

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Valsacor, 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Valsacor, 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Valsacor, 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Valsacor, 320 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

40 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg valsartaani.
80 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg valsartaani.
160 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg valsartaani.
320 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 320 mg valsartaani.

INN. *Valsartanum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

	40 mg õhukese polümeerikattega tabletid	80 mg õhukese polümeerikattega tabletid	160 mg õhukese polümeerikattega tabletid	320 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Laktoos	14,25 mg tabletis	28,5 mg tabletis	57 mg tabletis	114 mg tabletis

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

40 mg: kollakaspruunid, ümmargused, kergelt kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon.
80 mg: roosad, ümmargused, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon.
160 mg: kollakaspruunid, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon.
320 mg: helepruunid, kapslikujulised, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon.

Kõiki nelja erineva tugevusega tablette saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Valsacor 40 mg:

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi lastel ja noorukitel vanuses 6...18 aastat.

Hiljutise müokardiinfarkti järgne (12 tundi...10 päeva) ravi kliiniliselt stabiilsetel täiskasvanud patsientidel, kellel on sümptomaatiline südamepuudulikkus või vasaku vatsakese asümptomaatiline süstoolne düsfunktsioon (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Südamepuudulikkuse ravi täiskasvanud patsientidel, kui AKE-inhibiitorid ei ole talutavad või täiendava ravimina AKE-inhibiitorile patsientidel, kes ei talu ravi beetablokaatoriga ja kui mineralokortikoidide retseptorite antagonistide ei saa kasutada (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Valsacor 80 mg, 160 mg:

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

Hiljutise müokardiinfarkti järgne (12 tundi...10 päeva) ravi kliiniliselt stabiilsetel täiskasvanud patsientidel, kellel on sümptomaatiline südamepuudulikkus või vasaku vatsakese asümptomaatiline süstoolne düsfunktsioon (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Südamepuudulikkuse ravi täiskasvanud patsientidel, kui AKE-inhibiitorid ei ole talutavad või täiendava ravimina AKE-inhibiitorile patsientidel, kes ei talu ravi beetablokaatoriga ja kui mineralokortikoidide retseptorite antagonistide ei saa kasutada (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Valsacor 320 mg:

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Hiljutine müokardiinfarkt

Kliiniliselt stabiilsetel patsientidel võib ravi alustada juba 12 tunni möödumisel müokardiinfarktist. Pärast algannust 20 mg kaks korda ööpäevas tuleb valsartaani annust suurendada järgmiste nädalate jooksul tasemeni 40 mg, 80 mg ja 160 mg kaks korda ööpäevas. Algannus manustatakse 40 mg tableti poolitamise teel.

Maksimaalne annus on 160 mg kaks korda ööpäevas. Üldiselt soovitatakse saavutada patsientidel kahe nädala möödumisel ravi alustamisest annusetase 80 mg kaks korda ööpäevas ning maksimaalne annus 160 mg kaks korda ööpäevas kolme kuu pärast, olenevalt patsiendi taluvusvõimest. Sümptomaatilise hüpotensiooni või neerufunktsiooni kahjustuse korral tuleb kaaluda annuse vähendamist.

Valsartaani võib kasutada patsientidel, keda ravitakse teiste müokardiinfarkti järgsete ravimitega, nt trombolüütikumide, atsetüülsalitsüülhappe, beetablokaatorite, statiinide ja diureetikumidega. Seda ravimit ei ole soovitatav kasutada samaaegselt AKE inhibiitoritega (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Patsientide müokardiinfarktjärgse hindamise käigus tuleb alati hinnata ka neerufunktsiooni.

Südamepuudulikkus

Valsacor'i soovitatav algannus on 40 mg kaks korda ööpäevas. Annuseid tuleks vähemalt kahe nädalaste intervallidega järk-järgult suurendada 80 mg ja 160 mg-ni kaks korda ööpäevas, suurima annuseni, mida patsient talub. Kaaluda tuleb samaaegselt kasutatavate diureetikumide annuse vähendamist. Kliinilistes uuringutes manustatud maksimaalne ööpäevaannus on 320 mg, jagatuna mitmeks annuseks.

Valsartaani võib manustada koos teiste südamepuudulikkuse ravimitega. Kolmik kombinatsioon AKE inhibiitori, valsartaani ja beetablokaatori või kaaliumi säästva diureetikumiga ei ole siiski soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Südamepuudulikkusega patsientide hindamise käigus tuleb alati hinnata ka neerufunktsiooni.

Essentsiaalne hüpertensioon

Valsacor'i soovitatav 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, maksimaalselt 320 mg-ni.

Valsartaani võib kasutada 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

Neerufunktsiooni kahjustus

Täiskasvanud patsientidel, kelle kreatiini kliirens on >10 ml/min, ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Valsartaani samaaegne kasutamine aliskireeniga on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidele (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vt lõik 4.3).

Diabeet

Valsartaani samaaegne kasutamine aliskireeniga on diabeetikutele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Maksafunktsiooni kahjustus

Raskekujulise maksakahjustusega patsientidele, biliaarse tsirroosiga ja kolestaasiga patsientidele on valsartaan vastunäidustatud (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2). Kerge kuni keskmise maksakahjustusega 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.

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-aasta vanused lapsed

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

Kasutamine neerukahjustusega lastel vanuses 6...18 aastat

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 4.4 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.

Madalamad annused kui 160 mg ei ole Valsacor 320 mg õhukese polümeerikattega tablettide puhul võimalikud.

Manustamisviis

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

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Raske maksafunktsiooni kahjustus, biliaarne tsirroos ja kolestaas.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.4 ja 4.6).
- Valsacor'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüperkaleemia

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

Neerufunktsiooni häired

Praegu puudub ravimi ohutu kasutamise kogemus patsientidel kreatiini kliirensiga $< 10 \text{ ml/min}$ ja dialüüsi saavatel patsientidel, mistõttu peab nendel patsientidel valsartaani kasutama ettevaatusega. Täiskasvanud patsientidel kreatiini kliirensiga $> 10 \text{ ml/min}$ ei ole vaja annust muuta (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

ARA-de, sh valsartaan, või AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine aliskireeniga on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidele ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega ja ilma kolestaasita patsientidel tuleb valsartaani kasutada ettevaatlikult (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsiendid

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

Neeruarteri stenoos

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

Valsartaani lühiajaline manustamine ühepoolsest neeruarteri stenoosist tingitud sekundaarse renovaskulaarse hüpertensiooniga 12-le patsiendile ei põhjustanud märkimisväärseid muutusi renaalses hemodünaamikas, seerumi kreatiini sisalduses ega vere urea lämmastiku sisalduses (BUN). Teiste ravimite toimed, mis mõjutavad reniin-angiotensiini süsteemi, võib vere urea ja seerumi kreatiini sisaldus kahe- või ühepoolse neeruarteri stenoosiga patsientidel siiski suurened, mistõttu on soovitatav valsartaaniga ravimisel jälgida nende patsientide neerufunktsiooni.

Neeru siirdamine

Valsartaani kasutamise ohutuse kohta hiljuti siirdatud neeruga patsientidele kogemused puuduvad.

Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiente ei tohi valsartaaniga ravida, sest nende reniin-angiotensiini süsteem 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.

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).

Hiljutine müokardiinfarkt

Kaptopriili kasutamine koos valsartaaniga ei ole täiendavat kliinilist kasu andnud, vaid suurenes kõrvaltoimete risk, võrreldes vastavate ravimite eraldi kasutamisega (vt lõigud 4.2 ja 5.1). Seega ei ole valsartaani kasutamine koos AKE inhibiitoriga soovitatav.

Ravi alustamisel müokardiinfarkti järgsetel patsientidel peab olema ettevaatlik. Patsientide müokardijärgse hindamise käigus tuleb alati hinnata ka neerufunktsiooni (vt lõik 4.2).

Valsartaani kasutamisel müokardiinfarkti järgsetel patsientidel langeb sageli veidi nende vererõhk, kuid tavaliselt ei ole ravi katkestamine sümptomaatilise hüpotensiooni jätkudes vajalik, tingimusel et jälgitakse annustamisjuhiseid (vt lõik 4.2).

Südamepuudulikkus

Kõrvaltoimete, eriti hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) risk võib suurened, kui Valsacor'i kasutatakse kombinatsioonis AKE-inhibiitoriga. Mingit kliinilist kasu kolmikravist AKE inhibiitori, beetablokaatori ja Valsacor'iga ei ole südamepuudulikkusega patsientidel tõestatud (vt lõik 5.1). See kombinatsioon suurendab ilmselt kõrvaltoimete riski ja ei ole seega soovitatav. AKE-inhibiitori, mineralokortikoidi retseptorite antagonist ja valsartaani kolmikkombinatsioon ei ole samuti soovitatav. Nimetatud kombinatsioonravi peab toimuma spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

Ravi alustamisel südamepuudulikkusega patsientidel peab olema ettevaatlik. Südamepuudulikkusega patsientide hindamise käigus tuleb alati hinnata ka neerufunktsiooni (vt lõik 4.2).

Valsacor'i kasutamisel südamepuudulikkusega patsientidel langeb sageli veidi nende vererõhk, kuid tavaliselt ei ole ravi katkestamine sümptomaatilise hüpotensiooni püsidest vajalik, tingimusel et jälgitakse annustamisjuhiseid (vt lõik 4.2).

Patsientidel, kelle neerufunktsioon võib sõltuda reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt raskekujulise südame paispuudulikkusega patsiendid), on ravi AKE 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 Valsacor'i kasutamisel.

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

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. Valsacor'i kasutamine tuleb koheselt lõpetada patsientidel, kellel tekib angioödeem ja Valsacor'i ravi ei tohi uuesti alustada (vt lõik 4.8).

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (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). ARA-de – sh valsartaan – või AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine aliskireeniga on neerukahjustusega patsientidele vastunäidustatud (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Maksafunktsiooni häired

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

Valsacor sisaldab laktoosi. Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Reniin-angiotensiini süsteemi (RAS) kahekordne blokaad ARA-de, AKE inhibiitorite või aliskireeniga. Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni 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 monoteraapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Liitium

Liitiumi 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, atsetüültsüülhape (> 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 uuringute tulemused viitavad, et valsartaan on maksa tagasihaarde transporteri OATP1B1/OATP1B3 ja maksast väljavoolu vahendava transporteri MRP2 substraat. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole selge. Samaaegne manustamine koos tagasihaaret vahendavate transporteri inhibiitoritega (nt rifampitsiin, 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, atenoolool, indometatsiin, hüdroklorotiasiid, amlodipiin, glibenklamiid.

Lapsed

Hüpertensiooniga lastel ja noorukitel, kellel esineb sageli neerufunktsiooni häireid, peab olema ettevaatlik valsartaani ja teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerivate ravimite samaaegsel manustamisel, mille tagajärjel võib suureneada seerumi kaaliumisisaldus. 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 AKE 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. Kui rasedus diagnoositakse 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 vastündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia), vt ka lõik 5.3.

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

Imikuid, kelle emad on kasutanud angiotensiin II retseptorite antagonistid, 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 valsartaani kasutada ning tuleb eelistada alternatiivseid ravimeid, mille ohutusprofiil imetamise ajal on paremini välja selgitatud, eriti vastündinu või enneaegse imiku imetamisel.

Fertiilsus

Valsartaanil puudus ebasoodne mõju reproduksioonile 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 käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel 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 ($< 1/10\ 000$), sealhulgas üksikjuhud. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

Hüpertensioon

Vere ja lümfisüsteemi häired	
teadmata	hemoglobiini taseme vähenemine, hematokriti taseme vähenemine, neutropeenia, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	
teadmata	ülitundlikkus, sh seerumtõbi
Ainevahetus- ja toitumishäired	
teadmata	seerumi kaaliumi sisalduse 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 näitajate tõus, kaasa arvatud seerumi bilirubiini sisalduse tõus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
teadmata	angioödeem, bulloosne dermatiit, lööve, pruritus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
teadmata	müalgia
Neerude ja kuseteede häired	
teadmata	neerupuudulikkus ja -kahjustus, seerumi kreatiniini sisalduse suurenemine
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
aeg-ajalt	väsimus

Lapsed

Hüpertensioon

Valsartaani antihüpertensiivset toimet on hinnatud kahes randomiseeritud, topeltpimedas kliinilises uuringus (mõlemale järgnes jätkuperiood või -uuring) ja ühes avatud uuringus. Nendes uuringutes osales 711 last vanuses 6 kuni 18 aastat kroonilise neeruhaigusega või ilma, kellest 560 patsienti said valsartaani. 6...18-aastaste 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 ilmnenud kuni aasta kestnud valsartaanravi 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 ilmsid märkimisväärsete kaasuvate haigustega patsientidel. Põhjuslikku seost valsartaaniga ei ole kindlaks tehtud. Teises uuringus, kus osales 75 last vanuses 1...6 aastat, ei ilmnenud valsartaanravi puhul olulist maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemist ega surmajuhtumeid.

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

Viidi läbi liitanalüüs 560 hüpertensiooniga lapse (vanus 6...17 aastat) kohta, kes said kas valsartaani monoterapiat [n=483] või valsartaani sisaldavat antihüpertensiivset kombinatsioonravi [n=77]. 560 patsiendist 85 (15,2%) põdes kroonilist neeruhaigust (algtaseme GFR < 90 ml/min/1,73m²). Kokku 45 (8,0%) patsienti katkestas uuringu kõrvaltoimete tõttu. Kokku 111 (19,8%) patsiendil tekkis kõrvaltoime, millest kõige sagedasemad olid peavalu (5,4%), pearinglus (2,3%) ja hüperkaleemia (2,3%). Kroonilise neeruhaigusega patsientide seas olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed hüperkaleemia (12,9%), peavalu (7,1%), vere kreatiniinisalduse suurenemine (5,9%) ja hüpotensioon (4,7%). Ilma kroonilise neeruhaiguseta patsientide seas olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed peavalu (5,1%) ja pearinglus (2,7%). Kõrvaltoimeid täheldati sagedamini valsartaani kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega saavatel kui ainult valsartaani saavatel patsientidel.

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 ja/või südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidel esinenud kõrvaltoimed on loetletud allpool.

Müokardiinfarkti järgselt 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 kaaliumi sisalduse suurenemine
Närvisüsteemi häired	
sage	pearinglus, posturaalne pearinglus
aeg-ajalt	sünkoop, 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 näitajate tõus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	

aeg-ajalt	angioödeem
teadmata	bulloosne dermatiit, lööve, pruritus
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	
teadmata	müalgia
Neerude ja kuseteede häired	
sage	neerupuudulikkus ja –kahjustus
aeg-ajalt	äge neerupuudulikkus, seerumi kreatiniini sisalduse suurenemine
teadmata	vere ureaalämmastiku sisalduse suurenemine
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
aeg-ajalt	asteenia, väsimus

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Valsartaani 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 asendisse 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 manustatav aktiivne, tugevatoimeline ja spetsiifiline angiotensiin II retseptori antagonist. Ta toimib selektiivselt AT₁-retseptori alatüüpi, mis vastutab angiotensiin II tuntud toimete eest. Valsartaani poolt põhjustatud AT₁-retseptori blokaadile järgnev angiotensiin II sisalduse tõus vereplasmas võib stimuleerida blokeerimata AT₂-retseptorit, mis ilmselt tasakaalustab AT₁-retseptori toime. Valsartaanil puudub osaline agonistlik toime AT₁-retseptorile ja on tunduvalt (ligikaudu 20 000 korda) suurem afiinsus AT₁-retseptori suhtes kui AT₂-retseptori suhtes. Teadaolevalt ei seondu ega blokeeri valsartaan teisi hormoonretseptoreid või ioonkanaleid, millel on oluline roll kardiovaskulaarses regulatsioonis.

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

Hiljutine müokardiinfarkt.

VALIANT uuring (*VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial*) oli randomiseeritud, kontrollrühmaga, mitmes riigis läbiviidud topeltpimeuuring, milles osales 14703 patsienti ägeda müokardiinfarktiga ja südame paispuudulikkuse tunnuste, objektiivse leiu või radioloogilise tõestusega ja/või vasaku vatsakese süstoolse düsfunktsiooniga (mida arvestati kui väljutusfraktsiooni $\leq 40\%$ radionukliidventrikulograafial või $\leq 35\%$ ehokardiograafial või vatsakeste kontrasteerimisel angiograafial). Patsiendid randomiseeriti 12 tunni kuni 10 päeva jooksul pärast infarktsümptomite ilmumist ühte kolmest ravirühmast, keskmise ravikestusega kaks aastat: valsartaan, kaptopriil või valsartaani ja kaptopriili kombinatsioon. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli aeg kõigist põhjustest tingitud suremuseni.

Valsartaan on müokardiinfarkti järgse kõigist põhjustest tingitud suremuse vähendamisel sama efektiivne kui kaptopriil. Kõigist põhjustest tingitud suremus oli sarnane valsartaani (19,9%), kaptopriili (19,5%) ja valsartaani + kaptopriili (19,3%) rühmas. Valsartaani kombineerimine kaptopriiliga ei andnud täiendavat kasu võrreldes ainult kaptopriili kasutamisega. Kõigist põhjustest tingitud suremuse osas ei esinenud east, soost, rassist, baasravist või põhihaigusest tingitud erinevusi. Valsartaan vähendas kardiovaskulaarset suremust, pikendas aega esimese kardiovaskulaarse surmani viiva sündmuseni, vähendas hospitaliseerimist südamepuudulikkuse tõttu ja müokardiinfarkti kordumist, taaselustas südameseiskust ning mitteletaalset insulti (teisene lõpptulemuse näitaja).

Valsartaani ohutusprofiil oli kooskõlas kliinilise kuluga patsientidel, keda raviti müokardiinfarktijärgselt. Neerufunktsiooni seisukohalt leiti seerumi kreatiini sisalduse kahekordistumine 4,2%-l valsartaanravi saanud patsientidel, 4,8%-l valsartaan + kaptopriilravi saanud patsientidel ja 3,4%-l kaptopriilravi saanud patsientidel. Ravi katkestati neerufunktsiooni häirete tõttu 1,1%-l valsartaanravi saanud patsientidel, 1,3%-l valsartaan + kaptopriilravi saanud patsientidel ja 0,8%-l kaptopriilravi saanud patsientidel. Müokardiinfarktijärgse patsiendi seisundi hindamine peaks alati hõlmama ka neerufunktsiooni hindamist.

Beetablokaatorite manustamisel koos valsartaani + kaptopriiliga, ainult valsartaaniga või ainult kaptopriiliga ei ilmnud erinevust kõigist põhjustest tingitud suremuse või kardiovaskulaarse suremuse või haigestumuse osas. Kasutatud uuringuravimist olenemata oli suremus väiksem patsientide grupis, kelle ravis kasutati ka beetablokaatorit, kinnitades veelkord, et beetablokaatorite kasutamine neil patsientidel on tulemuslik.

Südamepuudulikkus

Val-HeFT oli randomiseeritud, kontrollitud, mitmes riigis läbiviidud kliiniline uuring, mis hindas valsartaani toimet haigestumusele ja suremusele võrreldes platseeboga NYHA II (62%), III (36%) ja IV (2%) funktsionaalse klassi südamepuudulikkusega patsientidel, kes said tavapäraselt ravi ja kelle LVEF oli $< 40\%$ ja vasaku vatsakese diameeter diastolis (LVIDD) $> 2,9 \text{ cm/m}^2$. Baasravi sisaldas AKE inhibiitoreid (93%), diureetikume (86%), digoksiini (67%) ja beetablokaatoreid (36%). Keskmise jälgimisaeg oli peaaegu kaks aastat. Valsartaani keskmine ööpäevane annus Val-HeFT uuringus oli 254 mg. Uuringu kaks esmast tulemusnäitajat olid: kõigist põhjustest tingitud suremus (aeg surmani) ja haigestumus südamepuudulikkusesse (aeg esimese haigestumisele viitava sündmuseni), mida defineeriti kui surma, äkksurma elustamisega, hospitaliseerimisega südamepuudulikkuse tõttu või intravenoosselt inotropikumide või vasodilataatori manustamisega 4 tunni jooksul või kauem ilma hospitaliseerimiseta.

Kõikidest põhjustest tingitud suremus ($p=NS$) oli valsartaani (19,7%) ja platseebogruppides (19,4%) sarnane. Peamine kasu oli 27,5% (95% CI: 17 kuni 37%) riski vähenemine esimese südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimiseni kulunud aja osas (13,9% võrreldes 18,5%-ga). Kasu oli suurim patsientidel, kes said platseebot (kogusuremus ja suremus oli 21,9% platseebogrupis vs 25,4% valsartaani grupis) võrreldes patsientidega, kes said kolmikravi AKE inhibiitori, beetablokaatori ja valsartaaniga.

Kasulikkus suremuse osas oli kõige tulemuslikum patsientidel, kes ei saanud AKE inhibiitorit ($n=366$). Nendel patsientidel oli kogusuremus valsartaaniga märkimisväärselt vähenenud võrreldes platseeboga 33% (95% CI: -6% kuni 58%) (17,3% valsartaan vs 27,1% platseebo) ja kogusuremus ning haiguse risk oli märkimisväärselt vähenenud 44% (24,9% valsartaan vs 42,5% platseebo).

Patsientidel, kes said AKE inhibiitorit ilma beetablokaatorita, oli üldine suremus sarnane ($p=NS$) valsartaani (21,8%) ja platseebo (22,5%) grupis. Kogusuremus ning haiguse risk oli märkimisväärselt vähenenud 18,3% (95% CI: 8% kuni 28%) valsartaaniga kui võrreldes platseeboga (31,0% vs 36,3%). Val-HeFT uuringus ilmnis valsartaaniga ravitud patsientidel platseeboga võrreldes oluline paranemine NYHA funktsionaalse klassi ning südamepuudulikkuse tunnuste (sh hingeldus, väsimus, tursed ja krepitatsioonid) osas. Valsartaani saavate patsientide elukvaliteet oli algtasemega võrreldes parem kui platseebot saanud patsientidel, kui võeti aluseks südamepuudulikkuse elukvaliteedi skaala (*Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life score*). Väljutusfraktsioon oli valsartaaniga ravitud patsientidel algtasemega võrreldes oluliselt suurenenud ja LVIDD oluliselt vähenenud platseebot saanud patsientidega võrreldes.

Hüpertensioon

Valsartaani manustamisel hüpertensiooniga patsientidele langeb vererõhk, kuid pulsisagedus ei muutu. Pärast üksikannuse suukaudset manustamist saabus enamusel patsientidest antihüpertensiivne toime 2 tunni jooksul, suurim vererõhu langus saavutati 4...6 tunniga. Pärast manustamist püsis antihüpertensiivne toime enam kui 24 tundi. Korduval manustamisel saabus märkimisväärne vererõhu langus üldiselt 2 nädalaga ja maksimaalne efekt 4 nädalaga ning püsis pikaajalise ravi ajal. Hüdroklorotiasiidiga kombineerimisel saavutati märkimisväärne täiendav vererõhu langus.

Valsartaanravi järsk katkestamine ei põhjusta tagasilöögina hüpertensiooni ega kõrvaltoimeid.

II tüüpi diabeedi ja mikroalbuminuuriaga hüpertensiivsetel patsientidel vähendas valsartaan albumiini eritumist uriiniga. Uuringus MARVAL (*Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*, mikroalbuminuuria vähendamine valsartaaniga) hinnati albumiini uriiniga eritumise vähenemist valsartaani kasutamisel (80...160 mg üks kord päevas) võrreldes amlodipiiniga (5...10 mg üks kord päevas) 332-l 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 kreatiniini sisaldus <120 mikromooli/l). Pärast 24-nädalast ravi oli albumiini uriiniga eritumine vähenenud ($p<0,001$) valsartaani kasutamisel 42% (-24,2 mikrogrammi/min; 95% CI: -40,4...-19,1) võrra ja amlodipiini kasutamisel ligikaudu 3% (-1,7 mikrogrammi/min; 95% CI: -5,6...14,9) võrra, kuigi vererõhu langus oli mõlemas rühmas sarnane.

Uuringus DROP (*The Diovan Reduction of Proteinuria*, proteiinuuria vähendamine Diovan'iga) uuriti täiendavalt valsartaani efektiivsust albumiini uriiniga eritumise vähendamisel 391 hüpertensiivsel patsiendil (vererõhk = 150/88 mmHg), kellel oli II tüüpi diabeet ja albuminuuria (keskmiselt=102 mikrogrammi/min; 20...700 mikrogrammi/min) ning neerufunktsioon säilinud (keskmine seerumi kreatiniini sisaldus = 80 mikromooli/l). Patsiendid randomiseeriti saama ühte valsartaani annust kolmest annusest (160, 320 või 640 mg üks kord päevas) ja ravi kestis 30 nädalat. Uuringu eesmärk oli määrata kindlaks valsartaani optimaalne annus albumiini uriiniga eritumise vähendamiseks II tüüpi diabeediga hüpertensiivsetel patsientidel. 30 nädala möödudes oli albumiini uriiniga eritumise protsentuaalne muutus oluliselt vähenenud: valsartaan 160 mg kasutamisel 36% algväärtusest (95% CI: 22...47%) ja valsartaan 320 mg kasutamisel 44% (95% CI: 31...54%). Järeldati, et valsartaan annuses 160...320 mg vähendas II tüüpi diabeediga hüpertensiivsetel patsientidel albumiini eritumist uriiniga kliiniliselt olulisel määral.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (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 südameveresoonekonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga 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 ACE-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 tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

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). 2 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.

Kolmandas, avatud kliinilises uuringus, kus osales 150 hüpertensiooniga last vanuses 6...17 aastat, said sobivad patsiendid (süstoolne vererõhk ≥ 95 . protsentiili vanuse, soo ja pikkuse põhjal) valsartaani 18 kuu jooksul, et hinnata ohutust ja talutavust. Selles uuringus osalenud 150 patsiendist 41 said ka samaaegset antihüpertensiivset ravimit. Alg- ja säilitusannused määrati kaalukategooriate alusel. Patsiendid kehakaaluga $> 18...< 35$ kg, $\geq 35...< 80$ kg ja $\geq 80...< 160$ kg said 40 mg, 80 mg ja 160 mg ning ühe nädala möödudes suurendati annuseid vastavalt 80 mg, 160 mg ja 320 mg-ni. Pooltel uuringusse kaasatud patsientidel (50,0%, n=75) oli krooniline neeruhaigus, nendest 29,3%-l (44) oli 2. staadiumi (GFR 60...89 ml/min/1,73 m²) või 3. staadiumi (GFR 30...59 ml/min/1,73 m²) krooniline neeruhaigus. Keskmine süstoolse vererõhu langus oli 14,9 mmHg kõikide patsientide (algväärtus 133,5 mmHg), 18,4 mmHg kroonilise neeruhaigusega patsientide (algväärtus 131,9 mmHg) ja 11,5 mmHg ilma kroonilise neeruhaigusega patsientide seas (algväärtus 135,1 mmHg). Patsientide protsent, kes saavutasid üldise vererõhu kontrolli (nii süstoolne kui diastoolne vererõhk < 95 . protsentiili), oli veidi suurem kroonilise neeruhaigusega patsientide rühmas (79,5%) kui ilma

kroonilise neeruhaiguseta patsientide rühmas (72,2%).

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 Raviamet on loobunud nõudest esitada valsartaani uuringute tulemused laste kõigi alagruppide kohta südamepuudulikkuse ja hiljuti põetud müokardiinfarkti järgse südamepuudulikkuse korral. Informatsiooni saamiseks ravimi kasutamise kohta lastel vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast ainult valsartaani suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas tablettide puhul 2...4 tunniga ja lahuse puhul 1...2 tunniga. Keskmise absoluutne biosaadavus on 23% ja 39% vastavalt tablettide ja lahuse puhul. Koos toiduga manustamisel väheneb valsartaani ekspositsioon (hinnatuna AUC järgi) ligikaudu 40% ja maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ligikaudu 50%, kuigi alates ligikaudu 8. manustamisjärgsest tunnist on valsartaani plasmakontsentratsioon sarnane nii ravimit täis- kui tühja kõhuga manustanud isikutel. AUC vähenemisega ei kaasne aga terapeutilise toime kliiniliselt olulist vähenemist, mistõttu võib valsartaani manustada nii koos toiduga kui ilma.

Jaotumine

Veenisese manustamise järgselt on valsartaani püsiseisundi jaotusruumala ligikaudu 17 liitrit, mis näitab, et valsartaan ei jaotu ulatuslikult kudedesse. Valsartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega (94...97%), peamiselt albumiiniga.

Biotransformatsioon

Valsartaan ei metaboliseeru suurel määral, kuna ainult ligikaudu 20% annusest eritub metaboliitidena. Plasmas on väikestes kontsentratsioonides (alla 10% valsartaani AUC-st) kindlaks tehtud ravimi hüdroksümetaboliit. See metaboliit on farmakoloogiliselt inaktiivne.

Eritumine

Valsartaanil on multieksponentsiaalne kineetika ($t_{1/2\alpha} < 1$ t ja $t_{1/2\beta}$ ligikaudu 9 t). Valsartaan elimineerub eelkõige biliaarselt, eritudes roojaga (ligikaudu 83% annusest) ja renaalselt uriiniga (ligikaudu 13% annusest), põhiliselt muutumatu kujul. Pärast veenisest manustamist on valsartaani plasma kliirens ligikaudu 2 l/t ja reaalne kliirens 0,62 l/t (ligikaudu 30% kogukliirensist). Valsartaani poolväärtusaeg on 6 tundi.

Südamepuudulikkusega patsiendid

Südamepuudulikkusega patsientidel ja tervetel vabatahtlikel olid keskmine aeg, mis kulus valsartaani maksimumkontsentratsiooni saavutamiseni ja eliminatsiooni poolväärtusaeg sarnased. Valsartaani AUC ja C_{max} väärtused suurenesid koos annuse suurendamisega lineaarselt kogu terapeutilise annusevahemiku ulatuses (40...160 mg kaks korda ööpäevas). Keskmise kumulatsioonifaktor oli ligikaudu 1,7. Valsartaani näiv kliirens oli suukaudsel manustamisel ligikaudu 4,5 l tunnis. Vanus ei mõjutanud ravimi näivat kliirensit südamepuudulikkusega patsientidel.

Patsientide erirühmad

Eakad

Valsartaani süsteemne ekspositsioon oli mõningail eakatel patsientidel mõnevõrra suurem kui noortel. Siiski ei ole sellisel erinevusel näidatud kliinilise tähtsuse olemasolu.

Neerufunktsiooni häired

Renaalne kliirens moodustab plasma kogukliirensist ainult 30%, mistõttu valsartaani süsteemne biosaadavus ja neerufunktsioon ei ole omavahel seotud. Annust ei ole vaja seega kohandada patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on >10 ml/min. Puuduvad kogemused ohutu kasutamise kohta patsientidel kreatiniini kliirensiga <10 ml/min ja dialüüsipatsientidel, seetõttu valsartaani tuleb nendel patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Valsartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega ega ole tõenäoliselt eemaldatav dialüüsi teel.

Maksafunktsiooni häired

Ligikaudu 70% imendunud annusest eritub sapiga ning peamiselt muutumatul kujul. Valsartaan ei läbi ulatuslikku biotransformatsiooni. Tähelepanek, et kerge kuni mõõduka raskusega maksafunktsiooni häirega patsientidel suurenes valsartaani ekspositsioon ligikaudu 2 korda tervete vabatahtlikega võrreldes. Valsartaani plasmakontsentratsiooni ja maksa düsfunktsiooni raskusastme vahel puudub seos. Valsartaani kasutamist raske maksafunktsiooni häirega 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 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 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Emastel rottidel, kes said toksilistes annustes valsartaani (600 mg/kg päevas) gestatsiooni viimastel päevadel ja laktatsiooni ajal, ilmnis järglaste elulemuse vähenemine, kehakaalu suurenemise aeglustumine ja arengu hilinemine (kõrvalesta ja kõrvakanali avanemine) (vt lõik 4.6). Need rottidel kasutatud annused (600 mg/kg päevas) on ligikaudu 18 korda suuremad valsartaani maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m² baasil (arvutused eeldavad valsartaani suukaudset annust 320 mg ööpäevas 60 kg kaaluval patsiendil).

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 ning basofiilia isasloomadel). Need rottidel kasutatud annused (200 ja 600 mg/kg päevas) on ligikaudu 6 ja 18 korda suuremad valsartaani maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m² baasil (arvutused eeldavad valsartaani suukaudset annust 320 mg ööpäevas 60 kg kaaluval patsiendil).

Küünisahvidel tekkisid sarnastel annustel sarnased muutused, kuigi raskekujulisemad, eelkõige neerudes. Neerukahjustused kulgesid koos urea ja kreatiniini kontsentratsiooni tõusuga kuni nefropaatiani.

Mõlemal liigil tekkis ka neerude juksta-glomerulaarrakkude hüpertroofia. Kõik muutused leiti olevat seotud valsartaani farmakoloogilise toimega, mis kutsub eelkõige küünisahvidel esile pikaajalise hüpotensiooni. Inimestel kasutatavate valsartaani annuste puhul ei ole neerude juksta-glomerulaarrakkude 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:

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon
Kroskarmelloosnaatrium
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 4000
Kollane raudoksiid (E172)*
Punane raudoksiid (E172)**

*sisaldub 40 mg, 160 mg ja 320 mg õhukese polümeerikattega tablettides

** sisaldub 80 mg, 160 mg ja 320 mg õhukese polümeerikattega tablettides

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PE/PVDC/Al blister:

40 mg, 80 mg, 160 mg: pakendis 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 120 või 180 tabletti.

320 mg: pakendis 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 või 98 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Valsacor 40 mg:	549407
Valsacor 80 mg:	549307
Valsacor 160 mg:	549507
Valsacor 320 mg:	670710

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

Valsacor 40 mg:	15.06.2007
Valsacor 80 mg:	15.06.2007
Valsacor 160 mg:	15.06.2007
Valsacor 320 mg:	03.02.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

Valsacor 40 mg:	10.06.2011
Valsacor 80 mg:	10.06.2011
Valsacor 160 mg:	10.06.2011
Valsacor 320 mg:	26.04.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Oktoober 2018