

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vamadrid, 320 mg õhukese polümeerikattega tablett

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 320 mg valsartaani

INN. *Valsartanum*

Teadavaolevat toimet omavad abiained:

sorbitool	37,0 mg
laktoosmonohüdraat	4,3 mg
naatrium	1,28 mg (0,06 mmol)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Piklik, kaetud, poolitusjoonega ühel poolel, hallikas-lilla õhukese polümeerikattega tablett.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel ja hüpertensiooni ravi lastel ja noorukitel vanuses 6...18 aastat.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Hüpertensioon

Vamadriidi soovituslik algannus on 80 mg üks kord ööpäevas. Antihüpertensiivne toime avaldub põhiliselt 2 nädala jooksul, maksimaalne toime 4 nädala jooksul. Patsientidel, kelle vererõhk ei ole piisavalt kontrolli all, võib annust suurendada 160 mg-ni ja maksimaalselt 320 mg-ni.

Vamadriidi võib manustada ka koos teiste antihüpertensiivsete ravimitega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Diureetikumide, näiteks hüdroklorotiasiidi lisamine langetab neil patsientidel vererõhku veelgi.

Lisateave erigruppide kohta

Eakad

Annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik.

Neerufunktsiooni kahjustus

Täiskasvanud patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on > 10 ml/min, ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Vamadrid on vastunäidustatud raske maksakahjustuse, biliaarse tsirroosi ja kolestaasiga patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2). Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega ja ilma kolestaasita patsientidel ei tohi valsartaani annus ületada 80 mg.

Lapsed

Laste hüpertensioon

Lapsed ja noorukid vanuses 6...18 aastat

Alla 35 kg kaaluvatele lastele on algannus 40 mg üks kord ööpäevas ning 35 kg ja enam kaaluvatele lastele 80 mg üks kord ööpäevas. Annust tuleb kohandada vererõhu vastuse alusel. Maksimaalsed kliinilistes uuringutes kasutatud annused on toodud järgnevas tabelis. Siintoodud annustest suuremaid annuseid ei ole uuritud, mistõttu nende kasutamist ei soovitata.

Kehakaal	Maksimaalne kliinilistes uuringutes kasutatud annus
≥18 kg...<35 kg	80 mg
≥35 kg...<80 kg	160 mg
≥80 kg... ≤160 kg	320 mg

Alla 6-aastased lapsed

Olemasolevaid andmeid on kirjeldatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2. Kuid Vamadridi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 1...6 aastat ei ole kindlaks tehtud.

Kasutamine neerukahjustusega lastel vanuses 6...18 aastat

Ravimi kasutamist lastel kreatiniini kliirensiga <30 ml/min ja dialüüsi saavatel lastel ei ole uuritud, seetõttu ei ole valsartaani kasutamine nendel patsientidel soovitatav. Lastel kreatiniini kliirensiga >30 ml/min ei ole vaja annust muuta. Tähelepanelikult peab jälgima neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Kasutamine maksakahjustusega lastel vanuses 6...18 aastat

Sarnaselt täiskasvanutega on valsartaan vastunäidustatud lastel, kellel esineb raske maksakahjustus, biliaarne tsirroos ja kolestaasiga patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2). Valsartaani kasutamise kliiniline kogemus kerge kuni mõõduka maksakahjustusega lastel on vähene. Nendel patsientidel ei tohi valsartaani annus ületada 80 mg.

Südamepuudulikkus ja hiljuti põetud müokardiinfarkt lastel

Valsartaani ei soovitata kasutada südamepuudulikkuse või hiljuti põetud müokardiinfarkti raviks lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Manustamisviis

Vamadridi võib võtta söögiaegadest sõltumatult ning seda tuleb manustada koos veega.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigud 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Raske maksafunktsiooni kahjustus, biliaarne maksatsirroos ja kolestaas.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Vamadrid'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidel (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüperkaleemia

Kasutamine samaaegselt kaaliumi sisaldavate toidulisandite, kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või muude kaaliumisisaldust suurendada võivate ravimitega (hepariin jt) ei ole soovitatav. Vajaduse korral tuleb jälgida kaaliumitaset.

Naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsiendid

Raskekujulise naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsientidel, nt kes saavad diureetikume suurtes annustes, võib Vamadrid-ravi alustamisel harvadel juhtudel tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Organismi naatriumi- ja/või vedelikuvaegus tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Vamadridiga, nt vähendada diureetikumi annust.

Neeruarteri stenoos

Vamadridi kasutamise ohutust bilateraalse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeru stenoosiga patsientidel ei ole kindlaks määratud.

Vamadridi lühiajaline manustamine ühepoolsest neeruarteri stenoosist tingitud sekundaarse renovaskulaarse hüpertensiooniga 12-le patsiendile ei põhjustanud märkimisväärseid muutusi renaalse hemodünaamikas, seerumi kreatiniinisalduses ega vere ureaalämmastiksisalduses. Teiste ravimite toimetel, mis mõjutavad reniini-angiotensiinisüsteemi, võib vere urea ja seerumi kreatiniinisaldus kahe- või ühepoolse neeruarteri stenoosiga patsientidel siiski suurenedada, mistõttu on soovitatav valsartaaniga ravimisel jälgida nende patsientide neerufunktsiooni.

Neeru siirdamine

Vamadridi kasutamise ohutuse kohta hiljuti siirdatud neeruga patsientidele kogemused puuduvad.

Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiente ei tohi Vamadridiga ravida, sest nende reniini-angiotensiinisüsteem ei ole aktiveeritud.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu kõigi teistegi vasodilataatorite puhul, peab eriti ettevaatlik olema aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientidega.

Neerufunktsiooni kahjustus

Praegu puudub ravimi ohutu kasutamise kogemus patsientidel kreatiniini kliirensiga <10 ml/min ja dialüüsi saavatel patsientidel, mistõttu peab nendel patsientidel valsartaani kasutama ettevaatusega. Täiskasvanud patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on > 10 ml/min, ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Vamadridi kasutamisel kerge kuni mõõduka maksakahjustusega ilma kolestaasita patsientidel peab olema ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptorite antagonistidega ei tohi alustada raseduse ajal. Rasestuda kavatsevad patsiendid tuleb viia üle alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil kasutamiseks raseduse ajal on kindlaks määratud, välja arvatud, kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptorite antagonistidega peetakse oluliseks. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi angiotensiin II retseptorite antagonistidega kohe katkestada ja vajaduse korral alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Anamneesis angioödeem

Valsartaaniga ravitud patsientidel on teatatud neelu ja kõri tursega angioödeemist, mis põhjustab hingamisteede obstruktsiooni ja/või näo, huulte, neelu ja/või keele paistetust. Mõnedel neist patsientidest on varasemalt esinenud angioödeemi teiste ravimitega, sealhulgas AKE inhibiitoritega. Vamadradi kasutamine tuleb koheselt lõpetada patsientidel, kellel tekib angioödeem ja Vamadrid ravi ei tohi uuesti alustada (vt lõik 4.8).

Muud seisundid stimuleeritud reniini-angiotensiinisüsteemiga

Patsientidel, kelle neerufunktsioon võib sõltuda reniini-angiotensiinisüsteemi aktiivsusest (nt raskekujulise südame paispuudulikkusega patsiendid), on ravi angiotensiinkonvertaasi inhibiitoritega seostatud oliguuria ja/või progresseeruva asoteemiaga ning harvadel juhtudel ägeda neerupuudulikkuse ja/või surmaga. Kuna valsartaan on angiotensiin II antagonist, ei saa välistada neerufunktsiooni halvenemist Vamadradi kasutamisel.

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Lapsed

Neerufunktsiooni häired

Ravimi kasutamist lastel kreatiniini kliirensiga <30 ml/min ja dialüüsi saavatel lastel ei ole uuritud, seetõttu ei ole valsartaani kasutamine nendel patsientidel soovitatav. Lastel kreatiniini kliirensiga >30 ml/min ei ole vaja annust muuta (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Ravi ajal valsartaaniga peab tähelepanelikult jälgima neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust. Eriti, kui valsartaani kasutatakse koos teiste võimalikult neerufunktsiooni kahjustavate seisunditega (palavik, dehüdratsioon).

ARB'ide – kaasa arvatud Vamadrid - või AKE inhibiitorite kooskasutamine aliskireeniga on vastunäidustatud neerukahjustusega ($GFR < 60$ ml/min/1,73m²) patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Maksafunktsiooni häired

Sarnaselt täiskasvanutega on Vamadrid vastunäidustatud lastel, kellel esineb raske maksakahjustus, biliaarne tsirroos ja kolestaasiga patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Vamadradi kasutamise kliiniline kogemus kerge kuni mõõduka maksakahjustusega lastel on vähene. Nendel patsientidel ei tohi valsartaani annus ületada 80 mg.

Hoiatus abiainete suhtes

See ravim sisaldab sorbitooli. Patsiendid, kellel on pärilik fruktoosi talumatus, ei tohi seda ravimit võtta.

See ravim sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on pärilik galaktoosi talumatus, laktaasi puudulikkus (puudulikkust on täheldatud teatud Lapi elanikkonnal) või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit kasutada.

See ravim sisaldab alla 23 mg naatriumi annuse kohta, see on sisuliselt "naatriumi vaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad ARB'ide, AKE inhibiitorite või aliskireeniga

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoteeraapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Liitium

Liitiumi samaaegsel kasutamisel koos AKE inhibiitoritega on esinenud seerumi liitiumikontsentratsioonide pöörduvat tõusu ja toksilisust. Selle kombinatsiooni kasutamine ei ole soovitatav, kuna valsartaani ja liitiumi samaaegse kasutamise kohta kogemused puuduvad. Kui osutub vajalikuks seda kombinatsiooni kasutada, on soovitatav hoolikalt jälgida seerumi liitiumitaset.

Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad ja muud ained, mis võivad suurendada kaaliumisisaldust

Kui osutub vajalikuks kasutada koos valsartaaniga kaaliumisisaldust mõjutavat ravimit, on soovitatav jälgida vereplasma kaaliumisisaldust.

Samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik

Mittesteroidsed põletikuvastased ained, kaasa arvatud selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape > 3 g ööpäevas ja mitteselektiivsed mittesteroidsed põletikuvastased ained

Angiotensiin II antagonistide manustamisel samaaegselt mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega võib nende antihüpertensiivne toime väheneda. Peale selle võib angiotensiin II antagonistide samaaegne kasutamine mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega suurendada neerufunktsiooni halvenemise riski ja tõsta seerumi kaaliumisisaldust. Seepärast on soovitatav jälgida neerufunktsiooni ravi algul, samuti tagada patsiendi piisav hüdratsioon.

Transporterid

In vitro andmed viitavad, et valsartaan on maksa tagasihaarde transporteri OATP1B1/OATP1B3 ja maksa väljavoolu vahendava transporteri MRP2 substraat. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada. Samaaegne manustamine koos tagasihaaret vahendavate transporteri inhibiitoritega (nt rifampiin, tsüklosporiin) või väljavoolu vahendavate transporteri inhibiitoritega (nt ritonaviir) võib suurendada valsartaani süsteemset ekspositsiooni. Nende ravimitega koosmanustamise alustamisel või lõpetamisel on vajalik hoolikas jälgimine.

Muud

Valsartaani koostoime uuringutes ei ole valsartaanil leitud kliiniliselt olulisi koostoimeid järgmiste ainetega: tsimetidiin, varfariin, furosemiid, digoksiin, atenolool, indometatsiin, hüdroklorotiasiid, amlodipiin, glibenklamiid.

Lapsed

Hüpertensiooniga lastel ja noorukitel, kellel esineb sageli neerufunktsiooni häireid, peab olema ettevaatlik valsartaani ja teiste reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi inhibeerivate ravimite samaaegsel manustamisel, mille tagajärjel võib suurendada seerumi kaaliumisisaldust. Tähelepanelikult peab jälgima neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Angiotensiin II retseptorite antagonistide ei ole soovitatav kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). Angiotensiin II retseptorite antagonistide kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed teratogeensuse tekkimise ohu kohta pärast ACE inhibiitorite kasutamist raseduse esimesel trimestril ei ole võimaldanud järeldusi teha; riski vähest suurenemist ei saa siiski välistada. Kuigi angiotensiin II retseptorite antagonistide kasutamisega seotud ohu kohta puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed, võib samasuguseid ohte esineda ka selle ravimirühma puhul. Rasestuda kavatsevad patsiendid tuleb viia üle alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil kasutamiseks raseduse ajal on kindlaks määratud, välja arvatud, kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptorite antagonistidega peetakse oluliseks.

Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi angiotensiin II retseptorite antagonistidega kohe katkestada ja vajaduse korral alustada alternatiivset ravi.

Angiotensiin II retseptorite antagonistide kasutamine teisel ja kolmandal trimestril tekitab teadaolevalt toksilisust inimese lootel (neerufunktsiooni halvenemine, oligohüdrarnioos, kolju aeglasem luustumine) ja vastsündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia), vt ka lõik 5.3 „Prekliinilised ohutusandmed“.

Kui angiotensiin II retseptorite antagonistide on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav kontrollida ultraheliga neerufunktsiooni ja koljut.

Imikuid, kelle emad on kasutanud angiotensiin II retseptorite antagonistide, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt ka lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

Valsartaani kasutamise kohta imetamise ajal andmed puuduvad, seetõttu ei ole soovitatav Vamadridi kasutada ning tuleb eelistada alternatiivseid ravimeid, mille ohutusprofiil imetamise ajal on paremini välja selgitatud, eriti vastsündinu või enneaegse imiku imetamisel.

Fertiilsus

Valsartaanil puudus ebasoodne mõju reproduktioonile isastel või emastel rottidel, kes said suukaudseid annuseid kuni 200 mg/kg/ööpäevas. See annus on 6 korda suurem maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m² baasil (arvutused eeldavad suukaudset annust 320 mg ööpäevas ja 60 kg patsienti).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Auto juhtimisel ja masinate käsitsemisel tuleb võtta arvesse, et vahetevahel võib tekkida peeringlust või roidumust.

4.8 Kõrvaltoimed

Kontrollitud kliinilistes uuringutes hüpertensiooniga täiskasvanud patsientidega oli kõrvaltoimete üldine esinemissagedus võrreldav platseeboga ning on kooskõlas valsartaani farmakoloogiliste omadustega. Kõrvaltoimete esinemissagedus ei näinud olevat seotud annusega ega ravi kestusega ega olnud seotud ka soo, vanuse ega rassiga.

Kliinilistes uuringutes, turuletulekujärgsel perioodil ja laboratoorsetes analüüsides esinenud kõrvaltoimed on loetletud allpool tabelis organsüsteemide järgi.

Kõrvaltoimed on järjestatud esinemissageduse järgi, esitades kõigepealt kõige sagedasemad, järgmise süsteemi kohaselt:

väga sage ($\geq 1/10$),

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
 harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
 väga harv ($< 1/10\ 000$)
 teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõikide turuletulekujärgsel perioodil esinenud ja laboratoorsetest analüüsides leitud kõrvaltoimete sagedust ei võimalik kindlaks määrata, seetõttu on need esitatud "teadmata" sagedusega.

– Hüpertensioon

Vere ja lümfisüsteemi häired	
teadmata	hemoglobiinitaseme vähenemine, hematokrititaseme vähenemine, neutropeenia, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	
teadmata	ülitundlikkus, sh seerumtõbi
Ainevahetus- ja toitumishäired	
teadmata	seerumi kaaliumisisalduse suurenemine, hüponatreemia
Kõrva ja labürindi kahjustused	
aeg-ajalt	vertiigo
Vaskulaarsed häired	
teadmata	vaskuliit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
aeg-ajalt	kõha
Seedetrakti häired	
aeg-ajalt	kõhuvalu
Maksa ja sapiteede häired	
teadmata	maksafunktsiooni väärtuste tõus, sh seerumi bilirubiinisisalduse suurenemine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
teadmata	angioödeem, lööve, pruuritus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
teadmata	müalgia
Neerude ja kuseteede häired	
teadmata	neerupuudulikkus ja -kahjustus, seerumi kreatiniinisisalduse suurenemine
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
aeg-ajalt	väsimus

Lapsed

Hüpertensioon

Valsartaani antihüpertensiivset toimet on hinnatud kahes randomiseeritud, topeltpimedas kliinilises uuringus, kus osales 561 last vanuses 6...18 aastat. 6...18-aastastel lastel täheldatud ja eelnevalt täiskasvanud patsientidel kirjeldatud ohutusprofiili vahel ei leitud olulisi erinevusi kõrvaltoimete tüübi, esinemissageduse ja raskuse osas, välja arvatud üksikud seedetrakti häired (kõhuvalu, iiveldus, oksendamine) ja pearinglus.

6...16-aastaste laste neurokognitiivsel ja arengu hindamisel ei ilmnunud kuni aasta kestnud Vamadrid-ravi järgselt üldist kliiniliselt olulist ebasoodsat mõju.

Topeltpimedas randomiseeritud uuringus, kus osales 90 last vanuses 1...6 aastat ja millele järgnes üheaastane avatud jätku-uuring, täheldati kahte surmajuhtu ja üksikjuhtudel väljendunud maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemist. Need juhud ilmnestid märkimisväärsete kaasuvate haigustega patsientidel. Põhjuslikku seost Vamadrid'iga ei ole kindlaks tehtud. Teises uuringus, kus osales 75 last vanuses 1...6 aastat, ei ilmnenu valsaaranravi puhul olulist maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemist ega surmajuhtumeid.

Hüperkaleemiat täheldati sagedamini lastel ja noorukitel vanuses 6...18 aastat, kellel esines kaasuv krooniline neeruhaigus.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes müokardiinfarkti järgsetel ja/või südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidel esinenud ohutusprofiil erineb hüpertensiooniga patsientidel üldiselt esinenud ohutusprofiilist. See võib olla seotud patsiendi põhihaigusega. Müokardiinfarkti järgsetel täiskasvanud patsientidel ja/või südamepuudulikkusega patsientidel esinenud kõrvaltoimed on loetletud allpool.

- Müokardiinfarkti järgsetel ja/või südamepuudulikkus (uuritud ainult täiskasvanud patsientidel)

Vere ja lümfisüsteemi häired	
teadmata	trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	
teadmata	ülitundlikkus, sh seerumtõbi
Ainevahetus- ja toitumishäired	
aeg-ajalt	hüperkaleemia
teadmata	seerumi kaaliumisisalduse suurenemine, hüponatreemia
Närvisüsteemi häired	
sage	pearinglus, asendist sõltuv pearinglus
aeg-ajalt	minestamine, peavalu
Kõrva ja labürindi kahjustused	
aeg-ajalt	vertiigo
Südame häired	
aeg-ajalt	südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired	
sage	hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon
teadmata	vaskuliit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
aeg-ajalt	kõha
Seedetrakti häired	
aeg-ajalt	iiveldus, kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	
teadmata	maksafunktsiooni väärtuste tõus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
aeg-ajalt	angioödeem
teadmata	lööve, pruuritus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
teadmata	müalgia
Neerude ja kuseteede häired	
sage	neerupuudulikkus ja -kahjustus
aeg-ajalt	äge neerupuudulikkus, seerumi kreatiniinisalduse suurenemine
teadmata	vere urealämmastiku sisalduse suurenemine
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
aeg-ajalt	asteenia, väsimus

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Vamadridi üleannustamine võib põhjustada märgatavat hüpotensiooni, mis võib viia teadvuse nõrgenemise, vereringe kollapsi ja/või šokiseisundini.

Ravi

Ravimeetmed sõltuvad manustamisajast ning sümptomite liigist ja raskusastmest; esmatähtis on stabiliseerida vereringe seisund.

Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient seada lamavasse sisse ja korrigeerida vere hulka. Valsartaani ei ole tõenäoliselt võimalik hemodialüüsiga eemaldada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin II antagonistid
ATC-kood: C09CA03

Valsartaan on suukaudselt aktiivne, tugevatoimeline ja spetsiifiline angiotensiin II retseptorite antagonist. See avaldab selektiivset toimet AT₁-retseptori alatüübile, millest tulenevad angiotensiin II teadaolevad toimed. Valsartaani poolt põhjustatud AT₁-retseptorite blokaadile järgnev angiotensiin II sisalduse tõus plasmas võib stimuleerida blokeerimata AT₂-retseptoreid, mis ilmselt tasakaalustab AT₁-retseptorite toime. Valsartaanil puudub osaline agonistlik toime AT₁-retseptoritele ja on tunduvalt suurem afiinsus (ligikaudu 20 000 korda) AT₁-retseptorite suhtes kui AT₂-retseptorite suhtes. Valsartaan teadaolevalt ei inhibeeri ega blokeeri teisi hormoonretseptoreid ega ionikanaleid, mis on olulised südame ja veresoonekonna regulatsioonis.

Valsartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat ensüümi (tuntud kui kininaas II), mis konverteerib angiotensiin I angiotensiin II-ks ja degradeerib bradükiniini. Kuna puudub toime angiotensiinkonvertaasile ja bradükiniini või substants P toime tugevnemisele, ei ole tõenäoline, et angiotensiin II antagonistid põhjustaksid köha. Kliinilistes uuringutes, kus valsartaani võrreldi AKE inhibiitoriga, oli valsartaani kasutamisel kuiva köha esinemissagedus märkimisväärselt väiksem ($P < 0,05$) kui AKE inhibiitoriga ravitud patsientidel (vastavalt 2,6% ja 7,9%). Kliinilises uuringus patsientidega, kellel AKE inhibiitoriga ravi ajal oli esinenud kuiv köha, tekkis köha 19,5% valsartaani saanud patsientidest ja 19% tiasiiddiureetikumi saanud patsientidest, võrreldes 68,5% AKE inhibiitorit saanud patsientidega ($P < 0,05$).

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonekonna või ajuveresoonekonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteraapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsisest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Hüpertensioon

Vamadridi manustamise tulemusena hüpertensiooniga patsientidele langeb vererõhk, kuid pulsisagedus ei muutu.

Enamikul patsientidel avaldub antihüpertensiivne toime 2 tunni jooksul pärast ühekordse suukaudse annuse manustamist ning vererõhu maksimaalne langus saavutatakse 4...6 tunni jooksul.

Antihüpertensiivne toime püsib rohkem kui 24 tunni jooksul pärast annust. Korduvate annuste manustamisel püsib antihüpertensiivne toime põhiliselt 2 nädala jooksul ja maksimaalne toime saavutatakse 4 nädala jooksul ning püsib pikaajalise ravi jooksul. Hüdroklorotiasiidiga kombineerimisel saavutati oluline täiendav vererõhu langus.

Vamadridi-ravi järsk katkestamine ei põhjusta tagasilöögina hüpertensiooni ega kõrvaltoimeid. II tüüpi diabeediga ja mikroalbuminuuria hüpertensiivsetel patsientidel vähendas valsartaan albumiini eritumist uriiniga. Uuringus MARVAL (mikroalbuminuuria vähendamine valsartaaniga) hinnati albumiini uriiniga eritumise vähenemist valsartaani kasutamisel (80...160 mg üks kord ööpäevas), võrreldes amlodipiiniga (5...10 mg üks kord ööpäevas) 332-I II tüüpi diabeediga patsiendil (keskmine vanus: 58 aastat; 265 meest), kellel oli mikroalbuminuuria (valsartaan: 58 mikrogrammi/min; amlodipiin: 55,4 mikrogrammi/min), normaalne või kõrge vererõhk ning neerufunktsioon säilinud (vere kreatiniinitase < 120 mikromooli/l). Pärast 24-nädalast ravi oli albumiini uriiniga eritumine vähenenud valsartaani kasutamisel ($p < 0,001$) 42% võrra (-24,2 mikrogrammi/min; 95% usaldusvahemik: -40,4 kuni -19,1) võrra ja amlopidiini kasutamisel ligikaudu 3% (-1,7 mikrogrammi/min; 95% usaldusvahemik: -5,6 kuni 14,9) võrra, kuigi vererõhu langus oli mõlemas rühmas sarnane.

Uuringus DROP (proteinuuria vähendamine Vamadridiga) uuriti täiendavalt valsartaani efektiivsust albumiini uriiniga eritumise vähendamisel 391 hüpertensiivsel patsiendil (vererõhk = 150/88 mm Hg), kellel oli II tüüpi diabeet ja albuminuuria (keskmiselt = 102 mikrogrammi/min; 20...700 mikrogrammi/min) ning neerufunktsioon säilinud (keskmine seerumi kreatiniinitase = 80 mikromooli/l). Patsiendid randomiseeriti valsartaani 3 annuse järgi (160, 320 või 640 mg üks kord ööpäevas) rühmadesse ja said ravi 30 nädalat. Uuringu eesmärk oli määrata kindlaks valsartaani optimaalne annus albumiini uriiniga eritumise vähendamiseks hüpertensiivsetel patsientidel, kellel oli II tüüpi diabeet. 30 nädala möödumisel vähenes albumiini uriiniga eritumine protsentides oluliselt: valsartaan 160 mg kasutamisel 36%, võrreldes uuringu algusega (95% usaldusvahemik: 22...47%) ja valsartaan 320 mg kasutamisel 44% võrra (95% usaldusvahemik: 31...54%). Järeldati, et 160...320 mg valsartaani vähendas II tüüpi diabeediga hüpertensiivsetel patsientidel albumiini eritumist uriiniga kliiniliselt olulisel määral.

Lapsed

Hüpertensioon

Valsartaani antihüpertensiivset toimet on hinnatud neljas randomiseeritud, topeltpimedas kliinilises uuringus, kus osales 561 last vanuses 6...18 aastat ja 165 last vanuses 1...6 aastat. Kõige sagedasemad kaasuvad haigused olid neerude ja kuseteede häired ning ülekaalulisus, mis võisid soodustada hüpertensiooni teket nendes uuringutes osalenud lastel.

Kliiniline kogemus 6-aastastel või vanematel lastel

Kliinilises uuringus, kus osales 261 hüpertensiivset patsienti vanuses 6...16 aastat, said alla 35 kg kaaluvad patsiendid 10, 40 või 80 mg valsartaani tablette päevas (väike, keskmine ja suur annus) ning ≥ 35 kg kaaluvad patsiendid said 20, 80 ja 160 mg valsartaani tablette päevas (väike, keskmine ja suur annus). Kahe nädala möödudes oli valsartaani toimel annusest sõltuvalt langenud nii süstoolne kui diastoolne vererõhk. Üldiselt langes valsartaani kolme annuse (väike, keskmine ja suur) toimel oluliselt süstoolne vererõhk vastavalt 8, 10 ja 12 mmHg algväärtusest. Patsiendid randomiseeriti uuesti kas jätkama ravi valsartaani sama annusega või kasutama platseebot. Patsientidel, kes jätkasid valsartaani keskmiste ja suurte annuste manustamist, oli süstoolne vererõhk minimaalse plasmakontsentratsiooni puhul -4 ja -7 mmHg madalam kui platseebot saanud patsientidel. Patsientidel, kes said valsartaani väikeses annuses, oli süstoolne vererõhk minimaalse plasmakontsentratsiooni puhul sarnane platseebot saanud patsientidel täheldatuga. Üldiselt oli valsartaani annusest sõltuv antihüpertensiivne toime ühesugune kõikides demograafilistes alagruppides.

Ühes teises kliinilises uuringus, kus osales 300 hüpertensiivset patsienti vanuses 6...18 aastat, randomiseeriti sobilikud patsiendid saama 12 nädala jooksul valsartaani või enalapriili tablette. Lapsed, kes kaalusid $\geq 18...<35$ kg, said 80 mg valsartaani või 10 mg enalapriili; $\geq 35...<80$ kg kaaluvad lapsed said 160 mg valsartaani või 20 mg enalapriili; ≥ 80 kg kaaluvad patsiendid said 320 mg valsartaani või 40 mg enalapriili. Süstoolse vererõhu langus oli võrreldav valsartaani (15 mmHg) ja enalapriili (14 mmHg) saanud patsientidel (samaväärsuse p-väärtus $<0,0001$). Ühesuguseid tulemusi täheldati ka diastoolse vererõhu puhul, mis langes 9,1 mmHg ja 8,5 mmHg vastavalt valsartaani ja enalapriili puhul.

Kliiniline kogemus alla 6-aastastel lastel

1...6-aastaste patsientidega on läbi viidud kaks kliinilist uuringut, kus osales vastavalt 90 ja 75 patsienti. Nendes uuringutes ei osalenud alla 1-aastaseid lapsi. Esimeses uuringus leidis kinnitust valsartaani efektiivsus võrreldes platseeboga, kuid annuse-ravivastuse suhet ei õnnestunud demonstreerida. Teises uuringus olid valsartaani suuremad annused seotud vererõhu suurema langusega, kuid annuse-ravivastuse suhe ei saavutanud statistilise olulisuse piiri ning ravierinevus võrreldes platseeboga ei olnud oluline. Seetõttu ei ole valsartaani kasutamine antud vanuserühmas soovitatav (vt lõik 4.8).

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Vamadrid'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alagruppide kohta südamepuudulikkuse ja hiljuti põetud müokardiinfarkti järgse südamepuudulikkuse korral. Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast ainult valsartaani suukaudset manustamist saabus maksimaalne plasmakontsentratsioon 2...4 tunniga. Keskmine absoluutne biosaadavus on 23%. Valsartaani manustamisel koos toiduga väheneb valsartaani kontsentratsioonikõvera alune piirkond (AUC) ligikaudu 40% ja maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) ligikaudu 50%, kuigi 8 tundi pärast manustamist ei erine valsartaani plasmakontsentratsioonid patsientide gruppides, kes võtsid ravimit toiduga või tühja kõhuga. See AUC vähenemine ei ole seotud toime kliiniliselt olulise vähenemisega, seetõttu võib valsartaani manustada kas toiduga või ilma.

Jaotumine

Intravenoosse manustamise järgselt on valsartaani püsiseisundi jaotusruumala ligikaudu 17 liitrit, mis näitab, et valsartaan ei jaotu ulatuslikult kudedesse. Valsartaan seondub ulatuslikult seerumi valkudega (94...97%), põhiliselt seerumi albumiiniga.

Biotransformatsioon

Valsartaan ei läbi olulist biotransformatsiooni, sest metaboliitidena väljub vaid ligikaudu 20% annusest. Plasmas on leitud väheses kontsentratsioonis hüdroksümetaboliiti (alla 10% valsartaani kõveraalusest pindalast). See metaboliit on farmakoloogiliselt inaktiivne.

Eritumine

Valsartaanil on multieksponentsiaalne lagunemiskineetika ($t_{1/2\alpha} < 1$ tund ja $t_{1/2\beta}$ ligikaudu 9 tundi). Valsartaan elimineerub eelkõige biliaarselt, eritudes roojaga (ligikaudu 83% annusest) ja renaalselt uriiniga (ligikaudu 13% annusest), põhiliselt muutumatul kujul. Pärast intravenooset manustamist on valsartaani plasmakliirens ligikaudu 2 l tunnis ja neerukliirens 0,62 l tunnis (ligikaudu 30% kogukliirensist). Valsartaani poolväärtusaeg on 6 tundi.

Erigrupid

Eakad

Mõnel eakal uuringus osalejatel täheldati valsartaani mõnevõrra suuremat süsteemset ekspositsiooni kui noortel uuringus osalejatel; see ei olnud siiski kliiniliselt oluline.

Neerufunktsiooni kahjustus

Nagu võib eeldada ühendi puhul, mille renaalne kliirens moodustab plasma kogukliirensist ainult 30%, ei ole neerufunktsioon ja valsartaani süsteemne ekspositsioon omavahel seotud. Annuse kohandamine ei ole seega neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens > 10 ml/min) vajalik. Praegu ei ole kogemusi kasutamise ohutusest patsientidel, kelle kreatiini kliirens on < 10 ml/min või kes saavad dialüüsi, seetõttu peab olema valsartaani kasutamisega neil patsientidel ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Valsartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega ega ole seetõttu tõenäoliselt dialüüsiga kõrvaldatav.

Maksafunktsiooni kahjustus

Ligikaudu 70% imendunud annusest eritub sapiga ning peamiselt muutumatul kujul. Valsartaan ei läbi märkimisväärset biotransformatsiooni. Kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel suurenes ekspositsioon (AUC) tervete uuringus osalejatega võrreldes kahekordselt. Valsartaani kontsentratsioonid vereplasmas ei ole siiski maksafunktsiooni häire astmega korrelatsioonis. Vamadridi kasutamist raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuritud (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Lapsed

Uuringus, kus osales 26 hüpertensiivset last (vanuses 1...16 aastat), kes said valsartaani suspensiooni ühekordse annuse (keskmine: 0,9...2 mg/kg, maksimaalne annus 80 mg), oli valsartaani kliirens (liitrit/t/kg) võrreldav vanusevahemikus 1...16 aastat ja sarnane sama ravimvormi saanud täiskasvanutel täheldatuga.

Neerufunktsiooni häired

Ravimi kasutamist lastel kreatiini kliirensiga < 30 ml/min ja dialüüsi saavatel lastel ei ole uuritud, seetõttu ei ole valsartaani kasutamine nendel patsientidel soovitatav. Lastel kreatiini kliirensiga > 30 ml/min ei ole vaja annust muuta. Tähelepanelikult peab jälgima neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel, kes said emasloomale toksilisi annuseid 600 mg/kg päevas gestatsiooni viimastel päevadel ja laktatsiooni ajal, ilmnes järglaste elulemuse vähenemine, kehakaalu suurenemise aeglustumine ja arengu hiline (kõrvalesta ja kõrvakanali avanemine) (vt lõik 4.6). Need rottide annused (600 mg/kg päevas) on ligikaudu 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatud annusest mg/m^2 alusel (arvutustes eeldatakse, et suukaudne annus on 320 mg päevas ja patsiendi kehakaal 60 kg).

Mittekliinilistes ohutusuringutes vähendas valsartaani kasutamine suurtes annustes (200...600 mg kehamassi kg kohta) rottidel punaliblede parameetreid (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit) ja tekitas muutusi neerude hemodünaamikas (vähene plasma uureasisalduse suurenemine ja neerutuubulite hüperplaasia ja basofiilia isasloomadel). Need rottide annused (200...600 mg/kg päevas) on ligikaudu 6 ja 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatud annusest mg/m^2 alusel (arvutustes eeldatakse, et suukaudne annus on 320 mg päevas ja patsiendi kehakaal 60 kg).

Küünisahvidel tekkisid sarnastel annustel sarnased muutused, kuigi raskekujulisemad, eelkõige neerudes, kus muutused arenesid neuropaatiaks, mille puhul olid urea- ja kreatiniinisaldus suurenenud.

Mõlemal liigil tekkis ka neerude jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia. Kõik muutused leiti olevat seotud valsartaani farmakoloogilise toimega, mis kutsub eelkõige küünisahvidel esile pikaajalise hüpotensiooni. Valsartaani inimestel kasutatavate raviannuste puhul ei ole neerude jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia asjakohane.

Lapsed

Valsartaani igapäevane suukaudne manustamine vastsündinud/noortele rottidele (alates 7. sünnijärgsest päevast kuni 70. päevani) annustes 1 mg/kg ööpäevas (see on ligikaudu 10...35% maksimaalsest lastele soovitatavast annusest 4 mg/kg ööpäevas süsteemse ekspositsiooni alusel) põhjustas püsivat, pöördumatut neerukahjustust. Üldnimetatud toimed on angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ja angiotensiin II 1. tüüpi retseptori blokaatorite farmakoloogilise toime tugevnemise oodatav tulemus; need toimed ilmnevad juhul, kui rotte ravitakse esimese 13 elupäeva jooksul.

See periood langeb kokku 36 rasedusnädalaga inimestel, mis võib mõnikord pikeneda kuni 44. nädalani pärast viljastumist. Valsartaani uuringus osalenud noored rotid said ravi kuni 70. päevani ning ei saa välistada toimet neerude arengule (4...6 sünnijärgset nädalat). Neerude funktsionaalne küpsemine kestab inimestel esimese eluaasta jooksul. Seega ei saa välistada selle leiu kliinilist tähtsust alla 1-aastastele lastele, samas ei näita prekliinilised uuringud ohutusega seotud probleeme üle 1-aastastel lastel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos (E 460)
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E 551)
Sorbitool (E-420)
Magneesiumkarbonaat (E 504)
Preželatiniseeritud maisitärklis
Povidoon K-25 (E 1201)
Naatriumstearüülfumaraat
Naatriumlaurüülsulfaat
Krospovidoon tüüp A (E 1202)

Tableti kate

Laktoosmonohüdraat
Hüpromelloos (E 464)

Titaandioksiid (E 171)
Makrogool 4000
Punane raudoksiid (E 172)
Pruun raudoksiid (E 172)
Indigokarmiin alumiinium lakk (E 132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30° C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PE/PVDC/ alumiiniumblister

Pakendi suurused: 7, 14, 28, 56, 98, 280 õhukese polümeerikattega tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Laboratorios Liconsa, S.A.
C/ Dulcinea S/N
28805 Alcalá de Henares
Madrid
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER

699110

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.08.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

detsember 2019