

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VALZAP, 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
VALZAP, 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

VALZAP 80 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg valsartaani.
VALZAP 160 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg valsartaani.

INN. *Valsartanum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

VALZAP, 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga tablett sisaldab:

sorbitool..... 9,25 mg
laktoosmonohüdraat 0,33 mg
naatrium..... 0,32 mg (0,01 mmol)

VALZAP, 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Iga tablett sisaldab:

sorbitool 18,50 mg
laktoosmonohüdraat ..0,95 mg
naatrium..... 0,63 mg (0,03 mmol)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

VALZAP 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid on silindrilised, kaetud, poolitusjoonega ühel poolel, roosad tabletid.

VALZAP 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid on silindrilised, kaetud, poolitusjoonega ühel poolel, ookerkollased tabletid.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel ja arteriaalse 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 angiotensiini konverteeriva ensüümi (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).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Hüpertensioon

VALZAP'i soovitatav algannus on 80 mg üks kord ööpäevas.

Antihüpertensiivne toime on oluliselt täheldatav 2 nädala jooksul ja maksimaalne toime saabub 4 nädala jooksul. Mõnedel patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud, võib annust suurendada kuni 160 mg ja maksimaalselt kuni 320 mg-ni.

VALZAP'i võib manustada koos teiste antihüpertensiivsete ravimitega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Edasist vererõhu alanemist võib sellistel patsientidel saavutada diureetikumi, näiteks hüdroklorotiasiidi lisamisega.

Hiljutine müokardiinfarkt

Kliiniliselt stabiilsete patsientide ravi võib alustada juba 12 tundi pärast müokardiinfarkti. Pärast algannust 20 mg kaks korda ööpäevas tuleb valsartaani annust paari järgneva nädala jooksul tiitrida 40 mg, 80 mg ja 160 mg-ni kaks korda ööpäevas. Algannus saadakse 40 mg tableti poolitamisel.

Suurim sihtannus on 160 mg kaks korda ööpäevas. Üldiselt soovitatakse, et patsiendid jõuaksid 80 mg annuseni kaks korda ööpäevas kaks nädalat pärast ravi alustamist ja suurima annuseni 160 mg kaks korda ööpäevas kolme kuu pärast vastavalt taluvusele. Süptomaatilise hüpotensiooni või neerude funktsioonihäire esinemisel tuleb mõelda annuse vähendamisele.

Valsartaani võib manustada patsientidele, keda ravitakse muude müokardiinfarkti järgsete ravimitega, nagu trombolüütikumid, atsetüülsalitsüülhape, beeta-adrenoblokaatorid, statiinid ja diureetikumid.

Samaaegset kasutamist koos AKE-inhibiitoritega ei soovitata (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Müokardiinfarkti anamneesiga patsientide hindamine peab alati sisaldama neerufunktsiooni hindamist.

Südamepuudulikkus

VALZAP'i soovitatav algannus on 40 mg kaks korda ööpäevas.

Seejärel peaks annust vähemalt kahe nädalaste intervallidega astmeliselt suurendama kuni 80 mg-ni kaks korda ööpäevas ja siis 160 mg-ni kaks korda ööpäevas kuni on saavutatud kõrgeim annus, mida patsient talub. Kui patsient saab samaaegselt diureetikumi, peaks kaaluma diureetikumi annuse vähendamist. Kliinilistes uuringutes oli maksimaalne annus 320 mg valsartaani ööpäevas, jagatuna üksikannusteks.

Valsartaani võib manustada koos teiste südamepuudulikkuse ravimitega. Kolmikkombinatsioon AKE inhibiitori, valsartaani ja beetablokaatori või kaaliumi säästva diureetikumiga ei ole siiski soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Südamepuudulikkusega patsientide seisundi hindamine peab alati hõlmama neerutalitluse hinnangut.

Patsientide erigrupid

Eakad

Annuse korrigeerimine ei ole eakatel vajalik.

Neerukahjustus

Täiskasvanud patsientidel kreatiniini kliirensiga > 10 ml/min ei ole vaja annust kohandada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

VALZAP on vastunäidustatud raske maksafunktsioonihäirega patsientidele, biliaarse tsirroosiga ja kolestaasiga patsientidele (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2). Ilma kolestaasita kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei tohi valsartaani annus ületada 80 mg.

Lapsed

Laste hüpertensioon

Lapsed vanuses 6...18-aastat

Lastele kehakaaluga alla 35 kg on algannus 40 mg üks kord ööpäevas ning kehakaaluga 35 kg ja üle selle 80 mg üks kord ööpäevas. Annust tuleb kohandada vastavalt vererõhule. Kliinilistes uuringutes kasutatud maksimaalsed annused on toodud allolevas tabelis.

Siintoodud annustest suuremaid annuseid ei ole uuritud, mistõttu ei ole neid soovitatav kasutada.

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

Lapsed vanuses alla 6-aasta

Olemasolevaid andmeid on kirjeldatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2. Kuid VALZAP'i ohutust ja efektiivsust ei ole 1...6-aastastel lastel uuritud.

6...18-aastased neerufunktsioonihäirega lapsed

Kasutamist lastel kreatiniini kliirensiga <30 ml/min ja dialüüsi saavatel lastel ei ole uuritud, seetõttu ei soovitata valsartaani nendel kasutada. Lastel kreatiniini kliirensiga >30 ml/min ei ole annust vaja korrigeerida. Hoolekalt tuleb jälgida neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

6...18-aastased maksafunktsioonihäirega lapsed

Sarnaselt täiskasvanutega on VALZAP vastunäidustatud lastel, kellel esineb raske maksakahjustus, biliaarne tsirroos ja kolestaasiga patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2). VALZAP'i 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

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

Manustamisviis

VALZAP'it võib võtta sõltumata söögiaegadest ning seda tuleb manustada koos veega.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske maksakahjustus, biliaarne tsirroos ja kolestaas.

Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Valsartaani samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüperkaleemia

Kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumipreparaatide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste kaaliumi taset seerumis suurendavate ravimite (hepariin jt) samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Vajalik on kaaliumi kontsentratsiooni kontrollimine.

Neerukahjustus

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 kreatiniini kliirensiga >10 ml/min ei ole vaja annust korrigeerida. (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksakahjustus

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

Naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsiendid

Raskekujulise naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsientidel, nt kes saavad diureetikumi suuri annuseid, 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 ohutut kasutamist bilateraalse neeruarteri stenoosiga või üksiku neeru stenoosiga patsientidel pole tõestatud.

Valsartaani lühiajaline manustamine unilateraalsest neeruarteri stenoosist tingitud sekundaarse renovaskulaarse hüpertensiooniga 12-le patsiendile ei põhjustanud märkimisväärsed muutusi renaalses hemodünaamikas, seerumi kreatiniini sisalduses ega vere urea lämmastikusisalduses (BUN). Siiski võib teiste ravimite toimel, mis mõjustavad reniin-angiotensiin süsteemi, suureneda vere urea ja seerumi kreatiniini sisaldus bilateraalse või unilateraalse neeruarteri stenoosiga patsientidel, seetõttu on soovitatav valsartaaniga ravimisel neid patsiente jälgida.

Neerusiirdamine

Puuduvad andmed, mis kinnitaksid valsartaani kasutamise ohutust hiljuti siirdatud neeruga patsientidel.

Primaarne hüperaldosteronism

Valsartaani ei tohi primaarse hüperaldosteronismiga patsientidel kasutada, sest nendel ei ole reniin-angiotensiin süsteem aktiveeritud.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Sarnaselt teiste vasodilataatoritega, tuleb erilist ettevaatust rakendada aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia (HOCM) patsientide ravimisel.

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptorite inhibiitoritega (AIIRA-d) ei tohi raseduse ajal alustada. Kui jätkuvat ravi AIIRA-ga peetakse hädavajalikuks, peab rasedust planeeriv patsient ravi vahetama muu antihüpertensiivse preparaadi vastu, millel on tõestatud raseduse aegne ohutusprofiil. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA-ga koheselt katkestada ning vajadusel alustada muu sobiva raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Hiljutine müokardiinfarkt

Kaptopriili ja valsartaani kombinatsiooni kasutamisel ei saavutatud mingisugust kliinilist lisatoimet, selle asemel suurenes kõrvaltoimete tekkerisk, võrreldes kõrvaltoimete, mis tekivad kummagi preparaadi eraldi kasutamisel (vt lõigud 4.2 ja 5.1). Seetõttu pole valsartaani ja AKE inhibiitorite kooskasutamine soovitatav.

Müokardiinfarkti järgsetel patsientidel peab ravi alustamisel olema ettevaatlik. Müokardiinfarkti järgse patsiendi seisundi jälgimise peab alati kuuluma neerufunktsiooni hindamine (vt lõik 4.2).

Valsartaani kasutamine müokardiinfarkti järgselt põhjustab tavaliselt mõningase vererõhu languse, ent ravi katkestamine kestva sümptomaatilise hüpotensiooni tõttu ei ole tavaliselt vajalik eeldusel, et järgitakse annustamisjuhiseid (vt lõik 4.2).

Südamepuudulikkus

Kõrvaltoimete, eriti hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus), risk võib suureneda, kui valsartaani kasutatakse kombinatsioonis AKE-inhibiitoriga. Südamepuudulikkusega patsientidel ei ole AKE-inhibiitori, beeta-adrenoblokaatori ja valsartaani kolmikkombinatsiooni kasutamisel saavutatud mingisugust kliinilist lisatoimet (vt lõik 5.1). Tõenäoliselt suurendab selline kombinatsioon kõrvaltoimete tekkeriski, seetõttu ei ole selle rakendamine soovitatav.

AKE-inhibiitori, mineralokortikoidi retseptorite antagonist ja valsartaani kolmikombinatsioon ei ole samuti soovitatav. Nimetatud kombinatsioonravi peab toimuma spetsialisti järevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

Ravi alustamine südamepuudulikkusega patsientidel nõuab ettevaatust. Südamepuudulikkusega patsiendi seisundi jälgimise peab alati kuuluma neerufunktsiooni hindamine (vt lõik 4.2).

Valsartaani kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel põhjustab tavaliselt mõningase vererõhu languse, ent ravi katkestamine kestva sümptomaatilise hüpotensiooni tõttu ei ole tavaliselt vajalik eeldusel, et järgitakse annustamisjuhiseid (vt lõik 4.2).

Patsientidel, kelle neerufunktsioon võib sõltuda reniin-angiotensiin-aldosteroon 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 retseptori blokaator, ei saa välistada neerufunktsiooni halvenemist valsartaani kasutamisel.

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

Anamneesis angioödeem

Valsartaaniga ravitud patsientidel on teatatud angioödeemist, sealhulgas kõri ja häälepaelte tursest, mis põhjustab hingamisteede obstruktsiooni ja/või näo, huulte, neelu ja/või keele tursest. Mõnedel neist patsientidest on varasemalt esinenud angioödeemi teiste ravimitega, sealhulgas AKE inhibiitoritega. Valsartaani kasutamine tuleb koheselt lõpetada patsientidel, kellel tekib angioödeem ja ravi valsartaaniga 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 kasutamise (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

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

Lapsed

Neerukahjustus

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 kaaliumi sisaldust. Eriti, kui valsartaani kasutatakse koos teiste võimalike neerufunktsiooni kahjustavate seisunditega (palavik, dehüdratsioon).

Maksakahjustus

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.

Hoiatused abiainetega kohta

Valzap 80 mg sisaldab 9,25 mg sorbitooli ühes tablettis.

Valzap 160 mg sisaldab 18,5 mg sorbitooli ühes tablettis.

Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab laktoosmonohüdraati. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühes tablettis, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad ARB'ide, 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 kõrvaltoimete, nt hüpotensioon, hüperkaleemia ja neerutalitluse langus (k.a äge neerupuudulikkus) esinemissageduse tõusuga, võrreldes vaid ühe RAAS-ile mõjuva ravimi kasutamisega (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Liitium

Liitiumi kasutamisel koos AKE inhibiitoritega või angiotensiin II retseptori antagonistidega, sh valsartaan, on esinenud seerumi liitiumikontsentratsioonide pöörduvat tõusu ja toksilisust. Kui kombinatsiooni kasutamine osutub vajalikuks, soovitatakse hoolikalt jälgida seerumi liitiumisisaldust. Kui kasutatakse ka diureetikumi, võib liitiumi toksilisuse risk veel tunduvalt suureneada.

Kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad ja teised ained, mis võivad suurendada kaaliumisisaldust

Kui kaaliumisisaldust mõjutava ravimi kasutamist kombinatsioonis valsartaaniga peetakse vajalikuks, on soovitatav jälgida plasma kaaliumisisaldust.

Samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), sealhulgas selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape >3 g ööpäevas) ja mitteselektiivsed MSPVA-d

Kui angiotensiin II antagonistide manustatakse samaaegselt MSPVA-dega, võib nõrgeneda antihüpertensiivne toime. Peale selle võib angiotensiin II antagonistide ja MSPVA-de samaaegne kasutamine suurendada neerufunktsiooni halvenemise riski ja tõsta seerumi kaaliumisisaldust. Seetõttu soovitatakse ravi alguses kontrollida neerufunktsiooni ning tagada patsiendi adekvaatne hüdratsioon.

Transporterid

In vitro uuringute tulemused viitavad, et valsartaan on maksa tagasihaarde transporterit OATP1B1/OATP1B3 ja maksast väljavoolu vahendava transporterit MRP2 substraat. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole selge. Samaaegne manustamine koos tagasihaaret vahendavate transporterite inhibiitoritega (nt rifampitsiin, tsüklosporiin) või väljavoolu vahendavate transporterite inhibiitoritega (nt ritonaviir) võib suurendada valsartaani süsteemset ekspositsiooni. Nende ravimitega koosmanustamise alustamisel või lõpetamisel on vajalik hoolikas jälgimine.

Muud

Ravimi koostoime uuringutes valsartaaniga ei ole leitud kliiniliselt olulisi koostoimeid järgnevalt loetletud ravimitega: 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 retseptori antagonistide (AIIRA-d) kasutamine raseduse esimese trimestri ajal ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). AIIRA-de kasutamine raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed teratogeensuse riski kohta pärast AKE inhibiitorite kasutamist raseduse esimesel trimestril ei ole lõplikud; siiski ei saa välistada riski vähest suurenemist. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta AIIRA-dega, võivad ka selle ravimite klassi puhul esineda sarnased riskid. Kui AIIRA-ravi jätkamist ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on raseduse ajal tõestatud ohutusprofiil. Kui rasedus diagnoositakse tuleb AIIRA-ravi otsekohe lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivset ravi. On teada, et AIIRA-ravi kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab fetotoksilisust (neerufunktsiooni langus, oligohüdramnion, aeglustunud kolju luustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt ka lõik 5.3). Kui AIIRA-d on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav neerufunktsiooni ja kolju ultraheliuuring. Imikuid, kelle emad on võtnud AIIRA-sid, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt ka lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

Kuna puuduvad andmed valsartaani kasutamise kohta imetamise ajal, ei soovitata valsartaani imetamise ajal kasutada. Imetamise ajal on eelistatav kasutada teisi ravimeid, millel on paremini tõestatud ohutusprofiil imetamise ajal, eriti kui rinnaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

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. Autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb arvestada sellega, et ravi ajal võib aeg-ajalt tekkida pearinglus või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Hüpertensiivsete täiskasvanud patsientidega läbi viidud kontrollitud kliinilistes uuringutes on näidatud, et ravimit saanutel oli üldine kõrvaltoimete sagedus võrreldav platseebot saanutega ja on vastavuses valsartaani farmakoloogiaga. Kõrvaltoimete sagedus ei näi olevat seotud annuse või ravi kestusega ega ka patsiendi soo, vanuse või rassiga.

Allpool on toodud loetelu kliinilistes uuringutes, turuletulekujärgses praktikas ja laboratoorsetes uuringutes teatatud kõrvaltoimetest vastavalt organsüsteemide klassidele.

Kõrvaltoimed on loetletud esinemissageduse järgi, kõige sagedasem esimesena, järgmise klassifikatsiooni alusel: 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.

Kõiki kõrvaltoimed, mis on saadud turuletulekujärgselt ja laboratoorsetest uuringutest, ei ole võimalik klassifitseerida sageduse järgi ja seetõttu on need nimetatud „teadmata” sagedusega.

Hüpertensioon

<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Teadmata	Hemoglobiinisalduse vähenemine, hematokriti langus, neutropeenia, trombotsütopeenia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Teadmata	Ülitundlikkus, kaasa arvatud seerumtõbi

<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Teadmata	Seerumi kaaliumi sisalduse suurenemine, hüponatreemia
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	Vertiigo
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
Teadmata	Vaskuliit
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
Aeg-ajalt	Kõha
<i>Seedetrakti häired</i>	
Aeg-ajalt	Ülakõhuvalu
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Teadmata	Maksafunktsiooni näitajate tõus, kaasa arvatud seerumi bilirubiini sisalduse tõus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Teadmata	Angioödeem, bulloosne dermatiit, lööve, pruuritus
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	
Teadmata	Müalgia
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Teadmata	Neerupuudulikkus ja -kahjustus, seerumi kreatiniini sisalduse tõus
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
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...18 aastat kroonilise neeruhaigusega või ilma, kellest 560 said valsartaani. 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 (nt kõhuvalu, iiveldus, oksendamine) ja peeringlus.

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

Viidi läbi valsartaani monoterapiat (n = 483) või valsartaani sisaldavat antihüpertensiivset kombinatsioonravi (n = 77) saanud 560 hüpertensiooniga lapse (vanuses 6...17 aastat) uuringute koondanalüüs. 560 lapsest 85-l (15,2%) oli krooniline neeruhaigus (GFR algväärtus < 90 ml/min/1,73m²). Kõrvaltoimete tõttu katkestas uuringu 45 (8,0%) patsienti. Kokku tekkis kõrvaltoimeid 111-l (19,8%) patsiendil, kõige sagedasemad olid peavalu (5,4%), peeringlus (2,3%) ja hüperkaleemia (2,3%). Kroonilise neeruhaigusega patsientidel esines kõige sagedamini hüperkaleemiat (12,9%), peavalu (7,1%), vere kreatiniini sisalduse tõusu (5,9%) ja hüpotensiooni (4,7%). Ilma kroonilise neeruhaigusega patsientidel olid kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed peavalu (5,1%) ja peeringlus (2,7%). Kõrvaltoimeid täheldati sagedamini valsartaani kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega saanud patsientidel võrreldes valsartaani monoterapiat saanutega.

Topeltpimedas randomiseeritud uuringus, kus osales 90 last vanuses 1...6 aastat ja millele järgnes üheaastane avatud jätku-uuring, täheldati kahte surmajuhtu ja üksikujuhtudel 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.

Valsartaani ohutusprofiil müokardiinfarkti järgsetel ja /või südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidel kontrollitud kliinilistes uuringutes erines üldisest ülitundlike patsientide ohutusprofiilist. See võib olla seotud patsiendi põhihaigusega. Allolevasse tabelisse on lisatud ka müokardiinfarkti läbipõdenud isikutel ja /või südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidel esinenud kõrvaltoimed:

Müokardiinfarkti järgne seisund ja/või südamepuudulikkus (uuritud ainult täiskasvanud patsientidel)

<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Teadmata	Trombotsütopeenia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Teadmata	Ülitundlikkus, kaasa arvatud seerumtõbi
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Aeg-ajalt	Hüperkaleemia
Teadmata	Seerumi kaaliumi sisalduse tõus, hüponatreemia
<i>Närvisüsteemi kahjustused</i>	
Sage	Pearinglus, posturaalne pearinglus
Aeg-ajalt	Minestamine, peavalu
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	Vertiigo
<i>Südame häired</i>	
Aeg-ajalt	Südamepuudulikkus
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
Sage	Hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon
Teadmata	Vaskuliit
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
Aeg-ajalt	Kõha
<i>Seedetrakti häired</i>	
Aeg-ajalt	Iiveldus, kõhulahtisus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Teadmata	Maksafunktsiooni näitajate tõus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	Angioödeem
Teadmata	Bulloosne dermatiit, nahalööve, pruuritus
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	
Teadmata	Müalgia
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Sage	Neerupuudulikkus ja neerufunktsiooni kahjustus
Aeg-ajalt	Äge neerupuudulikkus, seerumi kreatiniini sisalduse tõus
Teadmata	Vere ureaalämmastiku sisalduse tõus
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
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 märkimisväärset hüpotensiooni, mille tulemusena võib tekkida teadvuse hägustumine, tsirkuloorne kollaps ja/või šokk.

Ravi

Üleannustamise ravimeetmed sõltuvad ravimi manustamise ajast, sümptomite tüübist ja raskusastmest ning esmatähtis on vereringe stabiliseerimine.

Hüpotensiooni tekkimisel on vajalik asetada patsient selili ning korrigeerida veremahtu.

Valsartaani ei ole tõenäoliselt võimalik elimineerida hemodialüüsi teel.

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 ionikanaleid, millel on oluline roll kardiovaskulaarses regulatsioonis.

Valsartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat ensüümi (tuntud ka kui kinaas 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 kõha. Kliinilistes uuringutes, kus valsartaani võrreldi AKE inhibiitoriga, oli kuiva kõha 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 kõha, tekkis kõha 19,5%-l valsartaani saanud patsientidest ja 19%-l tiasiiddiureetikumi saanud patsientidest, võrreldes 68,5% AKE inhibiitorit saanud patsientidega ($P < 0,05$).

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 südame- või ajuveresoonkonna haigusega või II tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas II 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 monoteeraapiaga 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 II 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 kõrvaltoimetest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvaltoimetest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

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-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 kreatiniinisaldus <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.

The Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) uuringus 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 kreatiniinisaldus = 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.

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 lõpptulemus näitaja). Valsartaani ohutusprofiil oli kooskõlas kliinilise kuluga patsientidel, keda raviti müokardiinfarktijärgselt. Neerufunktsiooni seisukohalt leiti seerumi kreatiniinisalduse 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 ilmnenu erinevust kõigist põhjustest tingitud suremuse või kardiovaskulaarse suremuse või haigestumuse osas. Kasutatud uuringuravimist olenemata oli suremus väiksem patsientide grupis, kelle raviks 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 tavapärasest ravi ja kelle LVEF oli <40% ja vasaku vatsakese diameeter diastolis (LVIDD) >2,9 cm/m². Baasravi sisaldas AKE inhibiitoreid (93%), diureetikume (86%), digoksiini (67%) ja beetablokaatoreid (36%). Keskmine 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 inotroopikumi või vasodilataatori manustamisega 4 tunni jooksul või kauem ilma hospitaliseerimiseta.

Kõikidest põhjustest tingitud suremus (p=NS) oli valsartaani (19,7%) ja platseebogrupid (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% platseebgrupis 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 *versus* 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.

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 toimet annusest sõltuvalt langenud nii süstoolne kui diastoolne vererõhk. Üldiselt langes valsartaani kolme annuse (väike, keskmine ja suur) toimet 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 alagrupid.

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 sobilikud patsiendid (süstoolne rõhk ≥ 95 . protsentiili vanuse, soo ja kehakaalu järgi kohandatud) ohutuse ja taluvuse hindamiseks valsartaani 18 kuu jooksul. 150 osalenud lapsest said 41 kaasvalt muud antihüpertensiivset ravimit. Alg- ja säilitusannuse määramine põhines patsientide kehakaalukategooriatel. Patsiendid kehakaaluga $> 18... < 35$ kg, $\geq 35... < 80$ kg ja $\geq 80... < 160$ kg said vastavalt 40 mg, 80 mg ja 160 mg valsartaani ning ühe nädala pärast suurendati nende annused vastavalt 80 mg, 160 mg ja 320 mg-ni. Pooled uuringusse kaasatud patsientidest (50,0%, n = 75) olid kroonilise neeruhaigusega, kellest 29,3%-l (44) oli kroonilise neeruhaiguse 2. staadium (GFR $60... 89$ ml/min/1,73m²) või 3. staadium (GFR $30... 59$ ml/min/1,73m²). Keskmise süstoolse vererõhu langus oli 14,9 mmHg kõikide patsientide (algväärtus 133,5 mmHg), 18,4 mmHg kroonilise neeruhaigusega (algväärtus 131,9 mmHg) ja 11,5 mmHg ilma kroonilise neeruhaigusega laste (algväärtus 135,1 mmHg) hulgas. Patsientide protsent, kes saavutasid üldise vererõhu kontrolli (nii süstoolne kui ka diastoolne vererõhk < 95 . protsentiili), oli kroonilise neeruhaigusega laste rühmas veidi kõrgem (79,5%) võrreldes ilma kroonilise neeruhaigusega laste rühmaga (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 Ravimiamet 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 2...4 tunni jooksul. Keskmise absoluutne biosaadavus on 23%. 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

Veenisisese manustamise järgselt on valsartaani püsiseisundi jaotusruumala ligikaudu 17 liitrit, mis näitab, et valsartaan ei jaotu ulatuslikult kudedesse. Valsartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega (94...97%), peamiselt seerumi 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 multiekspponentsiaalne kineetika ($t_{1/2\alpha} < 1$ 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 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). Keskmine 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 erigrupid

Eakad

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

Neerukahjustus

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.

Maksakahjustus

Ligikaudu 70% imendunud annusest eritub sapiga ning peamiselt muutumatul kujul. Valsartaan ei läbi ulatuslikku biotransformatsiooni. Täheledatakse, 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 (l/t/kg) võrreldav vanusevahemikus 1...16 aastat ja sarnane sama ravimvormi saanud täiskasvanutel täheldatuga.

Neerukahjustus

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, ilmnes 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).

Prekliinilistes 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 ureeasisalduse 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 kreatiini 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

Mikrokristalliline tselluloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Sorbitool (E420)
Magneesiumkarbonaat
Eelželatiniseeritud (maisi)tärklis
Povidoon K-25
Naatriumstearüülfumaraat
Naatriumlaurüülsulfaat
Krospovidoon (Kollidon CL)

Tableti kate

Laktoosmonohüdraat
Hüpromelloos
Talk
Makrogool 4000

VALZAP 80 mg: punane raudoksiid (E 172).

VALZAP 160 mg: kollane raudoksiid ja pruun raudoksiid (E 172), indigokarmiin (E132).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

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 (Triplex)/alumiinium blister.

Pakendi suurused: 28, 30, 56, 84, 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

ZENTIVA, k.s.,
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tšehhi Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBRID

80 mg: 655109

160 mg: 655209

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.12.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.12.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

August 2018