fyrir, er ekki mælt með notkun Valpress en annars konar meðferð, þar sem öryggi notkunar við brjóstagjöf hefur verið staðfest, er ákjósanlegri, einkum við brjóstagjöf nýbura og fyrirbura.

#### *Frjósemi*

Valsartan hafði engar aukaverkanir á æxlunarhæfni rotta, hvorki karlkyns né kvenkyns, við skammta til inntöku sem voru allt að 200 mg/kg/sólarhring. Sá skammtur er 6-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn miðað við mg/m<sup>2</sup> (útreikningar miðast við 320 mg sólarhringsskammt til inntöku og 60 kg sjúkling).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs. Við akstur og notkun véla skal haft í huga að stundum getur komið fram sundl og þreyta.

## 4.8 Aukaverkanir

Í klínískum samanburðarrannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með háþrýsting var heildartíðni aukaverkana sambærileg við lyfleysu og í samræmi við lyfjafræði valsartans. Tíðni aukaverkana virtist ekki tengjast skammti eða meðferðarlengd og tengdist ekki heldur kyni, aldri eða kynstofni.

Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum og aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu lyfsins, eru tilgreindar hér á eftir, flokkaðar eftir líffærum.

Tíðni er skilgreind sem:

Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )

Algengar ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Háþrýstingur**

<b>Blóð og eitlar</b>	
Tíðni ekki þekkt	Minnkun blóðrauða, minnkuð blóðkornaskil, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Tíðni ekki þekkt	Ofnæmi þ.m.t. sermissótt.
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Tíðni ekki þekkt	Aukið kalíum í sermi, blóðnatríumlækkun
<b>Eyru og vöndarhús</b>	
Sjaldgæfar	Svimi
<b>Æðar</b>	
Tíðni ekki þekkt	Æðabólga
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Sjaldgæfar	Hósti
<b>Meltingarfæri</b>	
Sjaldgæfar	Kviðverkir
<b>Lifur og gall</b>	
Tíðni ekki þekkt	Hækkun á lifrargildum þar með talin aukning á gallrauða í sermi
<b>Húð og undirhúð</b>	
Tíðni ekki þekkt	Ofnæmisbjúgur, útbrot, kláði
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Tíðni ekki þekkt	Vöðvaþrautir
<b>Nýru og þvaggfæri</b>	
Tíðni ekki þekkt	Nýrnabilun og skert nýrnastarfsemi, hækkun á kreatíníni í sermi
<b>Almennar aukaverkanir</b>	
Sjaldgæfar	Þreyta

### Börn

#### Háþrýstingur

Lagt hefur verið mat á blóðþrýstingslækkandi áhrif valsartans í tveimur slembuðum, tvíblindum, klínískum rannsóknum hjá 561 sjúklingi á aldrinum 6 til 18 ára. Að undanskildum einstökum tilvikum af einkennum frá meltingarfærum (svo sem kviðverkjum, ógleði og uppköstum) og sundli, var enginn marktækur munur á öryggi hvað varðar gerð, tíðni og alvarleika aukaverkana, fyrir sjúklinga á aldrinum 6 til 18 ára og því sem áður hefur verið greint frá fyrir fullorðna sjúklinga.

Mat á taugafræðilegri vitsmunaskerðingu og þroska hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 16 ára, sýndi engin klínískt mikilvæg óhagstæð heildaráhrif, af meðferð með valsartan í allt að eitt ár.

Í tvíblindri, slembaðri rannsókn hjá 90 börnum á aldrinum 1 árs til 6 ára, sem fylgt var eftir með opinni framlengingu sem stóð yfir í eitt ár, urðu tvö dauðsföll og einstök tilvik af marktækri hækkun á lifrartransamínösum áttu sér stað. Þessi tilvik áttu sér stað hjá hópi sem var með umtalsverða samfarandi sjúkdóma. Orsakasamhengi við valsartan hefur ekki verið staðfest. Í annarri rannsókn þar sem 75 börnum á aldrinum 1 árs til 6 ára var slembiraðað, komu ekki fram neinar marktækar hækkunir á lifrartransamínösum og engin dauðsföll áttu sér stað í tengslum við meðferð með valsartani.

Hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 18 ára var blóðkalíumhækkun algengari hjá þeim sem voru með undirliggjandi langvinnan nýrnasjúkdóm.

Í klínískum rannsóknum var mismunur á öryggi (safety profile) milli fullorðinna sjúklinga eftir hjartadrep og/eða hjartabilun og heildaröryggi (overall safety profile) sem kom fram hjá sjúklingum með háþrýsting.

- **Sjúklingar með hjartadrep (post-myocardial infarction) og/eða hjartabilun**

<b>Blóð og eitlar</b>	
Tíðni ekki þekkt	Blóðflagnafæð
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Tíðni ekki þekkt	Ofnæmi þ.m.t. sermissótt.
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Sjaldgæfar	Blóðkalíumhækkun
Tíðni ekki þekkt	Aukið kalíum í sermi, blóðnatríumlækkun
<b>Taugakerfi</b>	
Algengar	Sundl, stöðubundið sundl
Sjaldgæfar	Yfirlið, höfuðverkur
<b>Eyru og völungarhús</b>	
Sjaldgæfar	Svimi
<b>Hjarta</b>	
Sjaldgæfar	Hjartabilun
<b>Æðar</b>	
Algengar	Lágþrýstingur, réttstöðuþrýstingsfall
Tíðni ekki þekkt	Æðabólga
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Sjaldgæfar	Hósti
<b>Meltingarfæri</b>	
Sjaldgæfar	Ógleði, niðurgangur
<b>Lifur og gall</b>	
Tíðni ekki þekkt	Hækkun á lifrargildum
<b>Húð og undirhúð</b>	
Sjaldgæfar	Ofnæmisbjúgur
Tíðni ekki þekkt	Útbrot, kláði
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Tíðni ekki þekkt	Vöðvaþrautir
<b>Nýru og þvaggfæri</b>	
Algengar	Nýrnabilun og skert nýrnastarfsemi
Sjaldgæfar	Bráð nýrnabilun, hækkun á kreatíníni í sermi
Tíðni ekki þekkt	Hækkun á BUN (blood urea nitrogen)
<b>Almennar aukaverkanir</b>	
Sjaldgæfar	Þróttleysi, þreyta

## 4.9 Ofskömmtnun

### Einkenni

Ofskömmtnun valsartans getur leitt til mikils lágþrýstings, sem haft gæti í för með sér skerta meðvitund, blóðrásarbilun og/eða lost.

### Meðferð

Meðferð fer eftir því hve langt er um liðið frá inntöku ásamt eðli og alvarleika einkenna, en mikilvægast er að koma jafnvægi á blóðrásina.

Ef lágþrýstingur kemur fram, skal leggja sjúkling á bakið (supine position) og veita hraða salta- og rúmmálsaukandi meðferð.

Ekki er líklegt að blóðskilun fjarlægi valsartan.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angiotensin II viðtakablokkar, óblandaðir, ATC flokkur: C09CA03.

Valsartan er sértækur angiotensin II (Ang II) viðtakablokki sem er virkur eftir inntöku.

Það hefur sértæka verkun á AT<sub>1</sub> undirgerð viðtaka en þekkt áhrif angiotensin II verða fyrir tilstilli hans. Vera má að aukin plasmabéttni angiotensin II, eftir blokkun á AT<sub>1</sub> viðtakanum með valsartani, geti örvað óblokkaðan AT<sub>2</sub> viðtaka, sem virðist vega upp á móti áhrifum AT<sub>1</sub> viðtakans.

Valsartan hefur engin “að hluta til örvandi” (partial agonist) áhrif á AT<sub>1</sub> viðtaka og hefur miklu meiri (um 20.000 sinnum) sækni í AT<sub>1</sub> viðtaka en í AT<sub>2</sub> viðtaka. Valsartan hvorki binst við né blokkar aðra hormónaviðtaka eða jónagöng sem þekkt er að séu mikilvæg við stjórnun á hjarta og æðum.

Valsartan blokkar ekki ACE (einnig þekkt sem kininasi II) sem breytir Ang I í Ang II og brýtur niður bradykinin. Ólíklegt er að angiotensin II viðtakablokkar tengist hósta þar sem engin áhrif eru á ACE og engin virknisaukning á bradykinin eða substance P. Í klínískum rannsóknum þar sem valsartan var borið saman við ACE hemil, var tíðni þurrs hósta marktækt lægri (P<0,05) hjá sjúklingum sem fengu valsartan en hjá sjúklingum sem fengu ACE hemil (2,6% samanborið við 7,9%, tilgreint í sömu röð). Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum sem höfðu sögu um þurran hósta í meðferð með ACE hemli, fengu 19,5% af þeim sem fengu valsartan og 19,0% af þeim sem fengu þvagræsilyf af flokki tíazíða hósta, samanborið við 68,5% þeirra sem fengu meðferð með ACE hemli (P<0,05).

### Háþrýstingur

Notkun valsartan handa sjúklingum með háþrýsting veldur lækun á blóðþrýstingi án þess að hafa áhrif á hjartsláttartíðni.

Eftir notkun staks skammts kemur blóðþrýstingslækkandi verkun fram hjá flestum sjúklingum innan 2 klst. og hámarkslækkun blóðþrýstings næst innan 4-6 klst. Blóðþrýstingslækkandi áhrif vara í meira en 24 klst. eftir inntöku. Við endurtekna skammta eru full áhrif að mestu komin fram innan 2 vikna og hámarkslækkun blóðþrýstings innan 4 vikna og helst í langtímameðferð. Við samhlíða notkun hýdróklórtíazíðs fæst marktæk viðbótarlækkun blóðþrýstings.

Skyndileg stöðvun meðferðar með valsartani hefur ekki verið tengd skyndilegri hækkun blóðþrýstings (rebound hypertension) eða öðrum klínískum aukaverkunum.

Hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af tegund 2 og míkroalbúmínsmigu (microalbuminuria) dró valsartan úr útskilnaði albúmíns með þvagi. Í MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) rannsókninni var lagt mat á minnkun albúmín úthreinsunar með þvagi (UAE=Urinary Albumin Excretion) við notkun valsartans (80-160 mg/á dag) samanborið við amlódipín (5-10 mg/á dag) hjá 332 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (meðalaldur: 58 ár; 265 menn) með míkroalbúmínsmigu (valsartan: 58 µg/mín; amlódipín: 55,4 µg/mín), eðlilegan eða háan blóðþrýsting og eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínín í blóði <120µmól/l). Eftir 24 vikur var UAE lækkað (p<0,001)

um 42% (-24,2 µg/mín; 95% CI: -40 til -19,1) með valsartan og um 3% (-1,7 µg/mín; 95% CI: -5,6 til 14,9) með amlóðipíni þrátt fyrir svipaða lækkun blóðþrýstings hjá báðum hópunum.

Í DROP (The valsartan Reduction Of Proteinuria) rannsókninni var virkni valsartans við lækkun UAE rannsökuð enn frekar hjá 391 sjúklingi með háþrýsting (blóðþrýstingur 150/88 mmHg), sykursýki af tegund 2, albúmínígu (meðal=102 µg/mín; 20-700 µg/mín) og eðlilega nýrnastarfsemi (meðalgildi kreatíníns í sermi = 80 µmól/l). Sjúklingum var slembiraðað á einn af 3 skömmtum af valsartan (160, 320 og 640 mg/á dag) og þeir meðhöndlaðir í 30 vikur. Tilgangur rannsóknarinnar var að finna út besta skammt af valsartan til að lækka UAE hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af tegund 2. Eftir 30 vikur var hlutfallsleg breyting á UAE marktækt lækkuð um 36% frá upphafsgildi fyrir valsartan 160 mg (95% CI: 22 í 47%) og um 44% fyrir valsartan 320 mg (95% CI: 31 í 54%). Niðurstaðan var að 160-320 mg af valsartan leiddi til klínískt mikilvægrar lækkunar UAE hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af tegund 2.

#### Nýlegt hjartadrep (myocardial infarction)

„VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion“ rannsóknin (VALIANT) var slembuð, fjölþjóðleg, tví-blind samanburðarrannsókn sem í tóku þátt 14.703 sjúklingar með brátt hjartadrep og einkenni eða myndgreiningarstaðfestingu um hjartabilun og/eða vísbendingar um slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils (lýsir sér sem útfallsbrot  $\leq 40\%$  samkvæmt sleglamynd með geislavirku efni [radionuclide ventriculography] eða  $\leq 35\%$  samkvæmt ómrrannsókn á hjarta [echocardiography] eða sleglamyndatöku með skuggaefni [ventricular contrast angiography]). Innan 12 klst. til 10 daga frá því fram komu einkenni hjartadreps var sjúklingum með slembivali skipt í hópa sem fengu valsartan, captopril eða bæði lyfin. Meðferðarlengd var að meðaltali tvö ár. Aðal endapunktur var dauðsfall af hvaða orsök sem er.

Valsartan var jafnvirkt og captopril hvað varðar fækkun dauðsfalla af hvaða orsök sem er eftir hjartadrep. Hlutfall dauðsfalla af hvaða orsök sem er var svipað fyrir hópana sem fengu valsartan (19,9%), captopril (19,5%) og valsartan + captopril (19,3%). Samhliða notkun captoprils og valsartans hafði ekki í för með sér ávinning umfram notkun captoprils eins sér. Enginn munur var á valsartani og captoprili hvað varðar dauðsföll af hvaða orsök sem er, á grundvelli kyns, aldurs, kynþáttar, meðferða sem sjúklingur var í þegar hjartadrepíð kom fram eða undirliggjandi sjúkdóms. Valsartan seinkaði einnig og dró úr dauðsföllum vegna hjarta- og æðasjúkdóma, sjúkrahúsvistun vegna hjartabilunar, endurteknu hjartadrepi, endurlífgun vegna hjartastopps og slagi sem ekki var banvænt (samsettur annar endapunktur).

Öryggi (safety profile) valsartans var í samræmi við klíníska rás sjúklinga í þeim hópi sem hafði fengið hjartadrep (post-myocardial infarction setting). Varðandi starfsemi nýrna þá sást tvöföldun á kreatíníni í sermi hjá 4,2% af þeim sjúklingum sem fengu valsartan, 4,8% af þeim sjúklingum sem fengu bæði valsartan og captopril og 3,4% af þeim sjúklingum sem fengu captopril. Meðferð var hætt vegna ýmissa vandamála tengdum nýrnastarfsemi hjá 1,1% af þeim sjúklingum sem fengu valsartan, 1,3% af þeim sjúklingum sem fengu valsartan og captopril og 0,8% af þeim sjúklingum sem fengu captopril. Mat á sjúklingum með hjartabilun ætti að fela í sér mat á nýrnastarfsemi. Enginn munur var á dánartíðni (mortality) af hvaða orsök sem er og ekki á dánartíðni eða sjúkrahlutfalli (morbidity) vegna hjarta- og æðasjúkdóma, þegar beta-blokkar voru gefnir samhliða valsartani + captoprili, valsartani einu sér eða captoprili einu sér. Óháð rannsóknarlyfjameðferð voru dauðsföll færri hjá þeim hópi sjúklinga sem fékk beta-blokka, sem bendir til þess að þekktur ávinningur af beta-blokkum hjá þessu þýði, hafi haldist í rannsókninni.

## Hjartabilun

Val-HeFT var slembuð, fjölþjóðleg, klínísk samanburðarrannsókn, þar sem valsartan var borið saman við lyfleysu með tilliti til sjúkdómsmyndar og dánartíðni hjá 5010 sjúklingum með hjartabilun af NYHA flokki II (62%), III (36%) og IV (2%), sem fengu hefðbundna meðferð og voru með útfallsbrot vinstri slegils (left ventricular ejection fraction [LVEF]) < 40% og innra þvermál vinstri slegils við þan (left ventricular internal diastolic diameter) > 2,9 cm/m<sup>2</sup>. Meðferð í byrjun rannsóknar var ACE-hemlar (93%), þvagræsilyf (86%), digoxin (67%) og beta-blokkar (36%). Eftirfylgni stóð að meðaltali yfir í næstum því tvö ár. Sólarhringsskammtur valsartans í Val-HeFT var að meðaltali 254 mg.

Í rannsókninni voru 2 fyrstu endapunktur: Dánartíðni af hvaða orsök sem er (tími fram að andláti) og sjúkrahlutfall hjartabilunar (tími fram að fyrsta sjúkdómstilfelli), skilgreint sem andlát og hinn var samsettur úr dánartíðni og sjúkdómstilfellum hjartabilunar (tíma fram að fyrsta atviki sjúkdómsmyndarinnar), skilgreint sem andlát, endurlífgun eftir skyndidauða, vistun á sjúkrahúsi vegna hjartabilunar eða gjöf ínótróp- eða æðavíkkandi lyfja í bláæð í fjórar klst. eða lengur, án vistunar á sjúkrahúsi.

Dánartíðni af hvaða orsök sem var, var svipuð (p=NS) hjá valsartan (19,7%) og lyfleysu (19,4%) hópnum. Helsti ávinningurinn var 27,5% (95% CI: 17 til 37%) minnkun áhættu hvað varðar tíma að fyrstu vistun á sjúkrahúsi vegna hjartabilunar (13,9% samanborið við 18,5%). Niðurstöður sem virðast lyfleysu í vil (samsettur endapunktur dánartíðni og sjúkdómstilfella var 21,9% hjá hópnum sem fékk lyfleysu samanborið við 25,4% hjá hópnum sem fékk valsartan) komu fram hjá sjúklingum sem fengu þriggja lyfja meðferð með ACE-hemli, beta-blokka og valsartani.

Ávinningurinn hvað varðar sjúkrahlutfall var mestur hjá sjúklingum sem ekki notuðu ACE hemil (n=366).

Í þessum undirhópi dró úr dánartíðni af hvaða orsök sem er um 33% fyrir valsartan miðað við lyfleysu (95% CI: -6% til 58%) (17,3% fyrir valsartan en 27,1% fyrir lyfleysu) og það dró marktækt eða um 44% úr samsettri dánartíðni og sjúkdómstilfellum (24,9% fyrir valsartan samanborið við 42,5% fyrir lyfleysu). Hjá sjúklingum sem fengu ACE hemil án beta-blokka var dánartíðni af hvaða orsök sem er svipuð (p=NS) hjá valsartan (21,8%) og í lyfleysu (22,5%) hópnum. Samsett áhætta dánartíðni og sjúkdómstilfella lækkaði marktækt um 18,3% (95% CI: 8% til 28%) fyrir valsartan borið saman við lyfleysu (31,0% á móti 36,3%).

Þegar litið er til alls þýðisins í Val-HeFT rannsókninni, kom fram marktækur ávinningur hjá sjúklingum sem fengu valsartan hvað varðar NYHA flokk og einkenni hjartabilunar þ.m.t. mæði, þreyta, þjúgur og hrygluhljóð, samanborið við lyfleysu. Lífsgæði voru meiri hjá sjúklingum sem fengu valsartan, metið sem breytingar á „Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life“ skori, miðað við upphafsgildi, við endapunkt, samanborið við lyfleysu. Útfallsbrot jókst marktækt hjá sjúklingum sem fengu valsartan og LVIDD minnkaði marktækt miðað við upphafsgildi, við endapunkt, samanborið við lyfleysu.

## Börn

### Háþrýstingur

Lagt hefur verið mat á blóðþrýstingslækkandi áhrif valsartans í fjórum slembuðum, tvíblindum, klínískum rannsóknum hjá 561 sjúklingi á aldrinum 6 til 18 ára og 165 sjúklingum á aldrinum 1 árs til 6 ára. Sjúkdómar í nýrum og þvagrærum og offita voru algengustu undirliggjandi sjúkdómarnir sem áttu hugsanlega þátt í háþrýstingi hjá börnunum sem tóku þátt í rannsóknunum.

### Klínísk reynsla hjá börnum 6 ára og eldri

Í klínískri rannsókn sem tók til 261 sjúklings með háþrýsting, á aldrinum 6 til 16 ára, fengu sjúklingar sem voru <35 kg 10, 40 eða 80 mg af valsartan töflum á sólarhring (litla, miðlungsstóra eða stóra skammta) og sjúklingar sem voru ≥35 kg fengu 20, 80 eða 160 mg af valsartan töflum á sólarhring (litla, miðlungsstóra eða stóra skammta). Við lok 2. viku lækkaði valsartan bæði þan- og slagbilsþrýsting á skammtaháðan hátt.

Á heildina litið lækkuðu skammtarnir þrír (lítill, miðlungsstór og stór) slagbilsþrýsting marktækt um 8, 10, 12 mmHg miðað við upphafsgildi, tilgreint í sömu röð. Sjúklingunum var slembiraðað aftur þannig

að þeir fengu annaðhvort áfram sama skammt af valsartani eða var skipt yfir á lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu áfram miðlungsstóra og stóra skammta af valsartani, var lægsti slagbilsþrýstingur -4 og -7 mmHg lægri en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu litla skammta af valsartani var lægsti slagbilsþrýstingur svipaður og hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Á heildina litið voru skammtaháð blóðþrýstingslækkandi áhrif valsartans sambærileg í öllum lýðfræðilegu undirhópunum.

Í annarri klínískri rannsókn sem tók til 300 sjúklinga með háþrýsting, á aldrinum 6 til 18 ára, var sjúklingum sem uppfylltu skilyrði slembiraðað í hópa sem fengu valsartan eða enalapril töflur í 12 vikur. Börn sem vógu  $\geq 18$  kg til  $<35$  kg fengu valsartan 80 mg eða enalapril 10 mg, þau sem vógu  $\geq 35$  kg til  $<80$  kg fengu valsartan 160 mg eða enalapril 20 mg og þau sem voru  $\geq 80$  kg fengu valsartan 320 mg eða enalapril 40 mg. Lækkun á slagbilsþrýstingi var sambærileg hjá sjúklingum sem fengu valsartan (15 mmHg) og enalapril (14 mmHg) (p-gildi  $<0,0001$  m.t.t. þess að ekki væri um síðra lyf að ræða (non-inferiority)). Samsvarandi niðurstöður komu fram hvað varðar þanþrýsting þar sem valsartan olli 9,1 mmHg lækkun og enalapril olli 8,5 mmHg lækkun.

#### Klínísk reynsla hjá börnum yngri en 6 ára

Tvær klínískar rannsóknir voru gerðar hjá sjúklingum á aldrinum 1 árs til 6 ára og tóku þær til 90 og 75 sjúklinga, hvor fyrir sig. Engin börn yngri en 1 árs tóku þátt í rannsóknunum. Í fyrri rannsókninni var virkni valsartans staðfest í samanburði við lyfleysu en ekki var hægt að sýna fram á skammtaháða svörun. Í seinni rannsókninni varð meiri blóðþrýstingslækkun af stærri skömmtum af valsartani, en mismunur á svörun við misstórum skömmtum náði ekki að vera tölfræðilega marktækur og munurinn á milli lyfjameðferðar og lyfleysu var ekki marktækur.

Vegna þessa ósamræmis er ekki mælt með notkun valsartans hjá þessum aldurshópi (sjá kafla 4.8).

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á valsartani hjá öllum undirhópum barna með hjartabilun og hjartabilun eftir nýlegt hjartadrep. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

## **5.2 Lyfjahvörf**

#### Frásög:

Við inntöku á valsartani einu sér næst hámarks þéttni í plasma á 2-4 klst. Meðal nýting er 23%. Fæða dregur úr útsetningu (metið með AUC) af valsartani um u.þ.b. 40% og hámarks þéttni í plasma ( $C_{max}$ ) um u.þ.b. 50%. Eftir u.þ.b. 8 klst. frá inntöku er þéttni valsartans í plasma hinsvegar svipuð hjá fæðuhóp og fastandi hópi. Þessari minnkun í AUC fylgir hinsvegar ekki klínískt marktæk minnkun á meðferðaráhrifum, þannig að valsartan má þess vegna gefa með eða án matar.

#### Dreifing:

Jafnvægis dreifingarrúmmál valsartans eftir inngjöf í bláæð er u.þ.b. 17 lítrar, sem gefur til kynna að valsartan dreifist ekki mikið út í vefi. Valsartan er að verulegu leyti bundið próteinum í sermi (94-97%), aðallega albúmíni.

#### Umbrot:

Valsartan er ekki mikið umbrotið þar sem aðeins u.þ.b. 20% af skammti koma fram sem umbrotsefni. Hýdroxý umbrotsefni hefur verið greint í plasma í lítilli þéttni (minna en 10% af valsartan AUC). Þetta umbrotsefni er lyfjafræðilega óvirkt.

#### Útskilnaður:

Lyfjahvörf valsartans gerast í fjölveldisfalli (multiexponential decay kinetics) ( $t_{1/2\alpha} < 1$  klst. og  $t_{1/2\beta}$  um 9 klst.). Valsartan er aðallega skilið út með galli í hægðum (um 83% af skammti) og um nýru með þvagi (um 13% af skammti) og þá að mestu sem lyfið óbreytt.

Við inngjöf í æð er úthreinsun valsartans úr plasma u.þ.b. 2 l/klst. og úthreinsun um nýru 0,62 l/klst. (um 30% af heildar úthreinsun). Helmingunartími valsartans er 6 klst.

### Hjá sjúklingum með hjartabilun:

Meðal tími þar til hámarks þéttni er náð og brotthvarfshelmingunartími valsartans hjá sjúklingum með hjartabilun er svipaður og hjá heilsuhaustum sjálfboðaliðum. AUC og  $C_{max}$  gildi eru því sem næst í hlutfalli við skammtastækkun yfir klíniska skömmtunarsviðið (40 til 160 mg tvisvar á dag). Meðal uppsöfnunarstuðull er um 1,7. Úthreinsun valsartans eftir inntöku er u.þ.b. 4,5 l/klst. Aldur hefur ekki áhrif á úthreinsun hjá sjúklingum með hjartabilun.

### Sérstakir hópar

#### Aldraðir

Eitthvað hærri almenn útsetning (systemic exposure) fyrir valsartani hefur komið fram hjá sumum öldruðum en hjá ungum einstaklingum en hins vegar hefur ekki verið sýnt fram á að þetta hafi klínískt gildi.

#### Skert nýrnastarfsemi

Eins og búast má við fyrir lyf, þegar úthreinsun um nýru er aðeins um 30% af heildarúthreinsun úr plasma, sást engin fylgni milli nýrnastarfsemi og almennrar útsetningar (systemic exposure) fyrir valsartani. Því þarf ekki að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun > 10 ml/mín.). Þar sem ekki er komin reynsla á örugga notkun valsartans hjá sjúklingum með kreatínín útskilnað < 10 ml/mín. eða sjúklingum sem gangast undir skilun, þarf að nota lyfið með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2. og 4.4). Valsartan er mikið bundið plasmapróteinum og ólíklegt að það hreinsist út við skilun.

#### Skert lifrarstarfsemi

Um 70% af frásöguðum skammti er skilið út með galli, að miklu leyti á óbreyttu formi. Valsartan verður ekki fyrir neinum umtalsverðum umbrotum. Tvöföldun á útsetningu (AUC) kom fram hjá sjúklingum með væga til meðal mikla skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilsuhausta einstaklinga. Hinsvegar kom ekki fram nein fylgni milli þéttni valsartans í plasma og alvarleika lifrabilunar. Valpress hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega lifrabilun (sjá liði 4.2, 4.3 og 4.4).

#### Börn

Í rannsókn hjá 26 sjúklingum með háþrýsting (á aldrinum 1 árs til 16 ára) sem fengu stakan skammt af valsartan mixtúru (að meðaltali 0,9 til 2 mg/kg, þar sem hámarksskammtur var 80 mg) var úthreinsun (litrar/klst./kg) valsartans bæði sambærileg á aldursbilinu 1 árs til 16 ára og svipuð og hjá fullorðnum sem fengu sama lyfjaform.

#### Skert nýrnastarfsemi

Notkun hjá börnum með úthreinsun kreatíníns <30 ml/mín. og börnum í skilun hefur ekki verið rannsökuð. Því er notkun valsartans ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá börnum með úthreinsun kreatíníns >30 ml/mín. Hafa skal náíð eftirlit með nýrnastarfsemi og magni kalíums í sermi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkun eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðafni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Hjá rottum olli eitrunarskömmun (600 mg/kg/dag) til móður á síðustu dögum meðgöngu og á mjólkurskeiði hærri dánartíðni, minni þyngdaraukningu og seinkuðum þroska (eyrnalos og opnun á hlust) hjá afkvæmum (sjá kafla 4.6). Þessi skömmtun fyrir rottur (600 mg/kg/dag) er u.þ.b. 18-föld hámarksskömmun fyrir menn m.v.  $mg/m^2$  (útreikningar gera ráð fyrir inntöku á 320 mg/dag og 60 kg sjúklingi).

Í forklínískum rannsóknum þar sem rottum voru gefnir stórir skammtar af valsartan (200 til 600 mg/kg líkamsþunga) kom fram lækkun á gildum fyrir rauð blóðkorn (rauðum blóðkornum, hemoglóbíni, blóðkornaskilum) og vísbendingar um breytingar á blóðflæði um nýru (minniháttar aukning á þvagefni í plasma og vefjauki í nýrnapiplum og lútsækni hjá karldýrum). Þessi skömmtun hjá rottum (200 til

600 mg/kg líkamsþunga) er u.þ.b. 6 til 18 sinnum ráðlögð hámarks skömmtun fyrir menn m.v. mg/m<sup>2</sup> (útreikningar gera ráð fyrir inntöku á 320 mg/dag og 60 kg sjúklingi).

Hjá silkiöpum, sem fengu álíka skammta, voru breytingar svipaðar en alvarlegri, sérstaklega á nýrum þar sem breytingarnar þróuðust í nýrakvilla með hækkun á þvagefni og kreatíníni.

Ofstækkun á nærhnoðrafrumum í nýrum kom einnig fram hjá báðum tegundum. Breytingar voru allar taldar stafa af lyfjafræðilegri verkun valsartans sem veldur langvarandi lágþrýstingi, sérstaklega hjá silkiöpum. Hjá mönnum sem fá ráðlagða skammta af valsartani virðist ofstækkun á nærhnoðrafrumum í nýrum ekki hafa neina þýðingu.

### Börn

Dagleg inntaka valsartans hjá nýfæddum/ungum rottum (frá 7. degi eftir fæðingu til 70. dags) í skömmtum allt niður í 1 mg/kg/sólarhring (um það bil 10-35% af ráðlögðum hámarksskammti fyrir börn, sem er 4 mg/kg/sólarhring miðað við almenna útsetningu) olli viðvarandi, óafturkræfum nýrnaskemmdum. Þessi áhrif, sem nefnd eru hér að framan, sýna viðbúin, ýkt lyfjafræðileg áhrif ACE-hemla og angiotensin II viðtakablokka af gerð I. Slík áhrif koma fram ef rottur fá meðferð á fyrstu 13 sólarhringum lífs síns.

Þetta tímabil samsvarar 36 vikna meðgöngu hjá mönnum, sem getur í sumum tilvikum teygst upp í 44 vikur eftir getnað hjá mönnum. Rotturnar í rannsókninni á notkun valsartans hjá ungum rottum fengu lyfið allt að 70. degi og ekki er hægt að útiloka áhrif á þroskun nýrna (4-6 vikum eftir fæðingu). Starfræn þroskun nýrna er virkt ferli fyrsta árið í lífi manna. Þess vegna er ekki hægt að útiloka klínískt mikilvægi hjá börnum <1 árs, en forklínískar upplýsingar benda ekki til þess að hafa þurfi áhyggjur af öryggi fyrir börn eldri en 1 árs.

## **6. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### *Töflukjarni*

Laktósi

Örkristölluð sellulósa

Natríum krosskarmellósi

Póvidon K29 – K32

Talkúm

Magnesíumsterat

Vatnsfrí kísilkvoða

#### *Filmuhúð*

Pólývínýl alkóhól

Macrogol 3350

Talkúm

Lesítín (inniheldur sojaolíu) (E322)

Títantvíoxíð (E171)

Valpress 80 mg og 160 mg innihalda gult járnnoxíð (E172) og einnig rautt járnnoxíð (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár fyrir töflur pakkaðar í PVC/PE/PVDC/ál þynnur

3 ár fyrir töflur pakkaðar í plastglös (securitainer, PE).

#### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

PVC/PE/PVDC/ál þynnur : Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til að verja lyfið gegn ljósi og raka.

Plastglös (securitainer, PE): Geymið í upprunalegum umbúðum til að verja lyfið gegn ljósi og raka.

#### **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC/PE/PVDC/ál þynnur.  
Pakkningastærðir: 7, 14, 28, 56, 98 og 280 filmuhúðaðar töflur.  
Polyethylen töfluglös (öryggisglös, PE).  
Pakkningastærðir: 7, 14, 28, 56, 98 og 280 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.  
Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Actavis hf.  
Reykjavíkurvegur 76-78.  
220 Hafnarfjörður  
Ísland

### **8 MARKAÐSLEYFISNÚMER**

Valpress filmuhúðaðar töflur 80 mg: IS/1/07/049/02  
Valpress filmuhúðaðar töflur 160 mg: IS/1/07/049/03

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 18. október 2007.

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

29. ágúst 2011.