

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1 RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diovan, 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Diovan, 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2 KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

INN. *Valsartanum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3 RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Diovan, 80 mg: Kahvatupunane ümmargune faasitud servadega õhukese polümeerikattega tablett. Ühel küljel poolitusjoon ja tähis “D” ühel pool poolitusjoont ja “V” teisel poolt poolitusjoont ning tähis “NVR” tableti vastasküljel.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

Diovan, 160 mg: Hallikas-oranž ovaalne kergelt kumer õhukese polümeerikattega tablett. Ühel küljel poolitusjoon ja tähis “DX” ühel pool poolitusjoont ja “DX” teisel poolt poolitusjoont ning tähis “NVR” tableti vastasküljel.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

### 4 KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

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

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

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

## 4.2. Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine

#### Hüpertensioon

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

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

#### 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

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

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

### Lisateave erigruppide kohta

#### Eakad

Annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik.

#### Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

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

#### Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Raskekujulise maksakahjustusega patsientidele, biliaarse tsirroosi ja kolestaasiga patsientidele on Diovan 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

Lastel ja noorukitel, kes ei ole võimelised tablette neelama, soovitatakse manustamiseks kasutada Diovani suukaudset lahust. Valsartaani süsteemne ekspositsioon ja maksimaalne plasmakontsentratsioon on ligikaudu 1,7-korda ja 2,2-korda suuremad lahuse kasutamisel võrreldes tablettide kasutamisega.

#### Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni vähem kui 18 aastat

Diovani tablettide puhul on alla 35 kg kaaluvatele lastele algannus 40 mg üks kord ööpäevas ning 35 kg ja enam kaaluvatele lastele 80 mg üks kord ööpäevas. Annust tuleb kohandada vererõhu vastuse ja taluvuse 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 tableti annus
≥18 kg...<35 kg	80 mg
≥35 kg...<80 kg	160 mg
≥80 kg...≤160 kg	320 mg

Lastel, kes alustasid valsartaani raviga enne 6. eluaastat, järgida Diovani suukaudse lahuse annustamisjuhust (lapsed vanuses 1 kuni vähem kui 6 aastat).

#### Alla 6 aasta vanused lapsed

Lastele vanuses 1...5 aastat ja neile, kel esineb raskusi tableti neelamisega, on soovitatav Diovani suukaudne lahus. Olemasolevaid andmeid on kirjeldatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2. Diovani ohutus ja efektiivsus alla 1-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud.

#### Üleminek Diovan suukaudselt lahuselt Diovan tablettidele

Kui kliiniliselt on vajalik Diovan suukaudselt lahuselt üle minna Diovan tablettidele, tuleb algselt anda sama annust milligrammides. Järgnevalt tuleb teostada sagedasi vererõhu mõõtmisi, võttes arvesse võimalikku alaannustamist ning annust tuleb edasi titreerida vastavalt vererõhu vastusele ja taluvusele.

#### Kasutamine neerukahjustusega lastel vanuses 6 kuni vähem kui 18 aastat

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

#### Kasutamine maksakahjustusega lastel vanuses 6 kuni vähem kui 18 aastat

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

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

### Manustamisviis

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

### **4.3. Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Raske maksafunktsiooni kahjustus, biliaarne maksatsirroos ja kolestaas.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Diovani samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) patsientidel (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

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

#### Hüperkaleemia

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

#### Neerufunktsiooni häired

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

#### Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega ja ilma kolestaasita patsientidel tuleb Diovani 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 Diovaniga ravi alustamisel harvadel juhtudel tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Organismi naatriumi- ja/või vedelikuvaegus tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Diovaniga, nt vähendada diureetikumi annust.

#### Neeruarteri stenoos

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

Diovani lühiajaline manustamine ühepoolsest neeruarteri stenoosist tingitud sekundaarse renovaskulaarse hüpertensiooniga 12-le patsiendile ei põhjustanud märkimisväärsed muutusi renaalses hemodünaamikas, seerumi kreatiniinisalduses ega vere uurealämmastiksisalduses. 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

Diovani kasutamise ohutuse kohta hiljuti siirdatud neeruga patsientidele kogemused puuduvad.

#### Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiente ei tohi Diovaniga ravida, sest nende reniini-angiotensiini süsteem ei ole aktiveeritud.

### Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomüopaatia

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

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

### Südamepuudulikkus

Kõrvaltoimete, eriti hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) risk võib suurenedada, kui Diovani kasutatakse kombinatsioonis AKE inhibiitoriga. Mingit kliinilist kasu kolmikravist AKE inhibiitori, beetablokaatori ja Diovaniga ei ole südamepuudulikkusega patsientidel tõestatud (vt lõik 5.1). See kombinatsioon suurendab ilmselt kõrvalnähtude riski ja ei ole seetõttu soovitatav. AKE inhibiitori, mineralokortikoidide retseptorite antagonistide ja valsartaani kolmikombinatsioon ei ole samuti soovitatav. Nimetatud kombinatsioonravi peab toimuma spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

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

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

Patsientidel, kelle neerufunktsioon võib sõltuda reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt raskekujulise südame paispuudulikkusega patsiendid), on ravi AKE inhibiitoritega seostatud oliguuria ja/või progresseeruva asoteemiaga ning harvadel juhtudel ägeda neerupuudulikkuse ja/või surmaga. Kuna valsartaan on angiotensiin II retseptorite blokaator, ei saa välistada neerufunktsiooni halvenemist Diovani kasutamisel.

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

### Anamneesis angioödeem

Valsartaaniga ravitud patsientidel on teatatud neelu ja kõri tursega angioödeemist, mis põhjustab hingamisteede obstruktsiooni ja/või näo, huulte, neelu ja/või keele paistetust. Mõnedel neist patsientidest

on varasemalt esinenud angioödeemi teiste ravimitega, sealhulgas AKE inhibiitoritega. Diovani kasutamine tuleb koheselt lõpetada patsientidel, kellel tekib angioödem ja Diovani ravi ei tohi uuesti alustada (vt lõik 4.8).

#### Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori blokaatorite 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 blokaatorite või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järeelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

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

#### Lapsed

##### Neerufunktsiooni häired

Ravimi kasutamist lastel kreatiini kliirensiga <30 ml/min ja dialüüsi saavatel lastel ei ole uuritud, seetõttu ei ole valsartaani kasutamine nendel patsientidel soovitatav. Lastel kreatiini kliirensiga >30 ml/min ei ole vaja annust muuta (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).

##### Maksafunktsiooni häired

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

#### **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 kombinatsioonraviga AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori blokaatorite või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a. äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

##### Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

##### *Liitium*

Liitiumi samaaegsel kasutamisel koos angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite või angiotensiin II retseptorite antagonistide, kaasa arvatud Diovaniga, on esinenud seerumi liitiumikontsentratsioonide pöörduvat tõusu ja toksilisust. Kui osutub vajalikuks seda kombinatsiooni kasutada, on soovitatav hoolikalt jälgida seerumi liitiumisisaldust. Kui kasutatakse ka diureetikumi, siis liitiumi toksilisuse risk võib eeldatavalt veelgi tõusta.

##### *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 (MSPVA-d), kaasa arvatud selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g ööpäevas) ja mitteselektiivsed MSPVA-d*

Angiotensiin II antagonistide manustamisel samaaegselt mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega võib nende antihüpertensiivne toime väheneda. Peale selle võib angiotensiin II antagonistide samaaegne kasutamine mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega 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 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*

Valsartaani koostoime uuringutes ei ole valsartaanil leitud kliiniliselt olulisi koostoimeid järgmiste ainete: 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 suurendada seerumi kaaliumisisaldust. Tähelepanelikult peab jälgima neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust.

## **4.6. Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

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

Epidemioloogilised andmed teratogeensuse tekkimise ohu kohta pärast 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. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi angiotensiin II retseptorite antagonistidega kohe katkestada ja vajaduse korral alustada alternatiivset ravi.

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

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

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

#### Fertiilsus

Valsartaanil puudus ebasoodne mõju 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 käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Auto juhtimisel või masinate käsitsemisel tuleb võtta arvesse, et võib tekkida peeringlus või roidumus.

### **4.8. Kõrvaltoimed**

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

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

#### Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on järjestatud esinemissageduse järgi, esitades kõigepealt kõige sagedasemad, järgmise süsteemi kohaselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\,000$ ), teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on ravimite kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

#### – Hüpertensioon

<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
teadmata	hemoglobiinisisalduse vähenemine, hematokriti 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 väärtuste tõus, sh seerumi bilirubiinisisalduse suurenemine
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
teadmata	angioödem, bulloosne dermatiit, lööve, pruritus
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	
teadmata	müalgia
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
teadmata	neerupuudulikkus ja –kahjustus, seerumi kreatiniinisisalduse suurenemine
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
aeg-ajalt	väsimum

### Lapsed

#### Hüpertensioon

Valsartaani antihüpertensiivset toimet on hinnatud kahes randomiseeritud, topeltpimedas kliinilises uuringus (kummalegi järgnes jätkuperiood või –uuring) ja ühes avatud rühmadega uuringus. Nendes uuringutes osales 711 last vanuses 6 kuni vähem kui 18 aastat, kellel kas oli või ei olnud krooniline neeruhaigus; nendest 560 patsienti said ravi valsartaaniga. 6 kuni vähem kui 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 (nagu kõhuvalu, iiveldus, oksendamine) ja pearinglus.

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

Analüüsiti 560 hüpertensiivse lapse (vanuses 6...17 aastat), kes said raviks kas valsartaani monoravi [n=483] või kombineeritud antihüpertensiivset ravi, sh valsartaani [n=77], summeeritud andmeid. 560 patsiendist oli 85-l (15,2%) krooniline neeruhaigus (algväärtus GFR <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). 45 (8,0%) patsienti katkestas uuringu kõrvalnähtude tõttu. Kokku koges kõrvaltoimeid 111 (19,8%) patsienti, kõige sagedamini kogeti peavalu (5,4%), pearinglust (2,3%) ja hüperkaleemiat (2,3%). Kroonilise neeruhaigusega patsientidel olid kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks hüperkaleemia (12,9%), peavalu (7,1%), seerumi kreatiniinisisalduse suurenemine (5,9%) ja vererõhu langus (4,7%). Patsientidel, kellel ei olnud kroonilist neeruhaigust, olid kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks peavalu (5,1%) ja pearinglus (2,7%). Kõrvaltoimeid täheldati enam patsientidel, kes kasutasid valsartaani kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega võrreldes ainult valsartaani kasutavate patsientidega.

Valsartaani antihüpertensiivset toimet lastel vanuses 1 kuni vähem kui 6 aastat hinnati kolmes randomiseeritud, topeltpimedas kliinilises uuringus (igapäevane järgnes jätku-uuring). Esimeses uuringus,

kus osales 90 last vanuses 1 kuni vähem kui 6 aastat, täheldati kahte surmajuhtu ja üksikjuhtudel väljendunud maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemist. Need juhud ilmsid märkimisväärsete kaasuvate haigustega patsientidel. Põhjuslikku seost Diovaniga ei ole kindlaks tehtud. Kahes järgnevas uuringus, kus osales 202 last vanuses 1 kuni vähem kui 6 aastat, ei ilmnenud valsartaani ravi puhul olulist maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemist ega surmajuhtumeid.

Analüüsiiti 202 hüpertensiivse lapse (vanuses 1 kuni vähem kui 6 aastat), kes said valsartaani monoterapiat topeltpimedes uuringus (välja arvates platseebo võtmise aeg), kahe järgneva uuringu summeeritud andmeid. Neist 186 patsienti jätkas kas jätku-uuringus või avatud rühmadega perioodil. 202 patsiendist oli 33-l (16,3%) krooniline neeruhaigus (algväärtus eGRF<90 ml/min). Topeltpimendatud perioodi ajal katkestasid kaks patsienti (1%) ravi kõrvalnähtude tõttu ja avatud rühmadega perioodil või jätku-uuringus katkestasid neli patsienti (2,1%) ravi kõrvalnähtude tõttu. Topeltpimendatud perioodi ajal tekkis 13-l (7,0%) patsiendil vähemalt üks kõrvaltoime. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid oksendamine, n=3 (1,6%) ja kõhulahtisus, n=2 (1,1%). Kroonilise neeruhaigusega patsientide rühmas esines üks kõrvaltoime (kõhulahtisus). Avatud rühmaga perioodil tekkis 5,4%-l patsientidest (10/186) vähemalt üks kõrvaltoime. Kõige sagedasem kõrvaltoime oli söögiisu vähenemine, millest teatati kahel patsiendil (1,1%). Nii topeltpimedes kui avatud rühmaga perioodil teatati hüperkaleemiast ühel patsiendil kummaski ajavahemikus. Hüpotensiooni ja pearinglust ei esinenud topeltpimeda uuringu ega avatud rühmaga perioodi ajal.

Hüperkaleemiat täheldati sagedamini lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni vähem kui 18 aastat, kellel esines kaasuv krooniline neeruhaigus. Hüperkaleemia risk võib olla kõrgem lastel vanuses 1...5 aastat võrreldes lastega vanuses 6 kuni vähem kui 18 aastat.

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

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

<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, hüponatreemia
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
sage	pearinglus, asendist sõltuv 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	iiveldus, kõhulahtisus
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
teadmata	maksafunktsiooni väärtuste tõus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
aeg-ajalt	angioödeem
teadmata	bulloosne dermatiit, lööve, pruritus
<b>Lihaste, luustiku 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 urealämmastiku sisalduse suurenemine
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
aeg-ajalt	asteenia, väsimus

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### **4.9. Üleannustamine**

##### Sümptomid

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

##### Ravi

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

Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient seada lamavasse asendisse ja korrigeerida vere hulka.

Valsartaani ei ole tõenäoliselt võimalik hemodialüüsiga eemaldada.

## **5 FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1. Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin II antagonistid; ATC-kood: C09CA03

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

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

### Hüpertensioon

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

Enamikul patsientidel avaldub antihüpertensiivne toime 2 tunni jooksul pärast ühekordse suukaudse annuse manustamist ning vererõhu maksimaalne vähenemine saavutatakse 4...6 tunni jooksul. Antihüpertensiivne toime püsib rohkem kui 24 tunni jooksul pärast annust. Korduvate annuste manustamisel püsib antihüpertensiivne toime põhiliselt 2 nädala jooksul ja maksimaalne toime saavutatakse 4 nädala jooksul ning püsib pikaajalise ravi jooksul. Hüdroklorotiasiidiga kombineerimisel saavutati oluline täiendav vererõhu langus.

Diovani ravi järsk katkestamine ei põhjusta tagasilöögina hüpertensiooni ega kõrvaltoimeid.

II tüüpi diabeediga ja mikroalbuminuuriaga hüpertensiivsetel patsientidel vähendas valsartaan albumiini eritumist uriiniga. Uuringus MARVAL (mikroalbuminuuria vähendamine valsartaaniga, *Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) hinnati albumiini uriiniga eritumise vähenemist valsartaani kasutamisel (80...160 mg üks kord ööpäevas), võrreldes amlodipiiniga (5...10 mg üks kord ööpäevas) 32-1 II tüüpi diabeediga patsiendil (keskmine vanus: 58 aastat; 265 meest), kellel oli mikroalbuminuuria (valsartaan: 58 mikrogrammi/min; amlodipiin: 55,4 mikrogrammi/min), normaalne või kõrge vererõhk ning neerufunktsioon säilinud (vere kreatiniinitase  $< 120$  mikromooli/l). Pärast 24-nädalast ravi oli albumiini uriiniga eritumine vähenenud ( $p < 0,001$ ) 42% võrra ( $-24,2$  mikrogrammi/min; 95% usaldusvahemik:  $-40,4$  kuni  $-19,1$ ) võrra ja amlodipiini kasutamisel ligikaudu 3% ( $-1,7$  mikrogrammi/min; 95% usaldusvahemik:  $-5,6$  kuni  $14,9$ ) võrra, kuigi vererõhu langus oli mõlemas rühmas sarnane.

Uuringus DROP (proteinuuria vähendamine Diovaniga, *Diovan Reduction of Proteinuria*) 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 kreatiniinitase = 80 mikromooli/l). Patsiendid randomiseeriti valsartaani 3 annuse järgi (160, 320 või 640 mg üks kord ööpäevas) rühmadesse ja said ravi 30 nädalat. Uuringu eesmärk oli määrata kindlaks valsartaani optimaalne annus albumiini uriiniga eritumise vähendamiseks hüpertensiivsetel patsientidel, kellel oli II tüüpi diabeet. 30 nädala möödumisel vähenes albumiini uriiniga eritumine protsentides oluliselt: valsartaani 160 mg kasutamisel 36%, võrreldes uuringu algusega (95% usaldusvahemik: 22...47%) ja valsartaan 320 mg kasutamisel 44% võrra (95% usaldusvahemik: 31...54%). Järeldati, et 160...320 mg valsartaani vähendas II tüüpi diabeediga hüpertensiivsetel patsientidel albumiini eritumist uriiniga kliiniliselt olulisel määral.

### Hiljutine müokardiinfarkt

Uuring valsartaani kasutamise kohta ägeda müokardiinfarkti ravis (*VALsartan In Acute myocardial infarction trial*, VALIANT) oli randomiseeritud, kontrollitud rahvusvaheline topeltpimeuuring 14 703

patsiendiga, kellel oli äge müokardiinfarkt ning nähtude, sümptomite või röntgenuuringuga tõendatud südame paispuudulikkuse ja/või vasaku vatsakese süstoolne funktsioonihäire (mida näitas väljutusfraktsioon  $\leq 40\%$  radionukliidide abil teostatud ventrikulograafiaga või  $\leq 35\%$  ehokardiograafia või ventrikulaarse kontrastangiograafiaga). Patsiendid randomiseeriti 12 tunni kuni 10 päeva jooksul pärast müokardiinfarkti sümptomite tekkimist rühmadesse, kus kasutati valsartaani, kaptopriili või mõlemat koos. Keskmise ravi kestus oli kaks aastat. Esmane tulemusnäitaja oli aeg surmani ükskõik millisel põhjusel.

Valsartaan vähendas sama efektiivselt kui kaptopriil müokardiinfarkti järgset kõikidest põhjustest tingitud suremust. Kõigist põhjustest tingitud suremus oli valsartaani (19,9%), kaptopriili (19,5%) ja valsartaani + kaptopriili (19,3%) rühmas sarnane. Valsartaani lisamine kaptopriilile ei andnud täiendavat kasu, võrreldes ainult kaptopriili kasutamisega. Valsartaani ja kaptopriili vahel ei olnud vanusest, soost, rassist, ravi algul kasutatud ravist või põhihaigusest tulenenud erinevusi kõikidest põhjustest tingitud suremuses. Valsartaan pikendas ka efektiivselt aega südame ja veresoonkonna haigustest põhjustatud surmajuhtumite, südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise, korduva müokardiinfarkti, elustatud südameseiskumise ja surmaga mittelõppenud insuldi (sekundaarne liitulemusnäitaja) tekkeni ning vähendas nende esinemissagedust.

Valsartaani ohutusprofiil vastas müokardiinfarkti järel ravitud patsientide haiguse kliinilisele kulule. Seoses neerufunktsiooniga täheldati seerumi kreatiniinisalduse kahekordistumist 4,2%-l valsartaaniga ravitud patsientidest, 4,8%-l valsartaani+kaptopriiliga ravitud patsientidest ja 3,4%-l kaptopriiliga ravitud patsientidest. Ravi katkemist neerufunktsiooni mitmesuguste kahjustuste tõttu täheldati 1,1%-l valsartaaniga ravitud patsientidest, 1,3%-l valsartaani+kaptopriiliga ravitud patsientidest ja 0,8%-l kaptopriiliga ravitud patsientidest. Patsientide müokardiinfarkti järgse hindamise käigus tuleb hinnata ka neerufunktsiooni.

Beetablokaatorite manustamisel koos valsartaani + kaptopriiliga, ainult valsartaaniga või ainult kaptopriiliga ei ilmnenud erinevust kõikidest põhjustest tingitud suremuse või kardiovaskulaarse suremuse või haigestumuse osas. Sõltumata kasutatud ravist, oli suremus väiksem selles patsientide grupis, keda raviti beetablokaatoriga, mis näitab, et ka see uuring kinnitas beetablokaatori teadaolevat kasulikkust sellele populatsioonile.

### Südamepuudulikkus

Val-HeFT oli randomiseeritud, kontrollitud rahvusvaheline kliiniline uuring, milles hinnati valsartaani toimet haigestumusele ja suremusele, võrreldes platseeboga 5010-l NYHA II (62%), III (36%) ja IV (2%) funktsionaalse klassi südamepuudulikkusega patsiendil, kes said tavapäraselt ravi ja kelle LVEF oli  $< 40\%$  ja vasaku vatsakese diameeter diastolis (*left ventricular internal diastolic diameter*, LVIDD)  $> 2,9$  cm/m<sup>2</sup>. Raviskeemi uuringu algul kuulusid AKE inhibiitorid (93%), diureetikumid (86%), digoksiin (67%) ja beetablokaatorid (36%). Järe ravi keskmine kestus oli peaaegu kaks aastat. Diovani keskmine ööpäevaannus uuringus Val-HeFT oli 254 mg. Uuringul oli kaks esmast tulemusnäitajat: kõikidel põhjustel suremus (aeg surmani) ning suremuse ja südamepuudulikkusesse haigestumise liitnäitaja (aeg esmakordse haigusnähuni), mida määratleti surma, elustamisega äkksurma, südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise või intravenoossete inotropsete ravimite või vasodilataatorite manustamisena nelja tunni jooksul või kauem ilma hospitaliseerimiseta.

Kõikidest põhjustest tingitud suremus oli valsartaani (19,7%) ja platseebo (19,4%) rühmas sarnane ( $p=NS$ ). Põhiline kasulikkus seisnes riski vähenemises esimese südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimiseni kulunud aja osas 27,5% (95% usaldusvahemik: 17...37%) võrra (13,9% vs. 18,5%). AKE inhibiitori, beetablokaatori ja valsartaani kolmik kombinatsiooni kasutanud patsientidega saadud tulemused näisid olevat soodsamad platseeborühmas (suremuse ja haigestumise liitnäitaja oli platseeborühmas 21,9% ja valsartaani rühmas 25,4%).

Kasulikkus suremuse osas oli kõige suurem patsientide alarühmas, kes AKE inhibiitorit ei kasutanud (n=366). Selles alarühmas vähendas valsartaan platseeboga võrreldes oluliselt kõikidest põhjustest tingitud suremust 33% võrra (95% usaldusvahemik: -6% kuni 58%) (17,3% valsartaan vs. 27,1% platseebo) ning vähendas oluliselt 44% võrra (24,9% valsartaan vs. 42,5% platseebo) suremuse ja haigestumise riski liitnäitajat.

AKE inhibiitorit ilma beetablokaatorita kasutanud patsientidel oli kõikidest põhjustest tingitud suremus valsartaani (21,8%) ja platseebo (22,5%) rühmas sarnane (p=NS). Suremuse ja haigestumise riski liitnäitaja vähenes valsartaani kasutamisel oluliselt, 18,3% (95% usaldusvahemik: 8% kuni 28%) võrra, võrreldes platseeboga (31,0% vs. 36,3%).

Uuringu Val-HeFT populatsioonis paranesid üldiselt valsartaaniga ravitud patsientidel platseeboga võrreldes oluliselt NYHA klass ning südamepuudulikkuse nähud ja sümptomid, sealhulgas düspnoe, väsimus, ödeem ja räginad. Valsartaaniga ravitud patsientidel oli platseeboga võrreldes parem elukvaliteet, mida näitas Minnesota südamepuudulikkusega patsientide elukvaliteedi skoori muutus uuringu lõpuks uuringu algusega võrreldes. Valsartaaniga ravitud patsientidel pikenes oluliselt väljutusfraktsioon ning vähenes oluliselt LVIDD uuringu lõpuks uuringu algusega võrreldes, võrreldes platseeboga.

#### Muud: Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET [*ON*going *T*elmisartan *A*lone 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 südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente. Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist 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 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

#### Lapsed

##### Hüpertensioon

Valsartaani antihüpertensiivset toimet on hinnatud neljas randomiseeritud, topeltpimedas kliinilises uuringus, kus osales 561 last vanuses 6 kuni vähem kui 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 last vanuses 6...16 aastat, said alla 35 kg kaaluvad patsiendid 10, 40 või 80 mg valsartaani tablette ööpäevas (väike, keskmine ja suur annus) ning  $\geq 35$  kg kaaluvad patsiendid said 20, 80 ja 160 mg valsartaani tablette ööpäevas (väike, keskmine ja suur annus). Kahe nädala möödudes oli valsartaani toimel annusest sõltuvalt langenud nii süstoolne kui diastoolne vererõhk. Üldiselt langes valsartaani kolme annuse (väike, keskmine ja suur) toimel oluliselt süstoolne vererõhk vastavalt 8, 10 ja 12 mmHg algväärtusest. Patsiendid randomiseeriti uuesti kas jätkama ravi valsartaani sama annusega või kasutama platseebot. Patsientidel, kes jätkasid valsartaani keskmiste ja suurte annuste manustamist, oli süstoolne vererõhk minimaalse plasmakontsentratsiooni puhul -4 ja -7 mmHg madalam kui platseebot saanud patsientidel. Patsientidel, kes said valsartaani väikeses annuses, oli süstoolne vererõhk minimaalse plasmakontsentratsiooni puhul sarnane platseebot saanud patsientidel täheldatuga. Üldiselt oli valsartaani annusest sõltuv antihüpertensiivne toime ühesugune kõikides demograafilistes alagruppides.

Teises kliinilises uuringus, kus osales 300 hüpertensiivset last vanuses 6 kuni vähem kui 18 aastat, randomiseeriti kriteeriumidele vastavad 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.

Kolmandas, avatud kliinilises uuringus, mis hõlmas 150 hüpertensiivset last vanuses 6...17 aastat, said kriteeriumidele vastavad patsiendid (süstoolne RR  $\geq 95$ . protsentiil vanuse, soo ja pikkuse järgi) 18 kuu jooksul valsartaani, et hinnata selle ohutust ja talutavust. 150 uuringus osalenud patsiendist said 41 lisaks samaaegset muud antihüpertensiivset ravi. Alg- ja säilitusannused arvutati vastavalt patsientide kehakaalu kategooriatele. Patsiendid, kes kaalusid  $\geq 18$  kuni  $<35$  kg,  $\geq 35$  kuni  $<80$  kg ja  $\geq 80$  kuni  $<160$  kg, said ravi vastavalt 40 mg, 80 mg ja 160 mg annusega ja annuseid tõsteti vastavalt 80 mg, 160 mg ja 320 mg tasemele esimese ravinädala järgselt. Pooltel (50,0%, n=75) uuringus osalenud patsientidel oli krooniline neeruhaigus, neist 29,3%-l (44) 2. staadiumis (GFR 60...89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) või 3. staadiumis (GFR 30...59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) krooniline neeruhaigus. Süstoolse vererõhu keskmine langus oli 14,9 mmHg kõikidel patsientidel (algväärtus 133,5 mmHg), 18,4 mmHg kroonilise neeruhaigusega patsientidel (algväärtus 131,9 mmHg) ja 11,5 mmHg ilma kroonilise neeruhaigusega patsientidel (135,1 mmHg). Kroonilise neeruhaigusega patsientide rühmas saavutas üldise vererõhukontrolli (süstoolne ja diastoolne RR  $<95$ . protsentiil) veidi suurem hulk patsiente (79,5%) kui kroonilise neeruhaigusega patsientide rühmas (72,2%).

### Kliiniline kogemus alla 6-aastastel lastel

291 patsiendil vanuses 1...5 aastat on läbi viidud kolm kliinilist uuringut. Nendes uuringutes ei osalenud alla 1-aastaseid lapsi.

Esimeses, 90 patsiendiga uuringus ei õnnestunud annuse-ravivastuse suhet demonstreerida, kuid teises, 75 patsiendiga uuringus olid valsartaani suuremad annused seotud vererõhu suurema langusega.

Kolmas uuring oli 6-nädalane randomiseeritud topeltpime uuring, mis hindas valsartaani annuse-ravivastuse suhet 126-l hüpertensiooniga lapsel vanuses 1...5 aastat, kellel oli või ei olnud kroonilist neeruhaigust ning kes randomiseeriti saama kas 0,25 mg/kg või 4 mg/kg ravimit kehakaalu kohta. Lõpptulemusena oli keskmise süstoolse vererõhu/keskmise diastoolse vererõhu langus 4,0 mg/kg valsartaaniga võrreldes 0,25 mg/kg valsartaaniga vastavalt 8,5/6,8 mmHg vs. 4,1/0,3 mmHg (p=0,0157/ p<0,0001). Sarnaselt esines keskmise süstoolse vererõhu/keskmise diastoolse vererõhu langus kroonilise

neeruhaigusega patsientide alarühmades, kes said 4,0 mg/kg valsartaani võrreldes 0,25 mg/kg valsartaaniga (9,2/6,5 mmHg vs. 1,2/+1,3 mmHg).

Euroopa Ravimiamet on loobunud nõudest esitada Diovani 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 saabus maksimaalne plasmakontsentratsioon tablettide puhul 2...4 tunniga ja lahuse puhul 1...2 tunniga. Keskmine absoluutne biosaadavus on 23% ja 39% vastavalt tablettide ja lahuse puhul. Valsartaani süsteemne ekspositsioon ja maksimaalne plasmakontsentratsioon on ligikaudu 1,7-korda ja 2,2-korda suuremad lahuse kasutamisel võrreldes tablettide kasutamisega.

Valsartaani manustamisel koos toiduga väheneb valsartaani kontsentratsioonikõvera alune piirkond (AUC) ligikaudu 40% ja maksimaalne kontsentratsioon plasmas ligikaudu 50%, kuigi 8 tundi pärast manustamist ei erine valsartaani plasmakontsentratsioonid patsientide gruppides, kes võtsid ravimit toiduga või tühja kõhuga. See AUC vähenemine ei ole seotud toime kliiniliselt olulise vähenemisega, seetõttu võib valsartaani manustada kas toiduga või ilma.

### Jaotumine

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

### Biotransformatsioon

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

### Eritumine

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

### Südamepuudulikkusega patsientidel

Südamepuudulikkusega patsientidel on valsartaani keskmine aeg maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni ja eliminatsiooni poolväärtusaeg sarnane tervete vabatahtlikega. Valsartaani AUC ja  $C_{\max}$  väärtused on kliinilises annustamisvahemikus (40...160 mg kaks korda ööpäevas) annuse suurenedes peaaegu proportsionaalsed. Keskmine akumulatsioonitegur on ligikaudu 1,7. Valsartaani näiv kliirens pärast suukaudset manustamist on ligikaudu 4,5 l tunnis. Vanus südamepuudulikkusega patsientide näivat kliirensit ei mõjuta.

### Erigrupid

### Eakad



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

#### Neerufunktsiooni kahjustus

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

Valsartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega ega ole seetõttu tõenäoliselt dialüüsiga kõrvaldatav.

#### Maksafunktsiooni kahjustus

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

#### Lapsed

Uuringus, kus osales 26 hüpertensiivset last (vanuses 1...16 aastat), kes said valsartaani suspensiooni ühekordse annuse (keskmine: 0,9...2 mg/kg, maksimaalne annus 80 mg), oli valsartaani kliirens (liitrit/t/kg) võrreldav vanusevahemikus 1...16 aastat ja sarnane sama ravimvormi saanud täiskasvanutel täheldatuga (vt teavet imendumise kohta lõigust 5.2).

#### 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 ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel, kes said emasloomale toksilisi annuseid 600 mg/kg ööpäevas 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 rottide annused (600 mg/kg ööpäevas) on ligikaudu 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatud annusest mg/m<sup>2</sup> alusel (arvutustes eeldatakse, et suukaudne annus on 320 mg ööpäevas ja patsiendi kehakaal 60 kg).

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

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

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

### Lapsed

Valsartaani igapäevane suukaudne manustamine vastsündinud/noortele rottidele (alates 7. sünnijärgsest päevast kuni 70. päevani) annustes 1 mg/kg ööpäevas (see on ligikaudu 10...35% maksimaalsest lastele soovitatavast annusest 4 mg/kg ööpäevas süsteemse ekspositsiooni alusel) põhjustas püsivat, pöördumatut neerukahjustust. 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:

Mikrokristalliline tselluloos  
Krospovidoon tüüp A  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate:

##### 80 mg:

Hüpromelloos  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 8000  
Punane raudoksiid (E172)  
Kollane raudoksiid (E172)

##### 160 mg:

Hüpromelloos  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 8000  
Punane raudoksiid (E172)  
Kollane raudoksiid (E172)  
Must raudoksiid (E172).

### **6.2. Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3. Kõlblikkusaeg**

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/Alu või PVC/PVDC/Alu blisterpakend

Pakendi suurus: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 õhukese polümeerikattega tabletti

PVC/PE/PVDC/Alu või PVC/PVDC/Alu kalendreeritud blisterpakend

Pakendi suurus: 14, 28, 56, 98, 280 õhukese polümeerikattega tabletti

PVC/PE/PVDC/Alu või PVC/PVDC/Alu üheannuseline perforeeritud blisterpakend

Pakendi suurus: 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6. Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7 MÜÜGILOA HOIDJA**

SIA Novartis Baltics

Gustava Zemgala gatve 76

LV-1039 Rīga

Läti

## **8 MÜÜGILOA NUMBRID**

Diovan, 80 mg: 376002

Diovan, 160 mg: 375902

## **9 ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.02.2002

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20.12.2010

## **10 TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

juuli 2020