

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valsartan Actavis 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
Valsartan Actavis 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
Valsartan Actavis 160 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää valsartaania 40 mg, 80 mg tai 160 mg.

Apuaineet: Yksi kalvopäällysteinen Valsartan Actavis 40 mg tabletti sisältää 21,11 mg laktoosimonohydraattia ja 0,126 mg lesitiiniä (sisältää soijaöljyä).
Yksi kalvopäällysteinen Valsartan Actavis 80 mg tabletti sisältää 42,22 mg laktoosimonohydraattia ja 0,252 mg lesitiiniä (sisältää soijaöljyä).
Yksi kalvopäällysteinen Valsartan Actavis 160 mg tabletti sisältää 84,44 mg laktoosimonohydraattia ja 0,504 mg lesitiiniä (sisältää soijaöljyä).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valsartan Actavis 40 mg tabletit: Keltainen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, koko 9 x 4,5 mm. Tabletin toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella merkintä V.

Valsartan Actavis 80 mg tabletit: Vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, halkaisija 8 mm. Tabletin kummallakin puolella on jakouurre ja toisella puolella merkintä V.

Valsartan Actavis 160 mg tabletit: Keltainen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, koko 15 x 6,5 mm. Tabletin toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella merkintä V.

Tabletti voidaan puolittaa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Äskettäinen sydäninfarkti

Äskettäisen (12 tuntia–10 päivää vanhan) sydäninfarktin jälkeinen hoito kliinisesti stabiileilla potilailla, joilla on oireinen sydämen vajaatoiminta tai oireeton vasemman kammion systolinen toimintahäiriö (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Sydämen vajaatoiminta

Oireisen sydämen vajaatoiminnan hoito potilailla, joilla ACE:n estäjiä ei voida käyttää, tai

lisälääkityksenä ACE:n estäjien kanssa, kun beetasalpaajia ei voida käyttää (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Hypertensio

Essentiaalisen hypertension hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Äskettäinen sydäninfarkti

Kliinisesti stabiileilla potilailla hoito voidaan aloittaa jo 12 tunnin kuluttua sydäninfarktista. Aloitusannos on 20 mg kahdesti vuorokaudessa, minkä jälkeen valsartaaniannos titrataan seuraavien viikkojen aikana 40 mg:aan, 80 mg:aan ja 160 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Aloitusannos saadaan puolittamalla 40 mg tabletti.

Maksimaalinen tavoiteannos on 160 mg kahdesti vuorokaudessa. Yleisesti ottaen on suositeltavaa, että potilaat siirtyvät käyttämään 80 mg annoksia kahdesti vuorokaudessa kahden viikon kuluessa hoidon aloittamisesta ja että maksimaaliseen tavoiteannokseen (160 mg kahdesti vuorokaudessa) siirrytään kolmen kuukauden kuluessa potilaskohtaisen siedettävyyden mukaisesti. Jos oireista hypotensiota tai munuaisten vajaatoimintaa esiintyy, on harkittava annostuksen pienentämistä.

Valsartaania voidaan käyttää potilailla, jotka saavat muita sydäninfarktin jälkeisiä hoitoja, esimerkiksi trombolyyttejä, asetyylilisäylihappoa, beetasalpaajia, statiineja tai diureetteja. Valmisteen käyttö yhdessä ACE:n estäjähoidon kanssa ei ole suositeltavaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Sydäninfarktin saaneilta potilailta on aina arvioitava myös munuaistoiminta.

Sydämen vajaatoiminta

Valsartan Actavis -hoidon suositeltava aloitusannos on 40 mg kahdesti vuorokaudessa. Kun annosta suurennetaan 80 mg:aan ja 160 mg:aan kahdesti vuorokaudessa, annosmuutosten välillä tulee pitää vähintään kahden viikon tauko ja suurin annos tulee päättää potilaskohtaisen siedettävyyden mukaan. Jos potilas käyttää samanaikaisesti diureetteja, on harkittava diureettiannosten pienentämistä. Suurin kliinisissä tutkimuksissa annettu vuorokausiannos oli 320 mg vuorokaudessa jaettuna kahteen annokseen.

Valsartaania voidaan käyttää yhdessä muiden sydämen vajaatoimintalääkkeiden kanssa. Valsartaanin käyttöä samanaikaisesti sekä ACE:n estäjän että beetasalpaajan kanssa ei kuitenkaan suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Sydämen vajaatoimintapotilailta on aina arvioitava myös munuaistoiminta.

Hypertensio

Valsartan Actavis -hoidon suositeltava aloitusannos on 80 mg kerran vuorokaudessa.

Verenpainetta alentava vaikutus tulee suurelta osin esille 2 viikossa, ja maksimaalinen vaikutus saavutetaan 4 viikossa. Jos potilaan verenpainetta ei saada asianmukaisesti hallintaan, annosta voidaan joissakin tapauksissa suurentaa 160 mg:aan ja enintään 320 mg:aan.

Valsartan Actavista voidaan käyttää myös yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Jonkin diureetin, esimerkiksi hydroklooritiatsidin, lisääminen hoitoon johtaa näillä potilailla verenpaineen alenemiseen entisestään.

Antotapa

Valsartan Actavis voidaan ottaa aterian kanssa tai ilman ruokaa, ja se tulee ottaa veden kera.

Lisätietoa erityisryhmistä

Läkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on > 10 ml/min (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, johon ei liity kolestaasia, valsartaanin maksimiannos on 80 mg. Valsartan Actavis -hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta tai kolestaasi (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Lapsipotilaat

Valsartan Actaviksen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys valsartaanille, soijaöljylle, maapähkinäöljylle tai muille apuaineille (ks. kohta 6.1).
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi.
- Raskauden toinen tai kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hyperkalemia

Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden mahdollisesti seerumin kaliumpitoisuuksia suurentavien aineiden (esim. hepariinin) samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Kaliumarvoja on seurattava asianmukaisesti.

Potilaat, joilla on natrium- ja/tai nestevajaus

Potilailla, joilla on vaikea natrium- ja/tai nestevajaus (esim. suuria diureettiannoksia käyttävät potilaat), voi harvinaisissa tapauksissa esiintyä oireista hypotensiota Valsartan Actavis -hoidon aloittamisen jälkeen. Natrium- ja/tai nestevajaus on korjattava ennen Valsartan Actavis -hoidon aloittamista esimerkiksi pienentämällä diureettiannosta.

Munuaisvaltimostenosi

Valsartan Actaviksen käytön turvallisuutta ei ole vahvistettu potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimostenosi tai ainoan munuaisen munuaisvaltimostenosi. Kun Valsartan Actavista annettiin lyhytaikaisesti 12 potilaalle, joilla oli toisen munuaisen munuaisvaltimostenosista johtuvaa renovaskulaarista hypertensiota, munuaisten hemodynamiikassa, seerumin kreatiniiniarvoissa tai veren ureatyypiarvoissa ei todettu mitään merkittäviä muutoksia. Muut reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat aineet saattavat kuitenkin suurentaa veren urea-arvoja ja seerumin kreatiniinipitoisuuksia potilailla, joilla on toisen munuaisen munuaisvaltimostenosi. Näin ollen on suositeltavaa seurata munuaistoimintaa valsartaanihoidon aikana.

Munuaissiirto

Toistaiseksi ei ole kokemusta siitä, onko Valsartan Actavis -hoito turvallista potilailla, joille on äskettäin tehty munuaissiirto.

Primaarinen hyperaldosteronismi

Potilaille, joilla on primaarinen hyperaldosteronismi, ei pidä antaa Valsartan Actavis -hoitoa, sillä heidän reniini-angiotensiinijärjestelmänsä ei ole aktiivinen.

Aorttaläpän tai hiippaläpän stenoosi, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia

Kuten muitakin vasodilataattoreita käytettäessä, erityinen varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on aortta- tai hiippaläpän stenoosi tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on > 10 ml/min. Toistaiseksi ei ole kokemusta siitä, onko valsartaanin käyttö turvallista potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 10 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Näin ollen valsartaanin käytössä on noudatettava varovaisuutta näillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Valsartan Actaviksen käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vaja-toiminta, johon ei liity kolestaasia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Raskaus

Angiotensiini II -antagonistien käyttöä ei saa aloittaa raskauden aikana. Ellei angiotensiini II -antagonisti-hoidon jatkamista pidetä välttämättömänä, raskautta suunnittelevan potilaan tulee siirtyä käyttämään jotakin muuta verenpaineläkettä, jonka turvallisuus raskauden aikana on osoitettu. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -antagonistihoito tulee lopettaa välittömästi, ja vaihtoehtoinen hoito tulee aloittaa tarvittaessa (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Äskettäinen sydäninfarkti

Kaptopriilin ja valsartaanin käytöstä yhdistelmähoitona ei ole todettu saatavan kliinistä lisähyötyä, mutta haittavaikutusten riski on kuitenkin suurempi kuin käytettäessä jompaakumpaa hoitoa erikseen (ks. kohdat 4.2 ja 5.1). Näin ollen valsartaanin käyttö yhdessä jonkin ACE:n estäjän kanssa ei ole suositeltavaa.

Sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden kohdalla hoidon aloitusvaiheessa on noudatettava varovaisuutta. Sydäninfarktin saaneilta potilailta on aina arvioitava myös munuaistoiminta (ks. kohta 4.2).

Valsartan Actaviksen käyttö sydäninfarktin jälkeen alentaa yleisesti verenpainetta jonkin verran, mutta hoitoa ei yleensä tarvitse lopettaa jatkuvan oireisen hypotension vuoksi, jos annosteluohjeita noudatetaan (ks. kohta 4.2).

Sydämen vajaatoiminta

Sydämen vajaatoimintapotilailla Valsartan Actaviksen käyttö samanaikaisesti sekä ACE:n estäjän että beetasalpaajan kanssa ei ole tuottanut mitään kliinistä lisähyötyä (ks. kohta 5.1). Yhdistelmän käyttö suurentaa nähtävästi haittatapahtumien riskiä, joten sen käyttö ei ole suositeltavaa.

Sydämen vajaatoimintapotilaiden kohdalla hoidon aloitusvaiheessa on noudatettava varovaisuutta. Sydämen vajaatoimintapotilailta on aina arvioitava myös munuaistoiminta (ks. kohta 4.2).

Valsartan Actaviksen käyttö sydämen vajaatoimintapotilailla alentaa yleisesti verenpainetta jonkin verran, mutta hoitoa ei yleensä tarvitse lopettaa jatkuvan oireisen hypotension vuoksi, jos annosteluohjeita noudatetaan (ks. kohta 4.2).

Potilailla, joiden munuaistoiminta saattaa riippua reniini-angiotensiinijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta), ACE:n estäjien käyttöön on liittynyt oliguriaa ja/tai etenevää atotemiaa ja harvinaisissa tapauksissa akuuttia munuaisten

vajaatoimintaa ja/tai kuolemantapauksia. Valsartaani on angiotensiini II -antagonisti, joten mahdollisuutta, että Valsartan Actaviksen käyttö johtaa munuaistoiminnan heikkenemiseen, ei voida sulkea pois.

Galaktoosi-intoleranssi, Lapp-laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö
Lääkettä ei tule käyttää, jos potilaalla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos (Lapp-laktaasiinpuutos) tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö.

Lesitiini

Lääkettä ei tule käyttää, jos potilas on yliherkkä maapähkinälle tai soijalle.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Valmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

Litium

Litiumin ja ACE:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu korjautuvaa seerumin litium-pitoisuuden suurenemista ja litiumtoksisuuden lisääntymistä. Valsartaanin ja litiumin samanaikaisesta käytöstä ei ole kokemusta, joten yhdistelmän käyttö ei ole suositeltavaa. Jos yhdistelmän käyttö osoittautuu välttämättömäksi, on suositeltavaa seurata seerumin litiumpitoisuuksia huolellisesti.

Kaliumia säästävät diureetti, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut mahdollisesti kaliumpitoisuuksia suurentavat aineet

Jos jonkin mahdollisesti kaliumpitoisuuksiin vaikuttavan lääkevalmisteen käyttö yhdessä valsartaanin kanssa katsotaan tarpeelliseksi, plasman kaliumpitoisuuksien seuranta on aiheellista.

Valmisteet, joiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), mm. selektiiviset COX-2-estäjät, asetyylisalisyili-happo (> 3 g/vrk) ja ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet

Jos angiotensiini II -antagonisteja käytetään samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden kanssa, niiden veren-painetta alentava teho voi heikentyä. Angiotensiini II -antagonistien ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa myös suurentaa munuaistoiminnan huononemisen riskiä ja suurentaa seerumin kalium-arvoja. Näin ollen on suositeltavaa seurata potilaan munuaistoimintaa hoidon alkuvaiheessa ja huolehtia riittävästä nesteytyksestä.

Muut

Valsartaanilla tehdyissä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa valsartaanilla ei ole todettu olevan mitään kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia seuraavien aineiden kanssa: simetidiini, varfariini, furosemiidi, digoksiini, atenololi, indometasiini, hydroklooritiatsidi, amlodipiini, glibenklamidi.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Angiotensiini II -antagonistien käyttö raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -antagonistien käyttö on vasta-aiheista toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologiset tiedot ensimmäisen raskauskolmanneksen ACE:n estäjäaltistukseen liittyvästä teratogeenisuusriskistä eivät riitä lopullisten johtopäätösten tekemiseen. Riskin vähäistä suurenemista ei kuitenkaan voida sulkea pois. Angiotensiini II -antagonistien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole kontrolloituja epidemiologisia tietoja, mutta tämän ryhmän lääkkeisiin saattaa liittyä samanlaisia riskejä. Ellei angiotensiini II -antagonistihoidon jatkamista pidetä välttämättömänä, raskautta suunnittelevan potilaan tulee siirtyä johonkin toiseen verenpainelääkkeeseen, jonka turvallisuus raskauden aikana on osoitettu. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -antagonistihoito tulee lopettaa välittömästi, ja vaihtoehtoinen hoito tulee aloittaa tarvittaessa.

Toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikaisen angiotensiini II -antagonistialtistuksen tiedetään aiheuttavan ihmisellä sikiötoksisuutta (heikentynyt munuaistoiminta, lapsiveden niukkuus, hidastunut kallon luutumisen) ja neonataalitoksisuutta (munuaisten vajaatoiminta, hypotensio, hyperkalemia); ks. myös kohta 5.3.

Toisella tai kolmannella raskauskolmanneksella tapahtuvan angiotensiini II -antagonistialtistuksen yhteydessä suositellaan munuaistoiminnan ja kallon seuranta ultraäänellä. Jos äiti on käyttänyt angiotensiini II -antagonisteja, lasta tulee seurata tarkoin hypotension varalta (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Valsartaanin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoa, joten Valsartan Actavis -hoitoa ei suositella. Sen sijasta on aiheellista käyttää vaihtoehtoisia hoitoja, joiden turvallisuusprofiili imetyksen aikana on paremmin tiedossa. Tämä koskee etenkin naisia, jotka imettävät vastasyntynyttä vauvaa tai keskosta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn ei ole tehty. Autolla ajamisen tai koneiden käytön yhteydessä on otettava huomioon, että huimausta tai väsymystä saattaa joskus esiintyä.

4.8 Haittavaikutukset

Hypertensiopotilailla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutusten kokonais-esiintymistiheys oli samaa luokkaa kuin lumehoitoa käytettäessä ja vastasi valsartaanin farmakologiaa. Haittavaikutusten esiintymistiheys ei nähtävästi ollut yhteydessä annokseen eikä hoidon keston, eikä myöskään iällä, sukupuolella tai etnisellä taustalla havaittu olevan vaikutusta.

Seuraavissa taulukoissa esitetään elinjärjestelmän mukaan luokiteltuina kliinisissä tutkimuksissa, valmisteen markkinoille tulon jälkeen ja laboratoriotutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset.

Haittavaikutukset on esitetty yleisyysluokittain haittavaikutuksen esiintymistiheyden mukaan alenevassa järjestyksessä seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$ ja $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), mukaan lukien yksittäiset raportit. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen tai laboratoriotutkimusten yhteydessä havaittujen haittavaikutusten esiintymistiheyttä ei pystytä selvittämään, joten niiden esiintymistiheydeksi on ilmoitettu "tuntematon".

- **Hypertensio**

Veri ja imukudos	
Tuntematon	Hemoglobiiniarvojen aleneminen, hematokriittiarvojen aleneminen, neutropenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon	Yliherkkyys, myös seerumitauti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Tuntematon	Seerumin kaliumarvojen suureneminen
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen	Kiertohuimaus
Verisuonisto	
Tuntematon	Vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	
Melko harvinainen	Vatsakipu
Maksa ja sappi	
Tuntematon	Maksaentsyymiarvojen suureneminen, myös seerumin bilirubiiniarvojen suureneminen
Iho ja ihonalainen kudos	
Tuntematon	Angioedeema, ihottuma, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon	Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	
Tuntematon	Munuaisten vajaatoiminta ja munuaistoiminnan häiriöt, seerumin kreatiniiniarvojen suureneminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen	Väsytys

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa sydäninfarktin sairastaneilla potilailla ja/tai sydämen vajaatoimintapotilailla todettu turvallisuusprofiili eroaa hypertensiopotilailla todetusta yleisestä turvallisuus-profiilista. Tämä saattaa johtua potilaiden perussairaudesta. Seuraavassa taulukossa luetellaan sydän-infarktin sairastaneilla potilailla ja/tai sydämen vajaatoimintapotilailla esiintyneet haittavaikutukset.

- **Sydäninfarktin sairastaneet potilaat ja/tai sydämen vajaatoimintapotilaat**

Veri ja imukudos	
Tuntematon	Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon	Yliherkkyys, myös seerumitauti

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Melko harvinainen	Hyperkalemia
Tuntematon	Seerumin kaliumarvojen suureneminen
Hermosto	
Yleinen	Huimaus, posturaalinen huimaus
Melko harvinainen	Pyörtyminen, päänsärky
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen	Kiertohuimaus
Sydän	
Melko harvinainen	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	
Yleinen	Hypotensio, ortostaattinen hypotensio
Tuntematon	Vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	
Melko harvinainen	Pahoinvointi, ripuli
Maksa ja sappi	
Tuntematon	Maksaentsyymiarvojen suureneminen
Iho ja ihonalainen kudος	
Melko harvinainen	Angioedeema
Tuntematon	Ihottuma, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon	Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta ja munuaistoiminnan häiriöt
Melko harvinainen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, seerumin kreatiniiniarvojen suureneminen
Tuntematon	Veren ureatyyppiarvojen suureneminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen	Astenia, väsymys

4.9 Yliannostus

Oireet

Valsartaanin yliannostus voi aiheuttaa merkittävän hypotension, joka voi johtaa tajunnan tason heikkenemiseen, verenkiertokollapsiin ja/tai shokkiin.

Hoito

Hoito riippuu siitä, milloin lääke on otettu sekä oireiden laadusta ja vakavuudesta. Verenkierron vakauttaminen on ensisijaisen tärkeää.

Potilaalle tulee aina antaa riittävä määrä lääkehiiltä.

Mikäli verenpaine laskee, potilas on asetettava makuulle ja suola- ja nestetäydennystä on annettava nopeasti.

Valsartaania ei voi poistaa dialyysillä, koska aine sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -antagonistit, ATC-koodi: C09CA03

Valsartaani on suun kautta otettuna aktiivinen, voimakas ja spesifinen angiotensiini II -antagonisti. Se vaikuttaa selektiivisesti reseptorien AT1-alatyypin, joka aikaansaa angiotensiini II:n tunnetun vaikutuksen. AT1-reseptorien salpautuminen suurentaa angiotensiini II:n pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa stimuloida salpautumattomia AT2-reseptoreja. Tämä toimii nähtävästi AT1-reseptorivaikutuksen vastavaikuttajana. Valsartaanilla ei ole osittaista agonistista vaikutusta AT1-reseptoriin, ja sen affiniteetti AT1-reseptoriin on huomattavasti (noin 20 000 kertaa) suurempi kuin sen affiniteetti AT2-reseptoriin. Valsartaanin ei tiedetä sitoutuvan muihin sydän- ja verisuonitoiminnan säätelyn kannalta tärkeiksi tiedettyihin hormonireseptoreihin eikä ionikanaviin eikä myöskään salpaavan niitä.

Valsartaani ei estä ACE:tä (kininaasi II), joka muuntaa angiotensiini I:tä angiotensiini II:ksi ja hajottaa bradykiniiniä. Angiotensiini II -antagonistit eivät vaikuta ACE:hen eivätkä voimista bradykiniinin eivätkä substanssi P:n vaikutuksia, joten niiden käyttöön ei todennäköisesti liity yskää. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa valsartaania verrattiin ACE:n estäjään, kuivaa yskää esiintyi merkitsevästi vähemmän ($p < 0,05$) valsartaaniryhmässä kuin ACE:n estäjähoitoa saaneessa ryhmässä (2,6 % valsartaaniryhmässä ja 7,9 % ACE:n estäjäryhmässä). Eräaseen kliiniseen tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli ollut kuivaa yskää ACE:n estäjähoidon aikana. Tutkimuksessa esiintyi yskää 19,5 %:lla valsartaania ja 19,0 %:lla tiatsididiureetteja saaneista potilaista, kun taas ACE:n estäjähoitoa saaneilla luku oli 68,5 % ($p < 0,05$).

Äskettäinen sydäninfarkti

VALIANT-tutkimus (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) oli satunnaistettu, kontrolloitu, kaksoissokkoutettu, monikansallinen tutkimus, johon osallistui 14 703 potilasta. Heillä oli akuutti sydäninfarkti, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan merkkejä tai oireita tai radiologista näyttöä siitä ja/tai näyttöä vasemman kammion systolisesta toimintahäiriöstä (ejektiofraktio ≤ 40 % isotooppi-ventrikulografiassa tai ≤ 35 % sydämen kaikukuvauksessa tai kammiodien varjoaineangiografiassa). Potilaat satunnaistettiin vähintään 12 tunnin ja enintään 10 päivän kuluttua sydäninfarktin oireiden alkamisesta saamaan valsartaania, kaptopriilia tai niiden yhdistelmähoitoa. Hoidon keskimääräinen kesto oli kaksi vuotta. Ensisijainen päätetapahtuma oli mistä tahansa syystä johtuneeseen kuolemaan kulunut aika.

Valsartaani vähensi sydäninfarktin jälkeistä kokonaiskuolleisuutta yhtä tehokkaasti kuin kaptopriili. Kokonaiskuolleisuus oli samaa luokkaa valsartaaniryhmässä (19,9 %), kaptopriiliryhmässä (19,5 %) ja valsartaanin ja kaptopriilin yhdistelmähoitoa saaneilla (19,3 %). Valsartaanin yhdistämisestä kaptopriiliin ei saatu lisähyötyä verrattuna pelkkään kaptopriilihoitoon. Valsartaani- ja kaptopriiliryhmien välillä ei ollut eroja kokonaiskuolleisuudessa, kun ikä, sukupuoli, etninen tausta, aiemmat hoidot ja perussairaudet otettiin huomioon. Lisäksi valsartaani vähensi tehokkaasti sydän- ja verisuoniperäistä kuolleisuutta, sydämen vajaatoiminnasta johtuvia sairaalahoitoja, sydäninfarktin uusiutumista, onnistuneeseen elvytykseen johtaneita sydänpysähdyksiä ja ei-fataaleja aivohalvauksia

(toissijainen yhdistetty päätetapahtuma) sekä viivytti tehokkaasti näiden tapahtumien kehittymistä.

Valsartaanin turvallisuusprofiili vastasi sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden voinnin kliinistä kehitystä. Mitä munuaistoimintaan tulee, seerumin kreatiniiniarvojen kaksinkertaistumista havaittiin 4,2 %:lla valsartaaniryhmän potilaista, 4,8 %:lla yhdistelmähoitoryhmän potilaista ja 3,4 %:lla kaptopriiliryhmän potilaista. 1,1 % valsartaaniryhmän potilaista, 1,3 % yhdistelmähoitoryhmän potilaista ja 0,8 % kaptopriiliryhmän potilaista lopetti hoidon jonkin munuaistoiminnan häiriön vuoksi. Sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden munuaistoiminta tulee arvioida.

Kokonaiskuolleisuudessa, sydän- ja verisuoniperäisessä kuolleisuudessa ja sairastavuudessa ei ollut eroja, kun beetasalpaajia käytettiin joko yhdessä valsartaanin ja kaptopriilin yhdistelmän kanssa, yhdessä pelkän valsartaanin kanssa tai yhdessä pelkän kaptopriilin kanssa. Beetasalpaajia saaneiden potilaiden kuolleisuus oli vähäisempää hoitoryhmästä riippumatta, mikä viittaa siihen, että beetasalpaajien tunnetut edut tässä potilaspopulaatiossa säilyivät myös tässä tutkimuksessa.

Sydämen vajaatoiminta

Val-HeFT oli satunnaistettu, kontrolloitu, monikansallinen tutkimus, jossa valsartaania verrattiin lumehoitoon sairastavuuden ja kuolleisuuden suhteen. Tutkimukseen osallistui 5 010 potilasta, joilla oli NYHA-luokan II (62 %), III (36 %) tai IV (2 %) sydämen vajaatoiminta ja jotka saivat tavanomaista hoitoa. Potilaiden vasemman kammion ejektiofraktio oli $< 40\%$ ja vasemman kammion sisäläpimitta diastoleessa $> 2,9\text{ cm/m}^2$. Potilaat käyttivät lähtötilanteessa ACE:n estäjiä (93 %), diureetteja (86 %), digoksiinia (67 %) ja beetasalpaajia (36 %). Seurannan kesto oli keskimäärin lähes kaksi vuotta. Valsartaanin vuorokausiannos oli Val-HeFT-tutkimuksessa keskimäärin 254 mg. Tutkimuksessa oli kaksi ensisijaista päätetapahtumaa: kokonaiskuolleisuus (kuolemantapaukseen kulunut aika) ja kuolleisuuden ja sydämen vajaatoimintaan liittyvän sairastavuuden yhdistetty päätetapahtuma (ensimmäisen sairastumiseen kulunut aika). Yhdistettyyn päätetapahtumaan laskettiin kuolemantapaukset, äkkikuolemat elvytyksestä huolimatta, sydämen vajaatoiminnan aiheuttamat sairaalahoidot sekä inotrooppisten tai vasodilatoivien lääkkeiden anto laskimoon vähintään 4 tunnin ajan ilman sairaalahoitoa. Kokonaiskuolleisuus oli samaa luokkaa (p ei merkitsevä) valsartaaniryhmässä (19,7 %) ja lumeryhmässä (19,4 %). Tärkein hyöty oli ensimmäiseen sydämen vajaatoiminnasta johtuneeseen sairaalahoitoon kuluneen ajan riskin pieneminen 27,5 % (95 % lv: 17 %, 37 %; arvo valsartaaniryhmässä 13,9 %, lumeryhmässä 18,5 %). Kun joko lumehoitoa tai valsartaania käytettiin yhdessä sekä ACE:n estäjän että beetasalpaajan kanssa, lumeryhmässä saatiin valsartaaniryhmää parempia tuloksia (kuolleisuus ja sairastavuus yhteensä 21,9 % lumeryhmässä ja 25,4 % valsartaaniryhmässä).

Alaryhmässä, jonka potilaat eivät käyttäneet ACE:n estäjää (n = 366), saavutettiin sairastavuuden suhteen suurin hyöty. Tässä alaryhmässä valsartaani vähensi kokonaiskuolleisuutta merkitsevästi, 33 %, verrattuna lumehoitoon (95 % lv: -6 %, 58 %; kokonaiskuolleisuus 17,3 % valsartaaniryhmässä ja 27,1 % lumeryhmässä) ja pienensi merkitsevästi, 44 %, myös kuolleisuuden ja sairastavuuden yhteenlaskettua riskiä (24,9 % valsartaaniryhmässä ja 42,5 % lumeryhmässä).

Ryhmässä, joka sai ACE:n estäjää ilman beetasalpaajaa, valsartaania saaneiden kokonaiskuolleisuus (21,8 %) oli samaa luokkaa kuin lumeryhmässä (22,5 %; p ei merkitsevä). Valsartaani pienensi merkitsevästi, 18,3 %, kuolleisuuden ja sairastavuuden yhteenlaskettua riskiä (95 % lv: 8 %, 28 %; riski valsartaaniryhmässä 31,0 % ja lumeryhmässä 36,3 %). Val-HeFT-tutkimuksen kokonaispopulaatiossa valsartaaniryhmän potilailla havaittiin merkitsevää paranemista NYHA-arvoissa ja sydämen vajaatoiminnan merkeissä ja oireissa (mm. hengenahdistus, väsymys, turvotus, hengityksen rahina) verrattuna lumehoitoon. Valsartaanihoitoa saaneiden elämänlaatu oli parempi, ja heidän Minnesota Living with Heart

Failure Quality of Life -pisteensä muuttuivat lähtö-tilanteen ja tutkimuksen loppumisen välillä enemmän kuin lumehoitoa saaneiden. Valsartaaniryhmän potilaiden ejektiofraktio suureni merkitsevästi ja vasemman kammion sisäläpimitta systoleessa pieneni merkitsevästi lähtötilanteen ja tutkimuksen loppumisen välillä verrattuna lumehoittoon.

Hypertensio

Valsartan Actaviksen antaminen hypertensiopotilaille pienentää verenpainetta, mutta ei vaikuta syketiheyteen.

Useimmilla potilailla verenpainetta alentava vaikutus alkaa 2 tunnin kuluessa suun kautta otetusta kerta-annoksesta, ja verenpainetta alentavan vaikutuksen huippu saavutetaan 4–6 tunnissa.

Verenpainetta alentava vaikutus jatkuu 24 tunnin ajan lääkkeen annostelusta. Toistuvia annoksia käytettäessä verenpainetta alentava vaikutus tulee suurelta osin esille 2 viikossa, ja maksimaaliset vaikutukset saavutetaan 4 viikossa ja säilyvät pitkäaikaishoidon aikana. Kun valsartaania käytetään yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa, verenpaine alenee merkitsevästi enemmän kuin pelkkää valsartaania käytettäessä.

Valsartan Actavis -hoidon nopeaan lopettamiseen ei ole liittynyt rebound-hypertensiota eikä muita kliinisiä haittatapahtumia.

Valsartaanin on osoitettu vähentävän albumiinin erittymistä virtsaan hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla, joilla on mikroalbuminuriaa. MARVAL-tutkimuksessa (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) arvioitiin virtsaan erittyvän albumiinimäärän vähenemistä valsartaanihoidon aikana (80–160 mg x 1) verrattuna amlodipiinihoitoon (5–10 mg x 1) 332:lla tyypin 2 diabeetikolla (ikäkeskiarvo 58 v, 265 miestä), joilla oli mikroalbuminuriaa (valsartaaniryhmä: 58 mikrog/min, amlodipiiniryhmä: 55,4 mikrog/min), verenpaine oli normaali tai korkea ja munuaistoiminta oli säilynyt (veren kreatiniini < 120 mikromol/l). 24 viikon kohdalla virtsaan erittyvä albumiinimäärä väheni ($p < 0,001$) valsartaaniryhmässä 42 % (-24,2 mikrog/min, 95 % lv: -40,4, -19,1) ja noin 3 % amlodipiiniryhmässä (-1,7 mikrog/min, 95 % lv: -5,6, 14,9), vaikka verenpaineen aleneminen oli molemmissa ryhmissä samaa luokkaa.

DROP-tutkimuksessa (Diovan Reduction of Proteinuria) tutkittiin tarkemmin valsartaanin virtsaan erittyvää albumiinimäärää vähentävää tehoa 391 hypertensiopotilaalla (verenpaine = 150/88 mmHg), joilla oli tyypin 2 diabetes ja albuminuriaa (keskiarvo 102 mikrog/min, 20–700 mikrog/min) ja joiden munuaistoiminta oli säilynyt (seerumin kreatiniini keskimäärin 80 mikromol/l). Potilaat satunnaistettiin saamaan jotakin kolmesta valsartaaniannoksesta (160, 320 tai 640 mg x 1), ja hoitoa jatkettiin 30 viikon ajan. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, mikä valsartaaniannos alentaisi optimaalisesti virtsaan erittyvää albumiinimäärää hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla. 30 viikon kohdalla virtsaan erittyvän albumiinin määrä oli vähentynyt lähtötilanteeseen nähden merkitsevästi, 36 %, 160 mg valsartaania saaneessa ryhmässä (95 % lv: 22 %, 47 %). 320 mg valsartaania saaneessa ryhmässä se väheni 44 % (95 % lv: 31 %, 54 %). Johtopäätöksenä todettiin, että 160–320 mg valsartaaniannokset pienensivät virtsaan erittyvää albumiinimäärää kliinisesti merkitsevässä määrin hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Kun pelkkää valsartaania otetaan suun kautta, valsartaanin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2–4 tunnissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on keskimäärin 23 %. Ruoka vähentää (AUC-arvona mitattua) valsartaanialistusta noin 40 % ja plasman huippupitoisuuksia (C_{max}) noin 50 %, mutta noin 8 tunnin kuluttua annostelusta plasman valsartaanipitoisuudet ovat samankaltaiset riippumatta siitä, otettiinko lääke ruoan kanssa vai tyhjään mahaan. AUC-arvon aleneminen ei kuitenkaan johda hoitovaikutuksen kliinisesti merkitsevään heikkenemiseen, joten valsartaani voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen:

Laskimoon annetun valsartaanin vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 17 litraa, mikä viittaa siihen, että lääke ei jakaudu suuressa määrin kudoksiin. Valsartaani sitoutuu voimakkaasti (94–97 %) seerumin proteiineihin, lähinnä seerumin albumiiniin.

Biotransformaatio:

Valsartaanin biotransformaatio on melko vähäistä, sillä vain noin 20 % annoksesta eliminoituu metaboliittien muodossa. Plasmassa on todettu pieniä pitoisuuksia hydroksimetaboliittia (alle 10 % valsartaanin AUC-arvosta). Kyseinen metaboliitti ei ole farmakologisesti aktiivinen.

Eliminaatio:

Valsartaanin eliminaatiokinetiikka on multieksponentiaalinen ($t_{1/2\alpha} < 1$ h ja $t_{1/2\beta}$ noin 9 h). Valsartaani eliminoituu lähinnä sapen kautta ulosteeseen (noin 83 % annoksesta) ja munuaisteitse virtsaan (noin 13 % annoksesta) pääasiassa kanta-aineen muodossa. Laskimoon annetun valsartaanin puhdistuma plasmasta on noin 2 l/h ja sen munuaispuhdistuma noin 0,62 l/h (noin 30 % kokonaispuhdistumasta). Valsartaanin puoliintumisaika on 6 tuntia.

Sydämen vajaatoimintapotilailla:

Valsartaanin huippupitoisuuden saavuttamisen kuluva keskimääräinen aika ja eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika ovat sydämen vajaatoimintapotilailla samaa luokkaa kuin terveillä vapaa-ehtoisilla. Valsartaanin AUC- ja C_{\max} -arvot suurenevat lähes lineaarisesti suhteessa annokseen kliinisessä käytössä olevia annoksia käytettäessä (40–160 mg kahdesti vuorokaudessa). Kumulaatiokerroin on keskimäärin noin 1,7. Suun kautta otetun valsartaanin näennäinen puhdistuma on noin 4,5 l/h. Ikä ei vaikuta lääkkeen näennäiseen puhdistumaan sydämen vajaatoimintapotilailla.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Systeemisen valsartaanialtistuksen on todettu olevan iäkkäillä potilailla hieman suurempi kuin nuoremmilla. Tällä ei kuitenkaan ole osoitettu olevan kliinistä merkitystä.

Munuaisten vajaatoiminta

Vain 30 % valsartaanin kokonaispuhdistumasta plasmasta tapahtuu munuaisten kautta. Kuten voidaan siis olettaakin, systeeminen valsartaanialtistus ei korreloi munuaistoiminnan kanssa. Näin ollen annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilailla (kreatiniinipuhdistuma > 10 ml/min). Toistaiseksi ei ole kokemusta siitä, onko valsartaanin käyttö turvallista potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 10 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Näin ollen valsartaanin käytössä on noudatettava varovaisuutta näillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Valsartaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, eikä sitä todennäköisesti voida poistaa dialyysin avulla.

Maksan vajaatoiminta

Noin 70 % imeytyneestä annoksesta erittyy sappeen lähinnä kanta-aineen muodossa. Valsartaani ei biotransformoidu olennaisessa määrin. Altistuksen (AUC) todettiin kaksinkertaistuvan potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, verrattuna terveisiin henkilöihin. Plasman valsartaanipitoisuuksien ei kuitenkaan havaittu korreloivan maksan vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Valsartan Actavista ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotalla emolle toksiset annokset (600 mg/kg/vrk) tiineyden viimeisten päivien ja imetyksen aikana johtivat poikasten eloonjäämisprosentin pienenemiseen, poikasten painonnousun vähenemiseen ja niiden kehityksen (ulkokorvien ja korvakäytävän aukeaminen) viivästyymiseen (ks. kohta 4.6). Nämä rotalle annetut annokset (600 mg/kg/vrk) ovat mg/m² -vertailussa noin 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa suuret valsartaaniannokset (200–600 mg/kg) johtivat rotilla veren punasoluarvojen (punasolut, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemiseen ja munuaisten hemodynamiikassa havaittaviin muutoksiin (hieman suurentunut plasman ureapitoisuus, urosten munuaistubulusten hypoplasia ja basofilia). Nämä rotalle annetut annokset (200–600 mg/kg/vrk) ovat mg/m² -vertailussa noin 6 ja 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Marmoseteilla todettiin samanlaisilla annoksilla samankaltaisia, joskin vaikeampia muutoksia etenkin munuaisissa, joissa muutokset johtivat nefropatiaan ja aiheuttivat urea- ja kreatiniiniarvojen suurenemista.

Molemmilla lajeilla todettiin myös munuaisten jukstaklomerulaaristen solujen hypertrofiaa. Kaikkien muutosten katsottiin johtuvan valsartaanin farmakologisista vaikutuksista, sillä lääke aiheuttaa etenkin marmoseteilla pitkittynyttä hypotensiota. Ihmisen terapeuttisia valsartaaniannoksia käytettäessä munuaisten jukstaklomerulaaristen solujen hypertrofiolla ei nähtävästi ole lainkaan merkitystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Selluloosa, mikrokiteinen

Kroskarmelloosinatrium

Povidoni K29-K32

Talkki

Magnesiumstearaatti

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi

Makrogoli 3350

Talkki

Lesitiini (sisältää soijaöljyä) (E322)

Titaanidioksidi (E 171)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Punainen rautaoksidi (E 172) [vain 80 mg ja 160 mg tabletit]

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta pakattuna läpipainopakkaukseen (PVC/PE/PVDC-Al)
3 vuotta pakattuna polyeteenimuoviseen lääkepurkkiin

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaukset (PVC/PE/PVDC-Al): Säilytä alle 30 °C.
Polyeteenimuoviset tablettipurkit: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (PVC/PE/PVDC-Al).
Pakkauskoot: 7, 14, 28, 30, 56, 98 ja 280 kalvopäällysteistä tablettia
Polyeteenimuovinen tablettipurkki (securitainer, PE).
Pakkauskoot: 7, 14, 28, 30, 56, 98 ja 280 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.
Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76 - 78
220 Hafnarfjörður
Islanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

40 mg: 24409
80 mg: 24410
160 mg: 24411

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.8.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.11.2010