

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka, 80 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Valsartan/hydrochlorothiazide Krka, 160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Valsartan/hydrochlorothiazide Krka, 160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Valsartan/hydrochlorothiazide Krka, 320 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Valsartan/hydrochlorothiazide Krka, 320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 80 mg/12,5 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 160 mg/12,5 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 160 mg/25 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 320 mg/12,5 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 320 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 320 mg/25 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 320 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

INN. *Valsartanum, hydrochlorothiazidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

80 mg/12,5 mg

Üks tablett sisaldab 16,27 mg laktoosi.

160 mg/12,5 mg

Üks tablett sisaldab 44,41 mg laktoosi.

160 mg/25 mg

Üks tablett sisaldab 32,54 mg laktoosi.

320 mg/12,5 mg

Üks tablett sisaldab 100,70 mg laktoosi.

320 mg/25 mg

Üks tablett sisaldab 88,83 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

80 mg/12,5 mg: Õhukese polümeerikattega tabletid on roosad, ovaalsed, kaksikkumerad. Tableti mõõdud: pikkus: 10 mm, laius: 5 mm.

160 mg/12,5 mg: Õhukese polümeerikattega tabletid on punakaspruunid, ovaalsed, kaksikkumerad.

Tableti mõõdud: pikkus: 14 mm, laius: 6 mm.

160 mg/25 mg: Õhukese polümeerikattega tabletid on helepruunid, ovaalsed, kaksikkumerad. Tableti mõõdud: pikkus: 14 mm, laius: 6 mm.

320 mg/12,5 mg: Õhukese polümeerikattega tabletid on roosad, ovaalsed, kaksikkumerad. Tableti mõõdud: pikkus: 16 mm, laius: 8,5 mm.

320 mg/25 mg: Õhukese polümeerikattega tabletid on kahvatukollased, ovaalsed, kaksikkumerad, ühel küljel poolitusjoon. Tableti mõõdud: pikkus: 16 mm, laius: 8,5 mm. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon täiskasvanutel.

Fikseeritud annusega kombinatsioonpreparaat on näidustatud patsientidele, kellel valsartaani või hüdroklorotiasiidi monoteeraapia ei taga piisavat vererõhu alanemist.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka soovitatav annus on üks õhukese polümeerikattega tablett üks kord ööpäevas.

Soovitatav on üksikkomponentide annuse tiitrimine. Kõikidel juhtudel tuleb üksikkomponentide annust suurendada järgmise annuseni, et vähendada hüpotensiooni ja teiste kõrvaltoimete riski. Kui see on kliiniliselt näidustatud, võib kaaluda otsest üleminekut monoteeraapialt fikseeritud annuste kombinatsioonile patsientidel, kellel ei saavutata vererõhu piisavat langust valsartaani või hüdroklorotiasiidi monoteeraapiaga, järgides soovitatavat üksikkomponentide annuse tiitrimise järjekorda.

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka toimel saavutatud kliinilist ravivastust tuleb hinnata pärast ravi alustamist ja kui ei saavutata vererõhu langust, võib annust suurendada ükskõik kumma komponendi annuse suurendamise teel valsartaani/hüdroklorotiasiidi maksimaalse annuseni 320 mg/25 mg.

Antihüpertensiivne toime avaldub põhiliselt 2 nädala jooksul.

Enamikel patsientidel saabub maksimaalne toime 4 nädala jooksul. Kuid mõnedel patsientidel kulub selleks 4...8 ravinädalat. Sellega tuleb arvestada annuse tiitrimise ajal.

Kui 8 nädalat pärast Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 320 mg/25 mg kasutamist ei ilmne olulist toimet, tuleb kaaluda mõne teise ravimi lisamise vajadust või vahetada hüpertensioonivastast ravimit (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Manustamisviis

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka't võib võtta koos toiduga või ilma ning see tuleb manustada koos veega.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) ≥ 30 ml/min) ei ole vaja annust muuta. Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka vastunäidustatud raske neerukahjustuse (GFR < 30 ml/min) ja anuuria korral (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka kolestaasita maksakahjustuse korral ei tohi valsartaani annus ületada 80 mg (vt lõik 4.4). Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja hüdroklorotiasiidi annust muuta. Valsartaani sisalduse tõttu on Valsartan/hydrochlorothiazide Krka vastunäidustatud raske maksakahjustuse või biliaartsirroosi ja kolestaasi korral (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust muuta.

Lapsed

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka't ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete, teiste sulfoonamiidi derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Raske maksakahjustus, biliaarne tsirroos ja kolestaas.
- Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens <30 ml/min), anuuria.
- Refraktaarne hüpokaleemia, hüponatreemia, hüperkaltseemia ja sümptomaatiline hüperurikeemia.
- Valsartan/hydrochlorothiazide Krka samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seerumi elektrolüütide sisalduse muutused

Valsartaan

Kaaliumipreparaatide, kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumit sisaldavate soolaasendajate või teiste kaaliumisisaldust suurendavate ainete (hepariin jt) samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Vajadusel tuleb jälgida kaaliumisisaldust.

Hüdroklorotiasiid

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidiga ravi ajal on kirjeldatud hüpokaleemiat. Soovitatav on seerumi kaaliumisisalduse sagedane kontroll.

Ravi tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidiga on seostatud hüponatreemia ja hüpokloreemilise alkaloosiga. Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) suurendavad magneesiumi eritumist uriiniga, mis võib põhjustada hüpomagneeseemiat. Tiasiiddiureetikumid vähendavad kaltsiumi eritumist. Selle tagajärjel võib tekkida hüperkaltseemia.

Nagu kõikidel diureetilistel ravi saavatel patsientidel, tuleb regulaarsete intervallide järel määrata seerumi elektrolüütide sisaldust.

Vähenenud naatriumisisalduse ja/või vedelikumahuga patsiendid

Tiasiiddiureetikume, sh hüdroklorotiasiidi saavaid patsiente tuleb jälgida vedeliku- või elektrolüütide tasakaalu häirete kliiniliste nähtude suhtes.

Tugevalt vähenenud naatriumisisalduse ja/või vedelikumahuga (nt suurtes annustes diureetikume saavatel) patsientidel võib harvadel juhtudel pärast valsartaani ja hüdroklorotiasiidiga ravi alustamist tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Vähenenud naatriumisisalduse ja/või vedelikumahu seisundid tuleb korrigeerida enne valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooniga ravi alustamist.

Patsiendid raske kroonilise südamepuudulikkuse või muude seisunditega, millega kaasneb reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi stimulatsioon

Patsientidel, kelle neerufunktsioon võib sõltuda reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest

(nt raske südame paispuudulikkusega patsiendid), on ravi angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega seostatud oliguuria ja/või progresseeruva asoteemia ning harvadel juhtudel ägeda neerupuudulikkuse ja/või surma tekkega. Südamepuudulikkusega või müokardiinfarktjärgsetel patsientidel peab alati hindama neerufunktsiooni. Valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni kasutamist ei ole uuritud raske kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel.

Seepärast ei saa välistada, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerimise tõttu võib ka valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kasutamine olla seotud neerufunktsiooni häiretega.

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka't ei tohi nendel patsientidel kasutada.

Neeruarteri stenoos

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka't ei tohi kasutada hüpertensiooni raviks ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel, sest neil võib suurened vere urea- ja seerumi kreatiniinisaldus.

Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsientidel ei tohi Valsartan/hydrochlorothiazide Krka't kasutada, sest nende reniin-angiotensiini süsteem ei ole aktiveeritud.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, hüpertroofiline obstruktiivne kardiomiopaatia

Nagu ka kõikide teiste vasodilataatorite puhul, peab eriti ettevaatlik olema patsientide ravimisel, kellel esineb aordi- või mitraalklapi stenoos või hüpertroofiline obstruktiivne kardiomiopaatia.

Neerukahjustus

Annustamist ei ole vaja muuta neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiini kliirens on ≥ 30 ml/min (vt lõik 4.2). Valsartan/hydrochlorothiazide Krka kasutamisel neerukahjustusega patsientidel soovitatakse regulaarselt määrata seerumi kaaliumi-, kreatiini- ja kusihappesisaldust.

Neerusiirdamine

Praegu puudub Valsartan/hydrochlorothiazide Krka ohutu kasutamise kogemus patsientidel, kellele on hiljuti tehtud neeru siirdamine.

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka kolestaasita maksakahjutuse korral tuleb Valsartan/hydrochlorothiazide Krka't kasutada ettevaatlikult (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Tiasiide tuleb ettevaatlikult kasutada maksafunktsiooni häire või progresseeruva maksahaigusega patsientidel, sest isegi väikesed vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu muutused võivad vallandada maksakooma.

Anamneesis angioödeem

Valsartaaniga ravitud patsientidel on kirjeldatud angioödeemi, sealhulgas kõri ja häälepaelte turset, mis põhjustab hingamisteede obstruktsiooni ja/või näo, huulte, neelu ja/või keele turset. Mõnedel neist patsientidest oli eelnevalt esinenud angioödeemi teiste ravimite, sealhulgas AKE inhibiitorite kasutamisel. Patsientidel, kellel tekib angioödeem, tuleb Valsartan/hydrochlorothiazide Krka kasutamine otsekohe lõpetada ja seda ei tohi uuesti manustada (vt lõik 4.8).

Süsteemne erütematoosne luupus

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel on kirjeldatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

Muud ainevahetushäired

Tiasiiddiureetikumid (sh hüdroklorotiasiid) võivad muuta glükoositaluvust ning põhjustada kolesterooli, triglütseriidide ja kusihappe sisalduse suurenemist seerumis. Diabeediga patsientidel võib olla vaja korrigeerida insuliini või suukaudsete hüpopglükeemiliste ravimite annuseid.

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ning põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kerget suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidravi tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

Valgustundlikkus

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on kirjeldatud valgustundlikkusreaktsioonide teket (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkusreaktsioon tekib ravi ajal, soovitatakse ravi lõpetada. Kui vajalikuks peetakse diureetikumi uuesti manustamist, on soovitatav kaitsta varjamata kehaosi päikese või kunstliku UVA kiirguse eest.

Rasedus

Angiotensiin II retseptorite antagonistide (AIIRA-d) kasutamist ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui AIIRA-ravi jätkamist peetakse vajalikuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil raseduse ajal on kindlaks tehtud. Kui diagnoositakse rasedus, tuleb AIIRA-ravi otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Üldine

Ettevaatlik peab olema patsientide puhul, kellel on varem esinenud ülitundlikkust teiste angiotensiin II retseptorite antagonistide suhtes. Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidi suhtes tekivad suurema tõenäosusega allergia ja astmaga patsientidel.

Äge suletudnurga glaukoom

Sulfoonamiidi (hüdroklorotiasiid) on seostatud idiosünkraasiaga, mis viib ägeda mööduva müopaatia ja ägeda suletudnurga glaukoomi tekkeni. Sümptomite hulka kuulub ägeda algusega nägemisteravuse vähenemine või silmavalu ning need tekivad tüüpiliselt mõne tunni kuni nädala jooksul pärast ravi alustamist. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada püsivat nägemiskaotust. Esmane ravi on lõpetada nii kiiresti kui võimalik hüdroklorotiasiidi kasutamine. Kui silma siserõhku ei saada kontrolli alla, võib kaaluda kohesest medikamentoosset või kirurgilist ravi. Ägeda suletudnurga glaukoomi tekke riskiteguriks võib olla anamneesis esinev sulfoonamiidi või penitsilliini allergia.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Mitte-melanoomne nahavähk

Kahes Taani riiklikul vähiregistril põhinevas epidemioloogilises uuringus tuvastati kumulatiivsest hüdroklorotiasiidi annusest sõltuv mitte-melanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) riski suurenemine, mille tekkemehhanism võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime.

Hüdroklorotiasiidi võtvaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi riskist ja soovitama neil regulaarselt kontrollida nahka uute kollete suhtes ja kõikidest kahtlastest nahamuutustest kohe teatada. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsiente informeerima võimalikest ennetusmeetmetest, nt piirama kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega ning kasutama kokkupuute korral piisavat kaitset. Kahtlaseid nahakahjustusi peab kohe uurima, sh tegema biopsiamaterjali histoloogilise uuringu. Patsientide puhul, kellel on varem olnud mitte-melanoomne nahavähk, peab ravi jätkamist hüdroklorotiasiidiga hoolikalt kaaluma (vt ka lõik 4.8).

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Valsartaani ja hüdroklorotiasiidiga seotud koostoimed

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Liitium

AKE inhibiitorite ja tiasiidide (sh hüdroklorotiasiid) samaaegsel kasutamisel on kirjeldatud seerumi liitiumisisalduse ja liitiumi toksilisuse pöörduvat suurenemist. Kuna puudub valsartaani ja liitiumi samaaegse kasutamise kogemus, ei ole selle kombinatsiooni kasutamine soovitatav. Kui kombinatsiooni kasutamine osutub vajalikuks, soovitatakse hoolikalt jälgida seerumi liitiumisisaldust.

Samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioon võib suurendada teiste antihüpertensiivsete ravimite toimet (nt guanetidiin, metüüldopa, vasodilataatorid, AKE inhibiitorid, angiotensiini retseptorite blokaatorid, beetablokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid ja reniini otsesed inhibiitorid).

Pressoorset amiinid (nt noradrenaliin, adrenaliin)

Võimalik on pressoorsete amiinide toime nõrgenemine. Selle toime kliiniline tähtsus ei ole selge ega piisav, et takistada nende kasutamist.

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

MSPVA-de toimel võib nõrgeneda nii angiotensiin II antagonistide kui ka hüdroklorotiasiidi antihüpertensiivne toime, kuid neid kasutatakse samaaegselt. Peale selle võib Valsartan/hydrochlorothiazide Krka ja MSPVA-de samaaegne kasutamine viia neerufunktsiooni halvenemise ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemiseni. Seetõttu soovitatakse ravi alguses kontrollida neerufunktsiooni ning tagada patsiendi piisav hüdratsioon.

Valsartaaniga seotud koostoimed

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

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

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

Transporterid

In vitro andmed näitavad, et valsartaan on maksa tagasihaarde transporteri OATP1B1/OATP1B3 ja maksast väljavoolu vahendava transporteri MRP2 substraat. Selle leiu kliiniline tähtsus on teadmata. Samaaegsel manustamisel koos tagasihaarde transporterite inhibiitoritega (nt rifampitsiin, tsüklosporiin) või väljavoolu transporterite inhibiitoritega (nt ritonaviir) võib suurendada valsartaani süsteemne ekspositsioon. Nende ravimitega koosmanustamise alustamisel või lõpetamisel on vajalik hoolikas jälgimine.

Koostoimed puuduvad

Koostoimeuuringutes ei ole täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid valsartaani manustamisel koos

järgmiste ravimitega: tsimetidiin, varfariin, furosemiid, digoksiin, atenolool, indometatsiin, hüdroklorotiasiid, amlodipiin, glibenklamiid. Digoksiinil ja indometatsiinil võib olla koostoimeid Valsartan/hüdroklorotiazide Krka's sisalduva hüdroklorotiasiidiga (vt hüdroklorotiasiidiga seotud koostoimed).

Hüdroklorotiasiidiga seotud koostoimed

Samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik

Ravimid, mis mõjutavad kaaliumisisaldust seerumis

Hüdroklorotiasiidi hüpokaleemiline toime võib suureneda kaliureetiliste diureetikumide, kortikosteroidide, lahtistite, AKTH, amfoteritsiini, karbenoksolooni, penitsilliin G, salitsüülhappe ja derivaatide samaaegsel manustamisel.

Kui neid ravimeid määratakse koos hüdroklorotiasiidi-valsartaani kombinatsiooniga, on soovitatav plasma kaaliumisisalduse jälgimine (vt lõik 4.4).

Ravimid, mis võivad põhjustada torsade de pointes'i teket

Hüpokaleemia ohu tõttu peab olema ettevaatlik hüdroklorotiasiidi manustamisel koos ravimitega, mis võivad põhjustada torsade de pointes'i teket, eriti Ia ja III klassi antiarütmikumid ja mõned antipsühhootikumid.

Seerumi naatriumisisaldust mõjutavad ravimid

Samaaegsel manustamisel koos selliste ravimitega, nagu antidepressandid, antipsühhootikumid, antiepileptikumid jms, võib tugevneda diureetikumide hüponatreemiline toime. Nende ravimite pikaajalisel manustamisel peab olema ettevaatlik.

Digitaalse glükosiidid

Tiasiididest põhjustatud kõrvaltoimed hüpokaleemia või hüpomagneseemia võivad soodustada digitaalsest põhjustatud südame rütmihäirete teket (vt lõik 4.4).

Kaltsiumisoolad ja D-vitamiin

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi manustamine koos D-vitamiini või kaltsiumisooladega võib potentseerida seerumi kaltsiumisisalduse suurenemist. Tiasiiddiureetikumide manustamine koos kaltsiumisooladega suurendab kaltsiumi tagasiimendumist neerutorukestes, mis võib põhjustada hüperkaltsseemiat vastava eelsoodumusega patsientidel (nt hüperparatüreoidism, pahaloomuline kasvaja või D-vitamiiniga ravitavad seisundid).

Diabeedivastased ravimid (suukaudsed preparaadid ja insuliin)

Tiasiidid võivad muuta glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutuda diabeedivastase ravimi annuse korrigeerimine.

Metformiini tuleb kasutada ettevaatlikult, sest hüdroklorotiasiidiga seotud võimaliku funktsionaalse neerupuudulikkuse tagajärjel esineb laktatsidoosi tekkerisk.

Beetablokaatorid ja diasoksiid

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel koos beetablokaatoritega võib suureneda hüperglükeemia tekkerisk. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi mõjul võib suureneda diasoksiini hüperglükeemiline toime.

Podagra raviks kasutatavad preparaadid (probenetsiid, sulfiinpürasoon, allopurinool)

Urikosuuriliste ravimite annuse kohandamine võib olla vajalik, sest hüdroklorotiasiid võib suurendada seerumi kusihappesisaldust. Vajalik võib olla probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse suurendamine. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine võib suurendada allopurinooli ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust.

Antikoliinergilised ravimid ja teised seedetrakti motoorikat mõjutavad ravimid

Antikoliinergiliste ravimite (nt atropiin, biperideen) toimel võib tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavus suureneda seedetrakti motoorika vähenemise ja aeglustunud mao tühjenemise tõttu.

Vastupidiselt võib eeldada, et prokineetilised ravimid (nagu näiteks tsisapriid) võivad tiasiiddiureetikumide biosaadavust vähendada.

Amantadiin

Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad suurendada amantadiini kõrvatoimete riski.

Ioonvahetusvaigud

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi imendumine väheneb kolestüramiini või kolestipooli juuresolekul. See võib põhjustada tiasiiddiureetikumide subterapeutilist toimet. Siiski võib koostoimet tõenäoliselt vähendada, kui varieerida hüdroklorotiasiidi ja vaigu manustamist nii, et hüdroklorotiasiid saaks manustatud vähemalt 4 tundi enne või 4...6 tundi pärast vaikude manustamist.

Tsütotoksilised ravimid

Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat) eritumist neerude kaudu ja tugevdada nende müoelosupressiivset toimet.

Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid (nt tubokurariin)

Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad tugevdada skeletilihaseid lõõgastavate ainete, näiteks kuraare derivaatide toimet.

Tsüklosporiin

Tsüklosporiini samaaegne kasutamine võib suurendada hüperurikeemia ja podagra-tüüpi tüsistuste riski.

Alkohol, barbituraadid või narkootilised ained

Tiasiiddiureetikumide ja ainete, mis samuti langetavad vererõhku (nt vähendades sümpaatilise kesknärvisüsteemi aktiivust või otsese veresooni laiendava toime kaudu), samaaegsel manustamisel võib ortostaatiline hüpotensioon tugevneda.

Metüüldopa

Metüüldopa ja hüdroklorotiasiidi samaaegsel kasutamisel on esinenud hemolüütilise aneemia üksikjuhte.

Joodi sisaldavad kontrastained

Diureetikumidest põhjustatud dehüdratsiooni korral on suurenenud ägeda neerupuudulikkuse tekkerisk, eriti suuri joodiannuseid sisaldavate preparaatide kasutamisel. Enne manustamist on vajalik patsientide rehydreerimine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Valsartaan

| |
|--|
| Angiotensiin II retseptori antagonistide (AIIRA-d) kasutamine ei ole raseduse esimese trimestri ajal soovitatav (vt lõik 4.4). AIIRA-de kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4). |
|--|

Epidemioloogilised andmed teratogeensuse riski kohta pärast kokkupuudet AKE inhibiitoritega raseduse esimesel trimestril ei ole lõplikud; siiski ei saa välistada riski vähest suurenemist. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta angiotensiin II retseptorite inhibiitoritega (AIIRA-d), võivad ka selle ravimite klassi puhul esineda sarnased riskid. Kui AIIRA-ravi jätkamist ei peeta äärmiselt vajalikuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia muule antihüpertensiivsele ravile, millel on raseduse ajal tõestatud ohutusprofiil. Raseduse diagnoosimisel tuleb AIIRA-ravi otsekohe lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivset ravi.

On teada, et AIIRA-ravi kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab fetotoksilisust (neerufunktsiooni langus, oligohüdramnion, aeglustunud kolju luustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt ka lõik 5.3).

Kui kokkupuude AIIRA-dega esines alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav neerufunktsiooni ja kolju ultraheliuuring.

Lapsi, kelle emad on võtnud AIIRA-sid, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt ka lõigud 4.3 ja 4.4).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kogemus raseduse, eriti esimese trimestri ajal on piiratud. Loomkatsed ei ole piisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentat. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilise toimemehhanismi põhjal võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril mõjutada fetoplasentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

Imetamine

Valsartaani kasutamise kohta imetamise ajal andmed puuduvad. Hüdroklorotiasiid eritub inimese rinnapiima. Seetõttu ei soovitata Valsartan/hydrochlorothiazide Krka't imetamise ajal kasutada. Imetamise ajal on parem kasutada teisi ravimeid, millel on paremini tõestatud ohutusprofiil, eriti kui rinnaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Valsartaani-hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb arvestada sellega, et ravi ajal võib aeg-ajalt tekkida pearinglus või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes võrreldes platseeborühmaga sagedamini esinenud kõrvaltoimed ja laboratoorsete uuringute muutused valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kasutamisel ning üksikud turuletulekujärgsed teated on toodud alljärgnevalt organsüsteemi klasside alusel. Kõrvaltoimed, mis teadaolevalt võivad tekkida mõlema komponendi monoterapia korral, kuid mida ei ole kliinilistes uuringutes esinenud, võivad siiski tekkida ravi ajal valsartaani või hüdroklorotiasiidiga.

Kõrvaltoimed on loetletud esinemissageduse järgi, kõige sagedasem esimesena, järgneva klassifikatsiooni alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Valsartaani/hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimete esinemissagedus

Ainevahetus- ja toitumishäired

- Aeg-ajalt Dehüdratsioon

Närvisüsteemi häired

- Väga harv Pearinglus
- Aeg-ajalt Paresteesia
- Teadmata Minestus

Silma kahjustused

- Aeg-ajalt Ähmane nägemine

Kõrva ja labürindi kahjustused

- Aeg-ajalt Tinnitus

Vaskulaarsed häired

- Aeg-ajalt Hüpotensioon

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

- Aeg-ajalt Köha
- Teadmata Mittekardiogeenne kopsuturse

Seedetrakti häired

- Väga harv Kõhulahtisus

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

- Aeg-ajalt Lihasvalu
- Väga harv Liigesvalu

Neerude ja kuseteede häired

- Teadmata Neerufunktsiooni häired

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

- Aeg-ajalt Väsimus

Uuringud

- Teadmata Seerumi kusi happesalduse suurenemine, seerumi bilirubiini- ja kreatiniinisalduse suurenemine, hüpokaleemia, hüponatreemia, vere ureaalämmastiku taseme tõus, neutropeenid

Lisainformatsioon üksikkomponentide kohta

Kumbagi üksikkomponendi puhul eelnevalt kirjeldatud kõrvaltoimed võivad olla ka valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni võimalikud kõrvaltoimed, isegi kui neid ei ole täheldatud kliinilistes uuringutes või ravimi turuletulekujärgsel perioodil.

Tabel 2. Valsartaani kõrvaltoimete esinemissagedus**Vere ja lümfisüsteemi häired**

- Teadmata Hemoglobiinisalduse vähenemine, hematokriti langus, trombotsütoopenia

Immuunsüsteemi häired

- Teadmata Muud ülitundlikkus-/allergilised reaktsioonid, kaasa arvatud seerumtõbi

Ainevahetus- ja toitumishäired

- Teadmata Seerumi kaaliumisisalduse suurenemine, hüponatreemia

Kõrva ja labürindi kahjustused

- Aeg-ajalt Vertiigo

Vaskulaarsed häired

- Teadmata Vaskuliit

Seedetrakti häired

- Aeg-ajalt Kõhuvalu

Maksa ja sapiteede häired

- Teadmata Maksafunktsiooni näitajate tõus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

- Teadmata Angioödeem, lööve, sügelus

Neerude ja kuseteede häired

- Teadmata Neerupuudulikkus

Tabel 3. Hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimete esinemissagedus

Hüdroklorotiasiidi on laialdaselt kasutatud palju aastaid, sageli suuremates kui Valsartan/hüdroklorotiazide Krka's sisalduvates annustes. Järgmisi kõrvaltoimeid on kirjeldatud tiasiiddiureetikume (sh hüdroklorotiasiid) monoterapijana saanud patsientidel:

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)

- Teadmata Mitte-melanoomne nahavähk (basaalrakk-kartsinoom ja

| | |
|---|---|
| | lamerakk-kartsinoom) ¹ |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | |
| - Harv | Trombotsütopeenia, mõnikord koos purpuriga |
| - Väga harv | Agranulotsütoos, leukopeenia, hemolüütiline aneemia, luuüdi puudulikkus |
| - Teadmata | Aplastiline aneemia |
| Immuunsüsteemi häired | |
| - Väga harv | Ülitundlikkusreaktsioonid |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | |
| - Väga sage | Hüpokaleemia, vere lipiididesisalduse suurenemine (peamiselt suuremate annuste kasutamisel) |
| - Sage | Hüponatreemia, hüpomagneseemia, hüperurikeemia |
| - Harv | Hüperkaltseemia, hüperglükeemia, glükosuuria ja diabeedi korral esineva metaboolse seisundi halvenemine |
| - Väga harv | Hüpokloreemiline alkaloos |
| Psühhiaatrilised häired | |
| - Harv | Depressioon, unehäired |
| Närvisüsteemi häired | |
| - Harv | Peavalu, pearinglus, paresteesia |
| Silma kahjustused | |
| - Harv | Nägemishäired |
| - Teadmata | Äge suletudnurga glaukoom |
| Südame häired | |
| - Harv | Südame rütmihäired |
| Vaskulaarsed häired | |
| - Sage | Posturaalne hüpotensioon |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | |
| - Väga harv | Respiratoorne distress, sh pneumoniit ja kopsuturse |
| Seedetrakti häired | |
| - Sage | Isutus, kerge iiveldus ja oksendamine |
| - Harv | Kõhukinnisus, ebamugavustunne seedetraktis, kõhulahtisus |
| - Väga harv | Pankreatiit |
| Maksa ja sapiteede häired | |
| - Harv | Intrahepaatiline kolestaas või ikterus |
| Neerude ja kuseteede häired | |
| - Teadmata | Neerufunktsiooni häired, äge neerupuudulikkus |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | |
| - Sage | Urtikaaria ja muud lööbe vormid |
| - Harv | Fotosensibilisatsioon |
| - Väga harv | Nekrotiseeriv vaskuliit ja toksiline epidermaalnekroolüüs, naha erütematoosse luupuse taolised reaktsioonid, naha erütematoosse luupuse reaktiveerumine |
| - Teadmata | Multiformne erüteem |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | |
| - Teadmata | Palavik, asteenia |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | |
| - Teadmata | Lihasspasmid |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | |
| - Sage | Impotentsus |

¹ Mitte-melanoomne nahavähk: epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Valsartaani üleannustamise tagajärjel võib tekkida väljendunud hüpotensioon, mis võib viia teadvuse hämardumise, tsirkulatoorse kollapsi ja/või šoki tekkeni. Lisaks võivad tekkida järgmised hüdroklorotiasiid-komponendi üleannustamisest tingitud nähud ja sümptomid: iiveldus, somnolentsus, hüповoleemia ja elektrolüütide tasakaalu häired, mis on seotud südame rütmihäirete ja lihasspasmidega.

Ravi

Ravimeetodid sõltuvad ravimi manustamise ajast ning sümptomite olemusest ja raskusest. Tähtsaim on vereringe stabiliseerimine.

Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient panna lamavasse asendisse ning asendada kiiresti soola- ja vedelikukaotus.

Suure seonduvuse tõttu plasmavalkudega ei ole valsartaan eemaldatav hemodialüüsi teel, samal ajal kui hüdroklorotiasiid on dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, angiotensiin II antagonistid ja diureetikumid,

ATC-kood: C09DA03.

Valsartaan/hüdroklorotiasiid

Topeltpimedas, randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus patsientidel, kellel ei saavutatud 12,5 mg hüdroklorotiasiidi kasutamisel piisavat vererõhu langust, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust valsartaani/hüdroklorotiasiidi 80/12,5 mg kombinatsiooni kasutamisel (14,9/11,3 mmHg) võrreldes 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (5,2/2,9 mmHg) ja 25 mg hüdroklorotiasiidiga (6,8/5,7 mmHg). Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk <90 mmHg või langus ≥ 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 80/12,5 mg valsartaani/hüdroklorotiasiidi (60%) kui 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (25%) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi (27%) kasutamisel.

Topeltpimedas, randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus patsientidel, kellel ei saavutatud 80 mg valsartaani kasutamisel piisavat vererõhu langust, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust valsartaani/hüdroklorotiasiidi 80/12,5 mg kombinatsiooni kasutamisel (9,8/8,2 mmHg) võrreldes 80 mg valsartaani (3,9/5,1 mmHg) ja 160 mg valsartaaniga (6,5/6,2 mmHg). Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk <90 mmHg või langus ≥ 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 80/12,5 mg valsartaani/hüdroklorotiasiidi (51%) kui 80 mg valsartaani (36%) ja 160 mg valsartaani (37%) kasutamisel.

Topeltpimedas, randomiseeritud, platseebokontrollitud faktoriaalse ülesehitusega uuringus, kus võrreldi valsartaani/hüdroklorotiasiidi erinevaid annusekombinatsioone vastavate üksikkomponentidega, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust valsartaani/hüdroklorotiasiidi 80/12,5 mg kombinatsiooni (16,5/11,8 mmHg) kasutamisel võrreldes platseebo (1,9/4,1 mmHg) ning nii 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (7,3/7,2 mmHg) kui ka 80 mg valsartaaniga (8,8/8,6 mmHg). Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk <90 mmHg või langus ≥ 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 80/12,5 mg valsartaani/hüdroklorotiasiidi kasutamisel (64%) võrreldes platseebo (29%) ja hüdroklorotiasiidiga (41%).

Topeltpimedas, randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus patsientidel, kellel ei

saavutatud 12,5 mg hüdroklorotiasiidi kasutamisel piisavat vererõhu langust, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust valsartaani/hüdroklorotiasiidi 160/12,5 mg kombinatsiooni kasutamisel (12,4/7,5 mmHg) võrreldes 25 mg hüdroklorotiasiidiga (5,6/2,1 mmHg). Lisaks saavutas ravivastuse (vererõhk <140/90 mmHg või süstoolse vererõhu langus \geq 20 mmHg või diastoolse vererõhu langus \geq 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 160/12,5 mg valsartaani/hüdroklorotiasiidi (50%) kui 25 mg hüdroklorotiasiidi (25%) kasutamisel.

Topeltpimedas, randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus patsientidel, kellel ei saavutatud 160 mg valsartaani kasutamisel piisavat vererõhu langust, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust nii valsartaani/hüdroklorotiasiidi 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) kui ka 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) kombinatsiooni kasutamisel võrreldes 160 mg valsartaaniga (8,7/8,8 mmHg). Vererõhu languse erinevus 160/25 mg ja 160/12,5 mg annuste vahel oli ka statistiliselt oluline. Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk <90 mmHg või langus \geq 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 160/25 mg (68%) ja 160/12,5 mg (62%) valsartaani/hüdroklorotiasiidi kui 160 mg valsartaani (49%) kasutamisel.

Topeltpimedas, randomiseeritud, platseebokontrollitud faktoriaalse ülesehitusega uuringus, kus võrreldi valsartaani/hüdroklorotiasiidi erinevaid annusekombinatsioone vastavate üksikkomponentidega, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust valsartaani/hüdroklorotiasiidi 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) ja 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) kombinatsiooni kasutamisel võrreldes platseebo (1,9/4,1 mmHg) ning vastavate monoteraapiatega, st 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (7,3/7,2 mmHg), 25 mg hüdroklorotiasiidi (12,7/9,3 mmHg) ja 160 mg valsartaaniga (12,1/9,4 mmHg). Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk <90 mmHg või langus \geq 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 160/25 mg (81%) ja 160/12,5 mg (76%) valsartaani/hüdroklorotiasiidi kasutamisel võrreldes platseebo (29%) ja vastavate monoteraapiatega, st 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (41%), 25 mg hüdroklorotiasiidi (54%) ja 160 mg valsartaaniga (59%).

Topeltpimedas, randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus patsientidel, kellel ei saavutatud 320 mg valsartaani kasutamisel piisavat vererõhu langust, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust nii valsartaani/hüdroklorotiasiidi 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) kui ka 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) kombinatsiooni kasutamisel võrreldes 320 mg valsartaaniga (6,1/5,8 mmHg). Süstoolse vererõhu languse erinevus 320/25 mg ja 320/12,5 mg annuste vahel oli ka statistiliselt oluline. Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk <90 mmHg või langus \geq 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 320/25 mg (75%) ja 320/12,5 mg (69%) valsartaani/hüdroklorotiasiidi kui 320 mg valsartaani (53%) kasutamisel.

Topeltpimedas, randomiseeritud, platseebokontrollitud faktoriaalse ülesehitusega uuringus, kus võrreldi valsartaani/hüdroklorotiasiidi erinevaid annusekombinatsioone vastavate üksikkomponentidega, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust valsartaani/hüdroklorotiasiidi 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) ja 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) kombinatsiooni kasutamisel võrreldes platseebo (7,0/5,9 mmHg) ning vastavate monoteraapiatega, st 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (11,1/9,0 mmHg), 25 mg hüdroklorotiasiidi (14,5/10,8 mmHg) ja 320 mg valsartaaniga (13,7/11,3 mmHg). Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk <90 mmHg või langus \geq 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 320/25 mg (85%) ja 320/12,5 mg (83%) valsartaani/hüdroklorotiasiidi kasutamisel võrreldes platseebo (45%) ja vastavate monoteraapiatega, st 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (60%), 25 mg hüdroklorotiasiidi (66%) ja 320 mg valsartaaniga (69%).

Valsartaani + hüdroklorotiasiidi kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkis seerumi kaaliumisisalduse annusest sõltuv vähenemine. Seerumi kaaliumisisalduse vähenemine tekkis sagedamini hüdroklorotiasiidi annuses 25 mg kui 12,5 mg saanud patsientidel. Valsartaani/hüdroklorotiasiidi kontrollitud kliinilistes uuringutes nõrgenes hüdroklorotiasiidi kaaliumisisaldust langetav toime valsartaani kaaliumi säästva toime mõjul.

Valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni kasulik toime kardiovaskulaarsele suremusele ja haigestumusele on praegu teadmata.

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et pikaajaline ravi hüdroklorotiasiidiga vähendab

kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumuse riski.

Valsartaan

Valsartaan on suukaudselt aktiivne ja spetsiifiline angiotensiin II retseptorite antagonist. Ravim avaldab selektiivset toimet AT₁-retseptorite alatüübile, mis vastutavad angiotensiin II teadaolevate toimete eest. Valsartaani poolt põhjustatud AT₁-retseptorite blokaadile järgnev angiotensiin II sisalduse suurenemine plasmas võib stimuleerida blokeerimata AT₂-retseptoreid, mis ilmselt tasakaalustab AT₁-retseptorite toime. Valsartaanil puudub osaline agonistlik toime AT₁-retseptoritele ja tal on tunduvalt (ligikaudu 20000 korda) suurem afiinsus AT₁-retseptorite suhtes kui AT₂-retseptorite suhtes. Teadaolevalt ei seonu ega blokeeri valsartaan teisi hormoonretseptoreid või ionkanaleid, millel on oluline roll kardiovaskulaarses regulatsioonis.

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

Valsartaani manustamisel hüpertensiooniga patsientidele langeb vererõhk, kuid pulsisagedus ei muutu. Pärast üksikannuse suukaudset manustamist saabub enamusel patsientidest antihüpertensiivne toime 2 tunni jooksul, suurim vererõhu langus saavutatakse 4...6 tunniga. Pärast manustamist püsib antihüpertensiivne toime enam kui 24 tundi. Korduval manustamisel ükskõik millistes annustes saabub maksimaalne vererõhu langus üldiselt 2...4 nädalaga ja püsib pikaajalise ravi ajal. Kombinatsioonis hüdroklorotiasiidiga saavutatakse oluline täiendav vererõhu langus.

Valsartaanravi järsk katkestamine ei põhjusta tagasilöögina hüpertensiooni ega muid kliinilisi kõrvaltoimeid.

II tüüpi diabeedi ja mikroalbuminuuriaga hüpertensiivsetel patsientidel vähendas valsartaan albumiini eritumist uriiniga. Uuringus MARVAL (*Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*, mikroalbuminuuria vähendamine valsartaaniga) hinnati albumiini uriiniga eritumise vähenemist valsartaani kasutamisel (80...160 mg üks kord ööpäevas) võrreldes amlodipiiniga (5...10 mg üks kord ööpäevas) 332-l II tüüpi diabeediga patsiendil (keskmine vanus: 58 aastat; 265 meest), kellel oli mikroalbuminuuria (valsartaan: 58 mikrogrammi/min; amlodipiin: 55,4 mikrogrammi/min), normaalne või kõrge vererõhk ning neerufunktsioon säilinud (vere kreatiniinisaldus < 120 mikromooli/l). Pärast 24-nädalast ravi oli albumiini uriiniga eritumine vähenenud ($p < 0,001$) valsartaani kasutamisel 42% (-24,2 mikrogrammi/min; 95% CI: -40,4...-19,1) võrra ja amlodipiini kasutamisel ligikaudu 3% (-1,7 mikrogrammi/min; 95% CI: -5,6...14,9) võrra, kuigi vererõhu langus oli mõlemas rühmas sarnane. Proteinuuria vähendamine Diovaniga (*Diovan Reduction of Proteinuria*, DROP) uuringus uuriti täiendavalt valsartaani efektiivsust albumiini uriiniga eritumise vähendamisel 391 hüpertensiivsel patsiendil (vererõhk = 150/88 mmHg), kellel oli II tüüpi diabeet ja albuminuuria (keskmiselt = 102 mikrogrammi/min; 20...700 mikrogrammi/min) ning neerufunktsioon säilinud (keskmine seerumi kreatiniinisaldus = 80 mikromooli/l). Patsiendid randomiseeriti saama ühte valsartaani kolmest annusest (160, 320 või 640 mg üks kord ööpäevas) ja ravi kestis 30 nädalat. Uuringu eesmärk oli määrata kindlaks valsartaani optimaalne annus albumiini uriiniga eritumise vähendamiseks II tüüpi diabeediga hüpertensiivsetel patsientidel. 30 nädala möödudes oli albumiini uriiniga eritumise protsentuaalne muutus oluliselt vähenenud: valsartaan 160 mg kasutamisel 36% algväärtusest (95% CI: 22...47%) ja valsartaan 320 mg kasutamisel 44% (95% CI: 31...54%). Järeldati, et valsartaan annuses 160...320 mg vähendas II tüüpi diabeediga hüpertensiivsetel patsientidel albumiini eritumist uriiniga kliiniliselt olulisel määral.

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori

antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva 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.

Hüdroklorotiasiid

Tiasiiddiureetikumide põhiline toimekoht on distaalsed neerutorukesed. On tõestatud, et neerukoos on suure afiinsusega retseptor, mis on põhiline seondumiskoht tiasiiddiureetikumi toimeks ja NaCl transpordi inhibeerimiseks distaalses vääntorukeses. Tiasiidide toime avaldub läbi Na⁺Cl⁻ sümporteri inhibeerimise, konkureerides Cl⁻ saidi pärast ning mõjutades sel viisil elektrolüütide tagasiimendumise mehhanisme: suurendades otseselt naatriumi ja kloriidi eritumist ligikaudu võrdsel määral ning vähendades kaudselt diureetilise toime kaudu plasmamahtu, mille tagajärjel suureneb plasma reniini aktiivsus, aldosterooni sekretsioon ja kaaliumi kaotus uriiniga ning väheneb seerumi kaaliumisisaldus. Reniini-aldosterooni lüli vahendab angiotensiin II, seega on valsartaani samaaegsel manustamisel seerumi kaaliumisisalduse langus vähem väljendunud kui hüdroklorotiasiidi monoteeraapia puhul.

Mitte-melanoomne nahavähk: Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivset annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalkartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguanne (kumulatiivne annus $\geq 50\,000$ mg) kohandatud riskisuhe basaalkartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalkartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse kasutatud annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi (lamerakk-kartsinoom) ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontroll-isikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidi kasutamise ja huulevähi vahel kohandatud riskisuhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel (~ 25 000 mg) riskisuhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega (~ 100 000 mg) riskisuhtega 7,7 (5,7...10,5) (vt ka lõik 4.4).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Valsartaan/hüdroklorotiasiid

Koos valsartaaniga manustamisel väheneb hüdroklorotiasiidi süsteemne saadavus ligikaudu 30%. Hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine ei mõjuta märkimisväärselt valsartaani kineetikat. Täheldatud koostoimel ei ole mõju valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kombineeritud kasutamisele, sest kontrollitud kliinilistes uuringutes on tõestust leidnud ilmne antihüpertensiivne toime, mis on suurem kui kummagi toimeaine eraldi kasutamisel või platseebo puhul.

Valsartaan Imendumine

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Valsartaanil on multiekspponentsiaalne kineetika ($t_{1/2\alpha} < 1$ t ja $t_{1/2\beta}$ ligikaudu 9 t). Valsartaan eritub muutumatul kujul peamiselt rooja (ligikaudu 83% annusest) ja uriiniga (ligikaudu 13% annusest). Pärast veenisest manustamist on valsartaani plasma kliirens ligikaudu 2 l/t ja renaalne kliirens 0,62 l/t (ligikaudu 30% kogukliirensist). Valsartaani poolväärtusaeg on 6 tundi.

Hüdroklorotiasiid

Imendumine

Pärast suukaudse annuse manustamist imendub hüdroklorotiasiid kiiresti (t_{max} ligikaudu 2 tundi). Keskmise AUC tõus on lineaarne ja terapeutilises vahemikus annusega proportsionaalne. Toidu võimalik mõju hüdroklorotiasiidi imendumisele on vähese kliinilise tähtsusega. Pärast suukaudset manustamist on hüdroklorotiasiidi absoluutne biosaadavus 70%.

Jaotumine

Jaotusruumala on 4...8 l/kg.

Ringlev hüdroklorotiasiid on seondunud plasmavalkudega (40...70%), peamiselt albumiiniga. Hüdroklorotiasiid kuhjub ka erütrotsüütides, kus selle sisaldus on ligikaudu 3 korda suurem kui plasmas.

Eritumine

Hüdroklorotiasiid eritub peamiselt muutumatul kujul. Terminaalses eritumisfaasis on hüdroklorotiasiidi poolväärtusaeg keskmiselt 6...15 tundi. Korduval manustamisel hüdroklorotiasiidi kineetika ei muutu ja üks kord ööpäevas manustamisel on kuhjumine minimaalne. Üle 95% hüdroklorotiasiidi imendunud annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Renaalne kliirens koosneb passiivsest filtratsioonist ja aktiivsest sekretsioonist neerutorukesse.

Patsientide erirühmad

Eakad

Osadel eakatel uuritavatel oli valsartaani süsteemne ekspositsioon mõnevõrra suurem kui noortel uuritavatel, kuid selle kliinilist tähtsust ei ole tõestatud. Piiratud andmed näitavad, et hüdroklorotiasiidi süsteemne kliirens on vähenenud nii tervetel kui ka hüpertensiooniga eakatel isikutel noorte tervete vabatahtlikega võrreldes.

Neerukahjustus

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka soovitatud annust ei ole vaja muuta patsientidel glomerulaarfiltratsiooni kiirusega (GFR) 30...70 ml/min.

Raske neerukahjustusega (GFR <30 ml/min) ja dialüüsi saavatel patsientidel puuduvad andmed Valsartan/hydrochlorothiazide Krka kasutamise kohta. Valsartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega ning ei ole dialüüsi teel eemaldatav, samal ajal kui hüdroklorotiasiid on dialüüsitav.

Neerukahjustuse korral on hüdroklorotiasiidi keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon ja AUC väärtused tõusnud ning eritumine uriiniga vähenenud. Kerge kuni keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidel on täheldatud hüdroklorotiasiidi AUC kolmekordset tõusu. Raske neerukahjustusega patsientidel on täheldatud AUC 8-kordset tõusu. Raske neerukahjustusega patsientidel on hüdroklorotiasiid vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Maksakahjustus

Farmakokineetika uuringus, kus osalesid kerge (n=6) kuni mõõduka (n=5) maksafunktsiooni häirega patsiendid, suurenes valsartaani ekspositsioon ligikaudu 2 korda tervete vabatahtlikega võrreldes (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Puuduvad andmed valsartaani kasutamise kohta raske maksafunktsiooni häirega patsientidel (vt lõik 4.3). Maksahaigusel ei ole olulist mõju hüdroklorotiasiidi farmakokineetikale.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Suukaudselt manustatud valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni potentsiaalset toksilisust uuriti rottide ja küünisahvidega läbi viidud kuni kuus kuud kestnud uuringutes. Ei ilmnenud leide, mis välistaksid terapeutiliste annuste kasutamist inimestel.

Kombinatsiooni poolt korduvtoksilisuse uuringutes esile kutsutud muutused on suure tõenäosusega põhjustatud valsartaanist. Toksilisuse sihtorgan oli neer, reaktsioon oli enam väljendunud küünisahvil kui rotil. Kombinatsioon põhjustas neerukahjustust (nephropaatia koos tubulaarse basofiiliaga, plasma uurea- ja kreatiniini- ning seerumi kaaliumisisalduse suurenemine, uriinimahu suurenemine ja elektrolüütide sisalduse tõus uriinis 30 mg/kg/päevas valsartaani + 9 mg/kg/päevas hüdroklorotiasiidi manustamisel rottidele ja 10 + 3 mg/kg/päevas manustamisel küünisahvidele), arvatavasti neerude hemodünaamika muutmise teel. Rottidel kasutatud annused on vastavalt 0,9 ja 3,5 korda suuremad valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m² baasil. Küünisahvidel kasutatud annused on vastavalt 0,3 ja 1,2 korda suuremad valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m² baasil. (Arvutused eeldavad valsartaani suukaudset annust 320 mg ööpäevas kombinatsioonis hüdroklorotiasiidi 25 mg ööpäevase annusega 60 kg kaaluval patsiendil.)

Valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni suured annused põhjustasid vere punalibledega seotud näitajate langust (erütrotsüütide arv, hemoglobiin, hematokrit alates annusest 100 + 31 mg/kg/päevas rottidel ja 30 + 9 mg/kg/päevas küünisahvidel). Rottidel kasutatud annused on vastavalt 3,0 ja 12 korda suuremad valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m² baasil. Küünisahvidel kasutatud annused on vastavalt 0,9 ja 3,5 korda suuremad valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m² baasil. (Arvutused eeldavad valsartaani suukaudset annust 320 mg ööpäevas kombinatsioonis hüdroklorotiasiidi 25 mg ööpäevase annusega 60 kg kaaluval patsiendil.)

Küünisahvidel täheldati maolimaskesta kahjustust (alates annusest 30 + 9 mg/kg/päevas). Kombinatsioon viis ka neerudes aferentsete arterioolide hüperplasia tekkimiseni (annuses 600 + 188 mg/kg/päevas rottidel ja alates annusest 30 + 9 mg/kg/päevas küünisahvidel). Küünisahvidel kasutatud annused on vastavalt 0,9 ja 3,5 korda suuremad valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m² baasil. Rottidel kasutatud annused on vastavalt 18 ja 73 korda suuremad valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m² baasil. (Arvutused eeldavad valsartaani suukaudset annust 320 mg ööpäevas kombinatsioonis hüdroklorotiasiidi 25 mg ööpäevase annusega 60 kg kaaluval patsiendil.)

Ülalmainitud toimed tunduvad olevat tingitud valsartaani suurte annuste farmakoloogilisest toimest

(angiotensiin II poolt indutseeritud reniini vabanemise inhibeerimise blokaad koos reniini produtseerivate rakkude stimulatsiooniga) ning neid esineb ka AKE inhibiitorite kasutamisel. Nendel leidudel ei tundu olevat tähtsust valsartaani terapeutiliste annuste kasutamisel inimestel.

Valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni ei ole uuritud mutageensuse, kromosoomi aberratsioonide või kartsinogeensuse suhtes, kuna puuduvad andmed koostoimete kohta kahe toimeaine vahel. Kuid nimetatud uuringud on läbi viidud valsartaani ja hüdroklorotiasiidiga eraldi ning ei ole täheldatud mutageensuse, kromosoomi aberratsioonide või kartsinogeensuse ilminguid.

Rottidel viis emasloomale toksiliste valsartaani annuste (600 mg/kg/päevas) manustamine gestatsiooni viimastel päevadel ja laktatsiooni ajal järglaste lühema elulemuse, madalama kehakaalu ja arengu aeglustumiseni (kõrvalesta areng ja kuulmekäigu avanemine) (vt lõik 4.6). Rottidel kasutatud annused (600 mg/kg/päevas) on ligikaudu 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m² baasil (arvutused eeldavad suukaudset 320 mg ööpäevast annust 60 kg kaaluval patsiendil.) Sarnaseid leide on täheldatud valsartaani/hüdroklorotiasiidi kasutamisel rottidel ja küülikutel. Embrüo/loote arengu (II segmendi) uuringutes, kus valsartaani/hüdroklorotiasiidi kasutati rottidel ja küülikutel, ei täheldatud teratogeensuse ilminguid; siiski on täheldatud emaslooma mürgistusega seotud fetotoksilisust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat
Naatriumkroskarmelloos
Povidoon K-25
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Tableti kate:

Hüpromelloos 2910 6 cP
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 4000
Punane raudoksiid (E172) – ainult 80 mg/12,5 mg; 160 mg/12,5 mg; 160 mg/25 mg ja 320 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tablettides
Kollane raudoksiid (E172) – ainult 80 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg ja 320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tablettides

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 80 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Blister (PVC/PE/PVDC-foolium, Al-foolium): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Blister (PVC/PE/PVDC-foolium, Al-foolium): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Blister (PVC/PE/PVDC-foolium, Al-foolium): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56x1, 98x1, 280x1 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 320 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Blister (PVC/PE/PVDC-foolium, Al-foolium): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Valsartan/hydrochlorothiazide Krka 320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Blister (PVC/PE/PVDC-foolium, Al-foolium): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

80 mg/12,5 mg: 721510
160 mg/12,5 mg: 721410
160 mg/25 mg: 721210
320 mg/12,5 mg: 721610
320 mg/25 mg: 721310

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.12.2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 11.05.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuli 2019