

## 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).

Sümptomaatilise südamepuudulikkuse ravi täiskasvanud patsientidel, kui ei ole võimalik kasutada angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoreid, või kasutamine lisaks AKE inhibiitoritele, kui beetablokaatoreid ei ole võimalik kasutada (vt lõigud 4.4 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).

Sümptomaatilise südamepuudulikkuse ravi täiskasvanud patsientidel, kui ei ole võimalik kasutada angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoreid, või kasutamine lisaks AKE inhibiitoritele, kui beetablokaatoreid ei ole võimalik kasutada (vt lõigud 4.4 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. Kolmikkombinatsiooni – AKE inhibiitori, beetablokaatori ja valsartaani – kasutamine 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 antihüpertensiivste ravimitega. Diureetikumide, näiteks hüdroklorotiasiidi, lisamine langetab neil patsientidel vererõhku veelgi.

## Lisateave erigruppide kohta

### Eakad

Annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik.

### Neerufunktsiooni kahjustus

Täiskasvanud patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on >10 ml/min, ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Valsartaani samaaegne kasutamine aliskireeniga on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidele (GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (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 kreatiniini kliirensiga <30 ml/min ja dialüüsi saavatel lastel ei ole uuritud, seetõttu ei ole valsartaani kasutamine nendel patsientidel soovitatav. Lastel kreatiniini kliirensiga >30 ml/min ei ole vaja annust muuta. Tähelepanelikult peab jälgima neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

### Kasutamine maksakahjustusega lastel vanuses 6...18 aastat

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

### Südamepuudulikkus ja hiljuti põetud müokardiinfarkt lastel

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

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).
- Angiotensiin II retseptorite antagonistide (ARA-d) – sh valsartaan - või angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite samaaegne kasutamine aliskireeniga diabeetikutel või neerukahjustusega patsientidel ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Hüperkaleemia

Kasutamine samaaegselt kaaliumi sisaldavate toidulisandite, kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või muude kaaliumisisaldust suurendada võivate 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 ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) (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 kreatiinisalduses ega vere urea lämmastiksisalduses (BUN). Teiste ravimite toimel, mis mõjutavad reniini-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 reniini-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

Kolmikkombinatsiooni – AKE inhibiitor, beetablokaator ja valsartaan – kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel ei ole kliinilist kasu toonud (vt lõik 5.1). See kombinatsioon näib suurendavat kõrvaltoimete riski ja ei ole seega soovitatav.

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

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

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

### 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

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerimise tagajärjel on täheldatud tundlikel inimestel hüpotensiooni, süngoopi, insulti, hüperkaleemiat ja neerufunktsiooni muutusi (sh ägedat neerupuudulikkust), eriti seda süsteemi mõjustavate ravimitega kombineerimisel.

Ettevaatus on vajalik ARA-de, sh valsartaan, samaaegsel manustamisel teiste RAS-i blokeerivate ravimitega, nagu AKE inhibiitorid või aliskireen (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Angiotensiin II retseptorite antagonistide (ARA-d) – sh valsartaan – või angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite samaaegne kasutamine aliskireeniga on diabeetikutele ja neerukahjustusega patsientidele vastunäidustatud ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

### 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 m<sup>2</sup>) (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.

#### Erihoiatused abiainetete kohta

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.* Angiotensiin II retseptorite antagonistide (ARA-d) – sh valsartaan – või angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite samaaegne kasutamine aliskireeniga on diabeetikutele või neerukahjustusega patsientidele vastunäidustatud (GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### 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, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g ööpäevas) ja mitteselektiivsed mittesteroidsed põletikuvastased ained*

Angiotensiin II antagonistide manustamisel samaaegselt mittesteroidsete põletikuvastaste ainetelega võib nende antihüpertensiivne toime väheneda. Peale selle võib angiotensiin II antagonistide samaaegne kasutamine mittesteroidsete põletikuvastaste ainetelega 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, atenolool, 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 suureneda 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/m<sup>2</sup> 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 analüüsidest 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 analüüsidest leitud kõrvaltoimete sagedust ei ole võimalik kindlaks määrata, seetõttu on need esitatud "teadmata" sagedusega.

### Hüpertensioon

<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
teadmata	hemoglobiinitaseme vähenemine, hematokritaseme vähenemine, neutropeenia, trombotsütopeenia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
teadmata	ülitundlikkus, sh seerumtõbi
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
teadmata	seerumi kaaliumisisalduse suurenemine, hüponatreemia
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
aeg-ajalt	vertiigo
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
teadmata	vaskuliit
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
aeg-ajalt	kõha
<b>Seedetrakti häired</b>	
aeg-ajalt	kõhuvalu
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
teadmata	maksafunktsiooni näitajate tõus, kaasa arvatud seerumi bilirubiinisalduse tõus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
teadmata	angioödeem, lööve, pruritus
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
teadmata	müalgia
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
teadmata	neerupuudulikkus ja -kahjustus, seerumi kreatiniinisalduse suurenemine
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
aeg-ajalt	väsimus

### Lapsed

#### Hüpertensioon

Valsartaani antihüpertensiivset toimet on hinnatud kahes randomiseeritud, topeltpimedas kliinilises uuringus, kus osales 561 last vanuses 6...18 aastat. 6...18-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 peeringlus.

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



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

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

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

Müokardiinfarkti järgselt ja/või südamepuudulikkus (uuritud ainult täiskasvanud patsientidel)

<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
teadmata	trombotsütopeenia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
teadmata	ülitundlikkus, sh seerumtõbi
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
aeg-ajalt	hüperkaleemia
teadmata	seerumi kaaliumisisalduse suurenemine
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
sage	pearinglus, posturaalne pearinglus
aeg-ajalt	sünkoop, peavalu
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
aeg-ajalt	vertiigo
<b>Südame häired</b>	
aeg-ajalt	südamepuudulikkus
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
sage	hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon
teadmata	vaskuliit
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
aeg-ajalt	kõha
<b>Seedetrakti häired</b>	
aeg-ajalt	iiiveldus, kõhulahtisus
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
teadmata	maksafunktsiooni näitajate tõus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
aeg-ajalt	angioödem
teadmata	lööve, pruritus
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
teadmata	müalgia
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
sage	neerupuudulikkus ja -kahjustus
aeg-ajalt	äge neerupuudulikkus, seerumi kreatiniinisalduse suurenemine
teadmata	vere ureaalämmastiku sisalduse suurenemine
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
aeg-ajalt	asteenia, väsimus

#### 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; esmatahtis 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 AT<sub>1</sub>-retseptori alatüüpi, mis vastutab angiotensiin II tuntud toimete eest. Valsartaani poolt põhjustatud AT<sub>1</sub>-retseptori blokaadile järgnev angiotensiin II sisalduse tõus vereplasmas võib stimuleerida blokeerimata AT<sub>2</sub>-retseptorit, mis ilmselt tasakaalustab AT<sub>1</sub>-retseptori toime. Valsartaanil puudub osaline agonistlik toime AT<sub>1</sub>-retseptorile ja on tunduvalt (ligikaudu 20 000 korda) suurem afiinsus AT<sub>1</sub>-retseptori suhtes kui AT<sub>2</sub>-retseptori suhtes. Teadaolevalt ei seonu ega blokeeri valsartaan teisi hormoonretseptoreid või ionikanaleid, 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 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 ilmnenud 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 cm/m<sup>2</sup>. 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 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 ilmnas 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 mikroalbuminuuria 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 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.

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 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.

### 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  $\geq 35$  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 alarühpides.

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;  $\geq 80$  kg kaaluvad patsiendid said 320 mg valsartaani või 40 mg enalapriili. Süstoolse vererõhu langus oli võrreldav valsartaani (15 mmHg) ja enalapriili (14 mmHg) saanud patsientidel (samaväärsuse p-väärtus <0,0001). Ühesuguseid tulemusi täheldati ka diastoolse vererõhu puhul, mis langes 9,1 mmHg ja 8,5 mmHg vastavalt valsartaani ja enalapriili puhul.

### *Kliiniline kogemus alla 6-aastastel lastel*

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

Euroopa 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. 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 (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/m<sup>2</sup> baasil (arvutused eeldavad valsartaani suukaudset annust 320 mg ööpäevas 60 kg kaaluval patsiendil).

Mittekliinilistes ohutusuringutes vähendas valsartaani kasutamine suurtes annustes (200...600 mg kehakaalu kohta) rottidel punaliblede parameetreid (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit) ja tekitas muutusi neerude hemodünaamikas (vähene plasma ureasisalduse 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/m<sup>2</sup> 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. Ülalnimetatud 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) - sisaldub 40 mg, 160 mg ja 320 mg õhukese polümeerikattega tablettides.  
Punane raudoksiid (E172) - sisaldub 80 mg, 160 mg ja 320 mg õhukese polümeerikattega tablettides.

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

40 mg, 80 mg, 160 mg: 5 aastat  
320 mg: 3 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 ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **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**

**Ravimiametis kinnitatud juunis 2014**