

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Valsartan Krka 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Valsartan Krka 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Valsartan Krka 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Valsartan Krka 320 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

40 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg valsartaani.
80 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg valsartaani.
160 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg valsartaani.
320 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 320 mg valsartaani.

INN. *Valsartanum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

	40 mg õhukese polümeerikattega tabletid	80 mg õhukese polümeerikattega tabletid	160 mg õhukese polümeerikattega tabletid	320 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Laktoos	14,25 mg tabletis	28,5 mg tabletis	57 mg tabletis	114 mg tabletis

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

40 mg: kollakaspruunid, ümmargused, kergelt kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon, tableti diameeter on 6 mm.

80 mg: roosad, ümmargused, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon, tableti diameeter on 8 mm.

160 mg: kollakaspruunid, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon, tableti mõõtmed on 13,5 mm x 7 mm.

320 mg: helepruunid, kapslikujulised, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon, tableti mõõtmed on 16 mm x 8,5 mm.

Kõiki nelja erineva tugevusega tablette saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Valsartan Krka, 40 mg

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi lastel ja noorukitel vanuses 6...18 aastat.

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

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

Valsartan Krka 80 mg, 160 mg

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

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

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

Valsartan Krka 320 mg

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Valsartan Krka 40 mg

Hiljutine müokardiinfarkt

Kliiniliselt stabiilsetel patsientidel võib ravi alustada juba 12 tunni möödumisel müokardiinfarktist. Pärast algannust 20 mg kaks korda ööpäevas tuleb valsartaani annust suurendada järgmiste nädalate jooksul tasemeni 40 mg, 80 mg ja 160 mg kaks korda ööpäevas. Algannus manustatakse 40 mg tableti poolitamise teel.

Maksimaalne annus on 160 mg kaks korda ööpäevas. Üldiselt soovitatakse saavutada patsientidel kahe nädala möödumisel ravi alustamisest annusetase 80 mg kaks korda ööpäevas ning maksimaalne annus 160 mg kaks korda ööpäevas kolme kuu pärast, olenevalt patsiendi taluvusvõimest. Sümptomaatilise hüpotensiooni või neerufunktsiooni kahjustuse korral tuleb kaaluda annuse vähendamist.

Valsartaani võib kasutada patsientidel, keda ravitakse teiste müokardiinfarkti järgsete ravimitega, nt trombolüütikumide, atsetüülsalitsüülhappe, beetablokaatorite, statiinide ja diureetikumidega. Seda ravimit ei ole soovitatav kasutada samaaegselt AKE-inhibiitoritega (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Patsientide müokardiinfarktjärgse hindamise käigus tuleb alati hinnata ka neerufunktsiooni.

Südamepuudulikkus

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

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

Valsartan Krka 80 mg, 160 mg

Essentsiaalne hüpertensioon

Valsartaani soovitatav algannus on 80 mg üks kord ööpäevas. Antihüpertensiivne toime avaldub põhiliselt 2 nädala jooksul, maksimaalne toime 4 nädala jooksul. Patsientidel, kelle vererõhk ei ole piisavalt kontrolli all, võib annust suurendada 160 mg-ni, maksimaalselt 320 mg-ni. Valsartaani võib kasutada koos teiste antihüpertensiivsete ravimitega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Diureetikumide, näiteks hüdroklorotiasiidi, lisamine langetab neil patsientidel vererõhku veelgi.

Hiljutine müokardiinfarkt

Kliiniliselt stabiilsetel patsientidel võib ravi alustada juba 12 tunni möödumisel müokardiinfarktist. Pärast algannust 20 mg kaks korda ööpäevas tuleb valsartaani annust suurendada järgmiste nädalate jooksul tasemeni 40 mg, 80 mg ja 160 mg kaks korda ööpäevas. Algannus manustatakse 40 mg tableti poolitamise teel.

Maksimaalne annus on 160 mg kaks korda ööpäevas. Üldiselt soovatakse saavutada patsientidel kahe nädala möödumisel ravi alustamisest annusetase 80 mg kaks korda ööpäevas ning maksimaalne annus 160 mg kaks korda ööpäevas kolme kuu pärast, olenevalt patsiendi taluvusvõimest. Sümptomaatilise hüpotensiooni või neerufunktsiooni kahjustuse korral tuleb kaaluda annuse vähendamist.

Valsartaani võib kasutada patsientidel, keda ravitakse teiste müokardiinfarkti järgsete ravimitega, nt trombolüütikumide, atsetüülsalitsüülhappe, beetablokaatorite, statiinide ja diureetikumidega. Seda ravimit ei ole soovitatav kasutada samaaegselt AKE-inhibiitoritega (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Patsientide müokardiinfarktjärgse hindamise käigus tuleb alati hinnata ka neerufunktsiooni.

Südamepuudulikkus

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

Valsartaani võib manustada koos teiste südamepuudulikkuse ravimitega. Kolmik kombinatsioon AKE-inhibiitori, valsartaani ja beetablokaatori või kaaliumi säästva diureetikumiga ei ole siiski soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Südamepuudulikkusega patsientide hindamise käigus tuleb alati hinnata ka neerufunktsiooni.

Valsartan Krka 320 mg

Essentsiaalne hüpertensioon

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

Valsartan Krka't võib kasutada koos teiste antihüpertensiivsete ravimitega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Diureetikumide, näiteks hüdroklorotiasiidi, lisamine langetab neil patsientidel vererõhku veelgi.

Valsartan Krka 40 mg, 80 mg, 160 mg, 320 mg

Lisateave erirühmade kohta

Eakad

Annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

Raskekujulise maksakahjustusega patsientidele, biliaarse tsirroosiga ja kolestaasiga patsientidele on

valsartaan vastunäidustatud (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2). Kerge kuni keskmise maksakahjustusega ilma kolestaasita patsientidel ei tohi valsartaani annus ületada 80 mg.

Lapsed

Laste hüpertensioon

Lapsed ja noorukid vanuses 6...18 aastat

Alla 35 kg kaaluvatele lastele on algannus 40 mg üks kord ööpäevas ning 35 kg ja enam kaaluvatele lastele 80 mg üks kord ööpäevas. Annust tuleb kohandada vererõhu vastuse alusel. Maksimaalsed kliinilistes uuringutes kasutatud annused on toodud järgnevas tabelis.

Suuremaid annuseid kui loetletud ei ole uuritud, mistõttu nende kasutamist ei soovitata.

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

Alla 6 aasta vanused lapsed

Olemasolevaid andmeid on kirjeldatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2. Kuid valsartaani ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 1...6 aastat ei ole kindlaks tehtud.

Kasutamine neerukahjustusega lastel vanuses 6...18 aastat

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

Kasutamine maksakahjustusega lastel vanuses 6...18 aastat

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

Südamepuudulikkus ja hiljuti põetud müokardiinfarkt lastel

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

Manustamisviis

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

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Raske maksafunktsiooni kahjustus, biliaarne tsirroos ja kolestaas.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Valsartan Krka samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidel (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüperkaleemia

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

Neerufunktsiooni häired

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

Maksakahjustus

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

Naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsiendid

Raskekujulise naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsientidel, nt kes saavad diureetikume suurtes annustes, võib valsartaanravi alustamisel harvadel juhtudel tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Organismi naatriumi- ja/või vedelikuvaegus tuleb korrigeerida enne ravi alustamist valsartaaniga, nt vähendada diureetikumi annust.

Neeruarteri stenoos

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

Valsartaani lühiajaline manustamine ühepoolsest neeruarteri stenoosist tingitud sekundaarse renovaskulaarse hüpertensiooniga 12-le patsiendile ei põhjustanud märkimisväärseid muutusi renaalses hemodünaamikas, seerumi kreatiniini sisalduses ega vere urea lämmastikusisalduses (BUN). Teiste ravimite toimed, mis mõjutavad reniini-angiotensiini süsteemi, võib vere urea ja seerumi kreatiniini sisaldus kahe- või ühepoolse neeruarteri stenoosiga patsientidel siiski suurendada, mistõttu on soovitatav valsartaaniga ravimisel jälgida nende patsientide neerufunktsiooni.

Neeru siirdamine

Valsartaani kasutamise ohutuse kohta hiljuti siirdatud neeruga patsientidele kogemused puuduvad.

Primaarne hüperaldosteronism

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

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

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

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptorite antagonistidega ei tohi alustada raseduse ajal. Rasedust planeerivad patsiendid tuleb viia üle alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil kasutamiseks raseduse ajal on kindlaks määratud, välja arvatud, kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptorite antagonistidega peetakse oluliseks. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi angiotensiin II retseptorite antagonistidega kohe katkestada ja vajaduse korral alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Valsartan Krka 40 mg

Hiljutine müokardiinfarkt

Kaptopriili kasutamine koos valsartaaniga ei ole täiendavat kliinilist kasu andnud, vaid suurenes kõrvaltoimete risk, võrreldes vastavate ravimite eraldi kasutamisega (vt lõigud 4.2 ja 5.1). Seega ei ole valsartaani kasutamine koos AKE-inhibiitoriga soovitatav.

Ravi alustamisel müokardiinfarkti järgsetel patsientidel peab olema ettevaatlik. Patsientide müokardijärgse hindamise käigus tuleb alati hinnata ka neerufunktsiooni (vt lõik 4.2).

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

Südamepuudulikkus

Kõrvaltoimete, eriti hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) risk võib suurened, kui Valsartan Krka't kasutatakse kombinatsioonis AKE-inhibiitoriga. Mingit kliinilist kasu kolmikravist AKE-inhibiitori, beetablokaatori ja Valsartan Krka'ga ei ole südamepuudulikkusega patsientidel tõestatud (vt lõik 5.1). See kombinatsioon suurendab ilmselt kõrvaltoimete riski ja ei ole seega soovitatav. AKE-inhibiitori, mineralokortikoidide retseptorite antagonist ja valsartaani kolmik kombinatsioon ei ole samuti soovitatav. Nimetatud kombinatsioonravi peab toimuma spetsialisti järeelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

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

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

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

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

Valsartan Krka 80 mg, 160 mg

Hiljutine müokardiinfarkt

Kaptopriili kasutamine koos valsartaaniga ei ole täiendavat kliinilist kasu andnud, vaid suurenes kõrvaltoimete risk, võrreldes vastavate ravimite eraldi kasutamisega (vt lõigud 4.2 ja 5.1). Seega ei ole valsartaani kasutamine koos AKE-inhibiitoriga soovitatav.

Ravi alustamisel müokardiinfarkti järgsetel patsientidel peab olema ettevaatlik. Patsientide müokardijärgse hindamise käigus tuleb alati hinnata ka neerufunktsiooni (vt lõik 4.2).

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

Südamepuudulikkus

Kõrvaltoimete, eriti hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) risk võib suurened, kui Valsartan Krka't kasutatakse kombinatsioonis AKE-inhibiitoriga. Mingit kliinilist kasu kolmikravist AKE-inhibiitori, beetablokaatori ja Valsartan Krka'ga ei ole südamepuudulikkusega patsientidel tõestatud (vt lõik 5.1). See kombinatsioon suurendab ilmselt kõrvaltoimete riski ja ei ole seega soovitatav. AKE-inhibiitori, mineralokortikoidide retseptorite antagonist ja valsartaani kolmik kombinatsioon ei ole samuti soovitatav. Nimetatud kombinatsioonravi peab toimuma spetsialisti järeelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

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

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

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

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

Anamneesis angioödeem

Angioödeemist, mis hõlmab kõri ja häälepaelte piirkonna turset, põhjustades hingamisteede

obstruktsiooni ja/või näo, huulte, neelu ja/või keele turset on teatatud patsientidel keda raviti valsartaaniga, mõned nendest patsientidest on kogenud angioödeemi ka varem mõningate teiste ravimitega, nagu ACE-inhibiitorid. Patsientidel, kellel areneb angioödeem, tuleb Valsartan Krka manustamine kohe lõpetada ja Valsrtan Krka't ei tohi uuesti manustada.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et ACE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi ACE-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. ACE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Valsartan Krka 320 mg

Muud seisundid stimuleeritud reniin-angiotensiini süsteemiga

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

Valsartan Krka 40 mg, 80 mg, 160 mg, 320 mg

Lapsed

Neerufunktsiooni häired

Ravimi kasutamist lastel kreatiniini kliirensiga <30 ml/min ja dialüüsi saavatel lastel ei ole uuritud, seetõttu ei ole valsartaani kasutamine nendel patsientidel soovitatav. Lastel kreatiniini kliirensiga >30 ml/min ei ole vaja annust muuta (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Ravi ajal valsartaaniga peab tähelepanelikult jälgima neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumi sisaldust. See kehtib eriti, kui valsartaani kasutatakse võimalikult neerufunktsiooni kahjustavate seisundite esinemisel (palavik, dehüdratsioon).

Maksafunktsiooni häired

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

Valsartan Krka sisaldab laktoosi. Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad ARB'ide, ACE-inhibiitorite või aliskireeniga

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

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Liitium

Liitiumi kasutamisel koos AKE-inhibiitoritega on esinenud seerumi liitiumi kontsentratsioonide pöörduvat tõusu ja toksilisust. Selle kombinatsiooni kasutamine ei ole soovitatav, kuna valsartaani ja liitiumi samaaegse kasutamise kohta kogemused puuduvad. Kui osutub vajalikuks seda kombinatsiooni kasutada, on soovitatav hoolikalt jälgida seerumi liitiumi sisaldust.

Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad ja muud ained, mis võivad suurendada kaaliumi sisaldust

Kui osutub vajalikuks kasutada koos valsartaaniga kaaliumi sisaldust mõjutavat ravimit, on soovitatav jälgida vereplasma kaaliumi sisaldust.

Samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik

Mittesteroidsed põletikuvastased ained, kaasa arvatud selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape > 3 g ööpäevas ja mitteselektiivsed mittesteroidsed põletikuvastased ained

Angiotensiin II antagonistide manustamisel samaaegselt mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega võib nende antihüpertensiivne toime väheneda. Peale selle võib angiotensiin II antagonistide samaaegne kasutamine mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega suurendada neerufunktsiooni halvenemise riski ja tõsta seerumi kaaliumi sisaldust. Seepärast on soovitatav jälgida neerufunktsiooni ravi algul, samuti tagada patsiendi piisav hüdratsioon.

Transporterid

In vitro uuringute tulemused näitavad, et valsartaan on maksa tagasihaarde transporterit OATP1B1/OATP1B3 ja maksast väljavoolu vahendava transporterit MRP2 substraat. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole selge. Samaaegne manustamine koos tagasihaaret vahendavate transporterite inhibiitoritega (nt rifampitsiin, tsüklosporiin) või väljavoolu vahendavate transporterite inhibiitoritega (nt ritonaviir) võib suurendada valsartaani süsteemset ekspositsiooni. Tuleb rakendada asjakohast ettevaatlikkust kui alustatakse või lõpetatakse nende ravimite koosmanustamist.

Muud

Valsartaani koostoime uuringutes ei ole valsartaanil leitud kliiniliselt olulisi koostoimeid järgmiste ainetega: tsimetidiin, varfariin, furosemiid, digoksiin, atenolool, indometatsiin, hüdroklorotiasiid, amlodipiin, glibenklamiid.

Lapsed

Hüpertensiooniga lastel ja noorukitel, kellel esineb sageli neerufunktsiooni häireid, peab olema ettevaatlik valsartaani ja teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerivate ravimite samaaegsel manustamisel, mille tagajärjel võib suurendada seerumi kaaliumi sisaldust. Tähelepanelikult peab jälgima neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumi sisaldust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Epidemioloogilised andmed teratogeensuse tekkimise ohu kohta pärast AKE-inhibiitorite kasutamist raseduse esimesel trimestril ei ole võimaldanud järeldusi teha; riski vähest suurenemist ei saa siiski välistada. Kuigi AIIRA-de kasutamisega seotud ohu kohta puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed, võib samasuguseid ohte esineda ka selle ravimirühma puhul. Rasestuda kavatsevad patsiendid tuleb viia üle alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil kasutamiseks raseduse ajal on kindlaks määratud, välja arvatud, kui ravi jätkamist AIIRA-dega peetakse oluliseks. Kui rasedus diagnoositakse tuleb ravi AIIRA-dega kohe katkestada ja vajaduse korral alustada alternatiivset ravi.

AIIRA-de kasutamine teisel ja kolmandal trimestril tekitab teadaolevalt toksilisust inimese lootel (neerufunktsiooni halvenemine, oligohüdrarnioos, kolju aeglasem luustumine) ja vastsündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia), vt ka lõik 5.3.

Kui AIIRA-sid on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav kontrollida ultraheliga neerufunktsiooni ja koljut.

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

Imetamine

Valsartaani kasutamise kohta imetamise ajal andmed puuduvad, seetõttu ei ole soovitatav valsartaani kasutada ning tuleb eelistada alternatiivseid ravimeid, mille ohutusprofiil imetamise ajal on paremini välja selgitatud, eriti vastsündinu või enneaegse imiku imetamisel.

Fertiilsus

Valsartaanil puudus ebasoodne mõju reproduksioonile isastel või emastel rottidel, kes said suukaudseid annuseid kuni 200 mg/kg ööpäevas. See annus on 6 korda suurem maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m² baasil (arvutused eeldavad suukaudset annust 320 mg ööpäevas ja 60 kg patsienti).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Auto juhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb võtta arvesse, et vahetevahel võib tekkida peeringlust või roidumust.

4.8 Kõrvaltoimed

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

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

Kõrvaltoimed on järjestatud esinemissageduse järgi, esitades kõigepealt kõige sagedasemad, järgmise süsteemi kohaselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), sealhulgas üksikjuhud. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

Hüpertensioon

Vere ja lümfisüsteemi häired

Teadmata hemoglobiini vähenemine, hematokriti vähenemine, neutropeenia, trombotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired

Teadmata ülitundlikkus, sh seerumtõbi

Ainevahetus- ja toitumishäired

Teadmata seerumi kaaliumi sisalduse suurenemine, hüponatreemia

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt vertiigo

Vaskulaarsed häired

Teadmata	vaskuliit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Aeg-ajalt	kõha
Seedetrakti häired	
Aeg-ajalt	kõhuvalu
Maksa ja sapiteede häired	
Teadmata	maksafunktsiooni näitajate tõus, kaasa arvatud seerumi bilirubiini sisalduse tõus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Teadmata	angioödeem, bulloosne dermatiit, lööve, pruuritus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Teadmata	müalgia
Neerude ja kuseteede häired	
Teadmata	neerupuudulikkus ja –kahjustus, seerumi kreatiniini sisalduse suurenemine
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Aeg-ajalt	väsimus

Lapsed

Hüpertensioon

Valsartaani antihüpertensiivset toimet on hinnatud kahes randomiseeritud, topeltpimedas kliinilises uuringus (mõlemale järgnes jätkuperiood või -uuring) ja ühes avatud uuringus. Nendes uuringutes osales 711 last vanuses 6 kuni alla 18 aastat kroonilise neeruhaigusega või ilma, kellest 560 said valsartaani. 6...18-aastastel lastel täheldatud ja eelnevalt täiskasvanud patsientidel kirjeldatud ohutusprofiili vahel ei leitud olulisi erinevusi kõrvaltoimete tüübi, esinemissageduse ja raskuse osas, välja arvatud üksikud seedetrakti häired (nt kõhuvalu, iiveldus, oksendamine) ja pearinglus.

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

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

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

Viidi läbi liitanalüüs 560 hüpertensiooniga lapse (vanuses 6...17 aastat) kohta, kes said kas valsartaani monoterapiat (n=483) või valsartaani sisaldavat antihüpertensiivset kombinatsioonravi (n=77). 560 patsiendist 85-l (15,2%) oli krooniline neeruhaigus (algtaseme GFR < 90 ml/min/1,73m²). 45 (8,0%) patsienti katkestas uuringu kõrvaltoimete tõttu. Kokku tekkis kõrvaltoimeid 111-l (19,8%) patsiendil, millest kõige sagedasemad olid peavalu (5,4%), peeringlus (2,3%) ja hüperkaleemia (2,3%). Kroonilise neeruhaigusega patsientide seas olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed hüperkaleemia (12,9%), peavalu (7,1%), vere kreatiniini sisalduse suurenemine (5,9%) ja hüpotensioon (4,7%). Ilma kroonilise neeruhaigusest patsientide seas olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed peavalu (5,1%) ja peeringlus (2,7%). Kõrvaltoimeid täheldati sagedamini valsartaani kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega saavatel kui ainult valsartaani saavatel patsientidel.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes müokardiinfarkti järgsetel ja/või südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidel esinenud ohutusprofiil erineb hüpertensiooniga patsientidel üldiselt esinenud

ohutusprofiilist. See võib olla seotud patsiendi põhihaigusega. Müokardiinfarkti järgsetel ja/või südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidel esinenud kõrvaltoimed on loetletud allpool.

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

Vere ja lümfisüsteemi häired

Teadmata trombotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired

Teadmata ülitundlikkus, sh seerumtõbi

Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt hüperkaleemia

Teadmata seerumi kaaliumi sisalduse suurenemine, hüponatreemia

Närvisüsteemi häired

Sage peeringlus, posturaalne peeringlus

Aeg-ajalt süngoop, peavalu

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt vertiigo

Südame häired

Aeg-ajalt südamepuudulikkus

Vaskulaarsed häired

Sage hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon

Teadmata vaskuliit

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt köha

Seedetrakti häired

Aeg-ajalt iiveldus, kõhulahtisus

Maksa ja sapiteede häired

Teadmata maksafunktsiooni näitajate tõus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt angioödeem

Teadmata bulloosne dermatiit, lööve, pruuritus

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Teadmata müalgia

Neerude ja kuseteede häired

Sage neerupuudulikkus ja –kahjustus

Aeg-ajalt äge neerupuudulikkus, seerumi kreatiini sisalduse suurenemine

Teadmata vere ureaalämmastiku sisalduse suurenemine

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt astenia, väsimus

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

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

Ravi

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

Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient panna lamavasse asendisse ja korrigeerida vere hulka. Valsartaani ei ole tõenäoliselt võimalik hemodialüüsiga eemaldada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, angiotensiin II antagonistid, ATC-kood: C09CA03

Valsartaan on suukaudselt manustatav aktiivne, tugevatoimeline ja spetsiifiline angiotensiin II retseptori antagonist. Ta toimib selektiivselt AT₁-retseptori alatüüpi, mis vastutab angiotensiin II tuntud toimete eest. Valsartaani poolt põhjustatud AT₁-retseptori blokaadile järgnev angiotensiin II sisalduse tõus vereplasmas võib stimuleerida blokeerimata AT₂-retseptorit, mis ilmselt tasakaalustab AT₁-retseptori toime. Valsartaanil puudub osaline agonistlik toime AT₁-retseptorile ja on tunduvalt (ligikaudu 20 000 korda) suurem afiinsus AT₁-retseptori suhtes kui AT₂-retseptori suhtes. Teadaolevalt ei seonu ega blokeeri valsartaan teisi hormoonretseptoreid või ioonkanaleid, millel on oluline roll kardiovaskulaarses regulatsioonis.

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

Valsartan Krka 40 mg

Hiljutine müokardiinfarkt

VALIANT uuring (*VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial*) oli randomiseeritud, kontrollrühmaga, mitmes riigis läbiviidud topeltpimeuuring, milles osales 14703 patsienti ägeda müokardiinfarktiga ja südame paispuudulikkuse tunnuste, objektiivse leiu või radioloogilise tõestusega ja/või vasaku vatsakese süstoolse düsfunktsiooniga (mida arvestati kui väljutusfraktsiooni $\leq 40\%$ radionukliidventrikulograafial või $\leq 35\%$ ehokardiograafial või vatsakeste kontrasteerimisel angiograafial). Patsiendid randomiseeriti 12 tunni kuni 10 päeva jooksul pärast infarktsümptomite ilmumist ühte kolmest ravirühmast, keskmise ravikestusega kaks aastat: valsartaan, kaptopriil või valsartaani ja kaptopriili kombinatsioon. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli aeg kõigist põhjustest tingitud suremuseni.

Valsartaan on müokardiinfarkti järgse kõigist põhjustest tingitud suremuse vähendamisel sama efektiivne kui kaptopriil. Kõigist põhjustest tingitud suremus oli sarnane valsartaani (19,9%), kaptopriili (19,5%) ja valsartaani + kaptopriili (19,3%) rühmas. Valsartaani kombineerimine kaptopriiliga ei andnud täiendavat kasu võrreldes ainult kaptopriili kasutamisega. Kõigist põhjustest tingitud suremuse osas ei esinenud east, soost, rassist, baasravist või põhihaigusest tingitud erinevusi. Valsartaan vähendas kardiovaskulaarset suremust, pikendas aega esimese kardiovaskulaarse surmani viiva sündmuseni, vähendas hospitaliseerimist südamepuudulikkuse tõttu ja müokardiinfarkti kordumist, taaselustas südameseiskust ning mitteletaalset insulti (teisene lõpptulemus näitaja).

Valsartaani ohutusprofiil oli kooskõlas kliinilise kuluga patsientidel, keda raviti müokardiinfarktjärgselt. Neerufunktsiooni seisukohalt leiti seerumi kreatiniini sisalduse kahekordistumine 4,2%-l valsartaanravi saanud patsientidel, 4,8%-l valsartaan + kaptopriilravi saanud patsientidel ja 3,4%-l kaptopriilravi saanud patsientidel. Ravi katkestati neerufunktsiooni häirete tõttu 1,1%-l valsartaanravi saanud patsientidel, 1,3%-l valsartaan + kaptopriilravi saanud patsientidel ja 0,8%-l kaptopriilravi saanud patsientidel. Müokardiinfarktjärgse patsiendi seisundi hindamine peaks

alati hõlmama ka neerufunktsiooni hindamist.

Beetablokaatorite manustamisel koos valsartaani + kaptopriiliga, ainult valsartaaniga või ainult kaptopriiliga ei ilmnenud erinevust kõigist põhjustest tingitud suremuse või kardiovaskulaarse suremuse või haigestumuse osas. Kasutatud uuringuravimist olenemata oli suremus väiksem patsientide grupis, kelle ravivastus kasutati ka beetablokaatorit, kinnitades veelkord, et beetablokaatorite kasutamine neil patsientidel on tulemuslik.

Südamepuudulikkus

Val-HeFT oli randomiseeritud, kontrollitud, mitmes riigis läbiviidud kliiniline uuring, mis hindas valsartaani toimet haigestumusele ja suremusele võrreldes platseeboga NYHA II (62%), III (36%) ja IV (2%) funktsionaalse klassi südamepuudulikkusega patsientidel, kes said tavapärasest ravi ja kelle LVEF oli <40% ja vasaku vatsakese diameeter diastolis (*left ventricular internal diastolic diameter*, LVIDD) >2,9 cm/m². Baasravi sisaldas AKE-inhibiitoreid (93%), diureetikume (86%), digoksiini (67%) ja beetablokaatoreid (36%). Keskmine jälgimisaeg oli peaaegu kaks aastat. Valsartaani keskmine ööpäevane annus Val-HeFT uuringus oli 254 mg. Uuringu kaks esmast tulemusnäitajat olid: kõigist põhjustest tingitud suremus (aeg surmani) ja haigestumus südamepuudulikkusesse (aeg esimese haigestumisele viitava sündmuseni), mida defineeriti kui surma, äkksurma elustamisega, hospitaliseerimisega südamepuudulikkuse tõttu või intravenoosselt inotropikumide või vasodilataatori manustamisega 4 tunni jooksul või kauem ilma hospitaliseerimiseta.

Kõikidest põhjustest tingitud suremus (p=NS) oli valsartaani (19,7%) ja platseebogruppides (19,4%) sarnane. Peamine kasu oli 27,5% (95% CI: 17 kuni 37%) riski vähenemine esimese südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimiseni kulunud aja osas (13,9% võrreldes 18,5%-ga). Kasu oli suurim patsientidel, kes said platseebot (kogusuremus ja suremus oli 21,9% platseebogrupid vs 25,4% valsartaani grupis) võrreldes patsientidega, kes said kolmikravi AKE-inhibiitori, beetablokaatori ja valsartaaniga.

Kasulikkus suremuse osas oli kõige tulemuslikum patsientidel, kes ei saanud AKE-inhibiitorit (n=366). Nendel patsientidel oli kogusuremus valsartaaniga märkimisväärselt vähenenud võrreldes platseeboga 33% (95% CI: -6% kuni 58%) (17,3% valsartaan vs 27,1% platseebo) ja kogusuremus ning haiguse risk oli märkimisväärselt vähenenud 44% (24,9% valsartaan vs 42,5% platseebo).

Patsientidel, kes said AKE-inhibiitorit ilma beetablokaatorita, oli üldine suremus sarnane (p=NS) valsartaani (21,8%) ja platseebo (22,5%) grupis. Kogusuremus ning haiguse risk oli märkimisväärselt vähenenud 18,3% (95% CI: 8% kuni 28%) valsartaaniga kui võrreldes platseeboga (31,0% vs 36,3%).

Val-HeFT uuringus ilmnis valsartaaniga ravitud patsientidel platseeboga võrreldes oluline paranemine NYHA funktsionaalse klassi ning südamepuudulikkuse tunnuste (sh hingeldus, väsimus, tursed ja krepitatsioonid) osas. Valsartaani saavate patsientide elukvaliteet oli algtasemega võrreldes parem kui platseebot saanud patsientidel, kui võeti aluseks südamepuudulikkuse elukvaliteedi skaala (*Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life score*). Väljutusfraktsioon oli valsartaaniga ravitud patsientidel algtasemega võrreldes oluliselt suurenenud ja LVIDD oluliselt vähenenud platseebot saanud patsientidega võrreldes.

Valsartan Krka 80 mg, 160 mg

Hüpertensioon

Valsartaani manustamisel hüpertensiooniga patsientidele langeb vererõhk, kuid pulsagedus ei muutu. Pärast üksikannuse suukaudset manustamist saabus enamusel patsientidest antihüpertensiivne toime 2 tunni jooksul, suurim vererõhu langus saavutati 4...6 tunniga. Pärast manustamist püsis antihüpertensiivne toime enam kui 24 tundi. Korduval manustamisel saabus märkimisväärne vererõhu langus üldiselt 2 nädalaga ja maksimaalne efekt 4 nädalaga ning püsis pikaajalise ravi ajal. Hüdroklorotiasiidiga kombineerimisel saavutati märkimisväärne täiendav vererõhu langus.

Valsartaanravi järsk katkestamine ei põhjusta tagasilöögina hüpertensiooni ega kõrvaltoimeid.

II tüüpi diabeedi ja mikroalbuminuuria hüpertensiivsetel patsientidel vähendas valsartaan albumiini eritumist uriiniga. Uuringus MARVAL (*Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*, mikroalbuminuuria vähendamine valsartaaniga) hinnati albumiini uriiniga eritumise vähenemist valsartaani kasutamisel (80...160 mg üks kord 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 kreatiniini sisaldus <120 mikromooli/l). Pärast 24-nädalast ravi oli albumiini uriiniga eritumine vähenenud ($p < 0,001$) valsartaani kasutamisel 42% (-24,2 mikrogrammi/min; 95% CI: -40,4...-19,1) võrra ja amlodipiini kasutamisel ligikaudu 3% (-1,7 mikrogrammi/min; 95% CI: -5,6...14,9) võrra, kuigi vererõhu langus oli mõlemas rühmas sarnane.

Uuringus DROP (*The Diovan Reduction of Proteinuria*, proteiinuuria vähendamine Diovan'iga) uuriti täiendavalt valsartaani efektiivsust albumiini uriiniga eritumise vähendamisel 391 hüpertensiivsel patsiendil (vererõhk = 150/88 mmHg), kellel oli II tüüpi diabeet ja albuminuuria (keskmiselt=102 mikrogrammi/min; 20...700 mikrogrammi/min) ning neerufunktsioon säilinud (keskmine seerumi kreatiniini sisaldus = 80 mikromooli/l). Patsiendid randomiseeriti saama ühte valsartaani annust 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.

Hiljutine müokardiinfarkt

VALIANT uuring (*VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial*) oli randomiseeritud, kontrollrühmaga, mitmes riigis läbiviidud topeltpimeuuring, milles osales 14703 patsienti ägeda müokardiinfarktiga ja südame paispuudulikkuse tunnuste, objektiivse leiu või radioloogilise tõestusega ja/või vasaku vatsakese süstoolse düsfunktsiooniga (mida arvestati kui väljutusfraktsiooni $\leq 40\%$ radionukliidventrikulograafial või $\leq 35\%$ ehokardiograafial või vatsakeste kontrasteerimisel angiograafial). Patsiendid randomiseeriti 12 tunni kuni 10 päeva jooksul pärast infarktisümptomite ilmumist ühte kolmest ravirühmast, keskmise ravikestusega kaks aastat: valsartaan, kaptopriil või valsartaani ja kaptopriili kombinatsioon. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli aeg kõigist põhjustest tingitud suremuseni.

Valsartaan on müokardiinfarkti järgse kõigist põhjustest tingitud suremuse vähendamisel sama efektiivne kui kaptopriil. Kõigist põhjustest tingitud suremus oli sarnane valsartaani (19,9%), kaptopriili (19,5%) ja valsartaani + kaptopriili (19,3%) rühmas. Valsartaani kombineerimine kaptopriiliga ei andnud täiendavat kasu võrreldes ainult kaptopriili kasutamisega. Kõigist põhjustest tingitud suremuse osas ei esinenud east, soost, rassist, baasravist või põhihaigusest tingitud erinevusi. Valsartaan vähendas kardiovaskulaarset suremust, pikendas aega esimese kardiovaskulaarse surmani viiva sündmuseni, vähendas hospitaliseerimist südamepuudulikkuse tõttu ja müokardiinfarkti kordumist, taaselustas südameseiskust ning mitteletaalset insulti (teisene lõpptulemus näitaja).

Valsartaani ohutusprofiil oli kooskõlas kliinilise kuluga patsientidel, keda raviti müokardiinfarktijärgselt. Neerufunktsiooni seisukohalt leiti seerumi kreatiniini sisalduse kahekordistumine 4,2%-l valsartaanravi saanud patsientidel, 4,8%-l valsartaan + kaptopriilravi saanud patsientidel ja 3,4%-l kaptopriilravi saanud patsientidel. Ravi katkestati neerufunktsiooni häirete tõttu 1,1%-l valsartaanravi saanud patsientidel, 1,3%-l valsartaan + kaptopriilravi saanud patsientidel ja 0,8%-l kaptopriilravi saanud patsientidel. Müokardiinfarktijärgse patsiendi seisundi hindamine peaks alati hõlmama ka neerufunktsiooni hindamist.

Beetablokaatorite manustamisel koos valsartaani + kaptopriiliga, ainult valsartaaniga või ainult kaptopriiliga ei ilmnunud erinevust kõigist põhjustest tingitud suremuse või kardiovaskulaarse suremuse või haigestumuse osas. Kasutatud uuringuravimist olenemata oli suremus väiksem patsientide grupis, kelle ravis kasutati ka beetablokaatorit, kinnitades veelkord, et beetablokaatorite kasutamine neil patsientidel on tulemuslik.

Südamepuudulikkus

Val-HeFT oli randomiseeritud, kontrollitud, mitmes riigis läbiviidud kliiniline uuring, mis hindas valsartaani toimet haigestumusele ja suremusele võrreldes platseeboga NYHA II (62%), III (36%) ja IV (2%) funktsionaalse klassi südamepuudulikkusega patsientidel, kes said tavapäraselt ravi ja kelle LVEF oli <40% ja vasaku vatsakese diameeter diastolis (LVIDD) >2,9 cm/m². Baasravi sisaldas

AKE-inhibiitoreid (93%), diureetikume (86%), digoksiini (67%) ja beetablokaatoreid (36%). Keskmise jälgimisaeg oli peaaegu kaks aastat. Valsartaani keskmine ööpäevane annus Val-HeFT uuringus oli 254 mg. Uuringu kaks esmast tulemusnäitajat olid: kõigist põhjustest tingitud suremus (aeg surmani) ja haigestumus südamepuudulikkusesse (aeg esimese haigestumisele viitava sündmuseni), mida defineeriti kui surma, äkksurma elustamisega, hospitaliseerimisega südamepuudulikkuse tõttu või intravenoosselt inotroopikumi või vasodilataatori manustamisega 4 tunni jooksul või kauem ilma hospitaliseerimiseta.

Kõikidest põhjustest tingitud suremus ($p=NS$) oli valsartaani (19,7%) ja platseebogruppides (19,4%) sarnane. Peamine kasu oli 27,5% (95% CI: 17 kuni 37%) riski vähenemine esimese südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimiseni kulunud aja osas (13,9% võrreldes 18,5%-ga). Kasu oli suurim patsientidel, kes said platseebot (kogusuremus ja suremus oli 21,9% platseebogrupid vs 25,4% valsartaani grupis) võrreldes patsientidega, kes said kolmikravi AKE-inhibiitori, beetablokaatori ja valsartaaniga.

Kasulikkus suremuse osas oli kõige tulemuslikum patsientidel, kes ei saanud AKE-inhibiitorit ($n=366$). Nendel patsientidel oli kogusuremus valsartaaniga märkimisväärselt vähenenud võrreldes platseeboga 33% (95% CI: -6% kuni 58%) (17,3% valsartaan vs 27,1% platseebo) ja kogusuremus ning haiguse risk oli märkimisväärselt vähenenud 44% (24,9% valsartaan vs 42,5% platseebo).

Patsientidel, kes said AKE-inhibiitorit ilma beetablokaatorita, oli üldine suremus sarnane ($p=NS$) valsartaani (21,8%) ja platseebo (22,5%) grupis. Kogusuremus ning haiguse risk oli märkimisväärselt vähenenud 18,3% (95% CI: 8% kuni 28%) valsartaaniga kui võrreldes platseeboga (31,0% vs 36,3%).

Val-HeFT uuringus ilmnas valsartaaniga ravitud patsientidel platseeboga võrreldes oluline paranemine NYHA funktsionaalse klassi ning südamepuudulikkuse tunnuste (sh hingeldus, väsimus, tursed ja krepitatsioonid) osas. Valsartaani saavate patsientide elukvaliteet oli algtasemega võrreldes parem kui platseebot saanud patsientidel, kui võeti aluseks südamepuudulikkuse elukvaliteedi skaala (*Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life score*). Väljutusfraktsioon oli valsartaaniga ravitud patsientidel algtasemega võrreldes oluliselt suurenenud ja LVIDD oluliselt vähenenud platseebot saanud patsientidega võrreldes.

Valsartan Krka 320 mg

Hüpertensioon

Valsartaani manustamisel hüpertensiooniga patsientidele langeb vererõhk, kuid pulsisagedus ei muutu. Pärast üksikannuse suukaudset manustamist saabus enamusel patsientidest antihüpertensiivne toime 2 tunni jooksul, suurim vererõhu langus saavutati 4...6 tunniga. Pärast manustamist püsis antihüpertensiivne toime enam kui 24 tundi. Korduval manustamisel saabus märkimisväärne vererõhu langus üldiselt 2 nädalaga ja maksimaalne efekt 4 nädalaga ning püsis pikaajalise ravi ajal. Hüdroklorotiasiidiga kombineerimisel saavutati märkimisväärne täiendav vererõhu langus.

Valsartaanravi järsk katkestamine ei põhjusta tagasilöögina hüpertensiooni ega kõrvaltoimeid.

II tüüpi diabeedi ja mikroalbuminuuriaga hüpertensiivsetel patsientidel vähendas valsartaan albumiini eritumist uriiniga. Uuringus MARVAL (*Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*, mikroalbuminuuria vähendamine valsartaaniga) hinnati albumiini uriiniga eritumise vähenemist valsartaani kasutamisel (80...160 mg üks kord ööpäevas) võrreldes amlodipiiniga (5...10 mg üks kord ööpäevas) 332-l II tüüpi diabeediga patsiendil (keskmise 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 kreatiniini sisaldus <120 mikromooli/l). Pärast 24-nädalast ravi oli albumiini uriiniga eritumine vähenenud ($p<0,001$) valsartaani kasutamisel 42% (-24,2 mikrogrammi/min; 95% CI: -40,4...-19,1) võrra ja amlodipiini kasutamisel ligikaudu 3% (-1,7 mikrogrammi/min; 95% CI: -5,6...14,9) võrra, kuigi vererõhu langus oli mõlemas rühmas sarnane.

Uuringus DROP (*The Diovan Reduction of Proteinuria*, proteiinuuria vähendamine Diovan'iga) uuriti täiendavalt valsartaani efektiivsust albumiini uriiniga eritumise vähendamisel 391 hüpertensiivsel patsiendil (vererõhk = 150/88 mmHg), kellel oli II tüüpi diabeet ja albuminuuria (keskmiselt=102 mikrogrammi/min; 20...700 mikrogrammi/min) ning neerufunktsioon säilinud (keskmise seerumi kreatiniini sisaldus = 80 mikromooli/l). Patsiendid randomiseeriti saama ühte valsartaani annust 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.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

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 monoterapiaga 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.

Valsartan Krka 40 mg, 80 mg, 160 mg, 320 mg

Lapsed

Hüpertensioon

Valsartaani antihüpertensiivset toimet on hinnatud neljas randomiseeritud, topeltpimedas kliinilises uuringus, kus osales 561 last vanuses 6...18 aastat ja 165 last vanuses 1...6 aastat.

Kõige sagedasemad kaasuvad haigused olid neerude ja kuseteede häired ning ülekaalulisus, mis võisid soodustada hüpertensiooni teket nendes uuringutes osalenud lastel.

Kliiniline kogemus 6-aastastel või vanematel lastel

Kliinilises uuringus, kus osales 261 hüpertensiivset lapspatsienti vanuses 6...16 aastat, said alla 35 kg kaaluvad patsiendid 10, 40 või 80 mg valsartaani tablette ööpäevas (väike, keskmine ja suur annus) ning ≥ 35 kg kaaluvad patsiendid said 20, 80 ja 160 mg valsartaani tablette ööpäevas (väike, keskmine ja suur annus). 2 nädala möödudes oli valsartaani toimel annusest sõltuvalt langenud nii süstoolne kui diastoolne vererõhk.

Üldiselt langes valsartaani kolme annuse (väike, keskmine ja suur) toimel oluliselt süstoolne vererõhk vastavalt 8, 10 ja 12 mmHg algväärtusest. Patsiendid randomiseeriti uuesti kas jätkama ravi valsartaani sama annusega või kasutama platseebot. Patsientidel, kes jätkasid valsartaani keskmiste ja suurte annuste manustamist, oli süstoolne vererõhk minimaalse plasmakontsentratsiooni puhul -4 ja -7 mmHg madalam kui platseebot saanud patsientidel. Patsientidel, kes said valsartaani väikeses annuses, oli süstoolne vererõhk minimaalse plasmakontsentratsiooni puhul sarnane platseebot saanud patsientidel täheldatuga. Üldiselt oli valsartaani annusest sõltuv antihüpertensiivne toime ühesugune kõikides demograafilistes alagruppides.

Ühes teises kliinilises uuringus, kus osales 300 hüpertensiivset lapspatsienti vanuses 6...18 aastat, randomiseeriti sobilikud patsiendid saama 12 nädala jooksul valsartaani või enalapriili tablette.

Lapsed, kes kaalusid $\geq 18...<35$ kg, said 80 mg valsartaani või 10 mg enalapriili; $\geq 35...<80$ kg kaaluvad lapsed said 160 mg valsartaani või 20 mg enalapriili; ≥ 80 kg kaaluvad patsiendid said 320 mg valsartaani või 40 mg enalapriili. Süstoolse vererõhu langus oli võrreldav valsartaani (15 mmHg) ja enalapriili (14 mmHg) saanud patsientidel (samaväärsuse p-väärtus $<0,0001$). Ühesuguseid tulemusi täheldati ka diastoolse vererõhu puhul, mis langes 9,1 mmHg ja 8,5 mmHg vastavalt valsartaani ja enalapriili puhul.

Kolmandas, avatud kliinilises uuringus, kus osales 150 hüpertensiooniga last vanuses 6...17 aastat, said sobivad patsiendid (süstoolne vererõhk ≥ 95 . protsentiili vanuse, soo ja pikkuse põhjal) valsartaani 18 kuu jooksul, et hinnata ohutust ja taluvust. 150-st uuringus osalenud patsiendist 41 said samaaegselt teist antihüpertensiivset ravimit. Alg- ja säilitusannused määrati kaalukategooriate alusel. Patsiendid kehakaaluga $> 18...< 35$ kg, $\geq 35...< 80$ kg ja $\geq 80...< 160$ kg said 40 mg, 80 mg ja 160 mg ning ühe nädala möödudes suurendati annuseid vastavalt 80 mg, 160 mg ja 320 mg-ni. Pooltel (50,0%, n=75) uuringusse kaasatud patsientidel oli krooniline neeruhaigus, nendest 29,3%-l (44) oli 2. staadiumi (GFR 60...89 ml/min/1,73 m²) või 3. staadiumi (GFR 30...59 ml/min/1,73 m²) krooniline neeruhaigus. Keskmine süstoolse vererõhu langus oli 14,9 mmHg kõikide patsientide (algväärtus 133,5 mmHg), 18,4 mmHg kroonilise neeruhaigusega patsientide (algväärtus 131,9 mmHg) ja 11,5 mmHg ilma kroonilise neeruhaigusega patsientide (algväärtus 135,1 mmHg) seas. Patsientide protsent, kes saavutas üldise vererõhu kontrolli (nii süstoolne kui diastoolne vererõhk < 95 . protsentiili), oli veidi suurem kroonilise neeruhaigusega patsientide rühmas (79,5%) võrreldes kroonilise neeruhaigusega patsientide rühmaga (72,2%).

Kliiniline kogemus alla 6-aastastel lastel

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

Seetõttu ei ole valsartaani kasutamine antud vanuserühmas soovitatav (vt lõik 4.8).

Euroopa Raviamet on loobunud nõudest esitada valsartaani uuringute tulemused laste kõigi alagruppide kohta südamepuudulikkuse ja hiljuti põetud müokardiinfarkti järgse südamepuudulikkuse korral. Informatsiooni saamiseks ravimi kasutamise kohta lastel vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast ainult valsartaani suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas tablettide puhul 2...4 tunniga ja lahuse puhul 1...2 tunniga. Keskmine absoluutne biosaadavus on 23% ja 39% vastavalt tablettide ja lahuse puhul. Koos toiduga manustamisel väheneb valsartaani ekspositsioon (hinnatuna AUC järgi) ligikaudu 40% ja maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ligikaudu 50%, kuigi alates ligikaudu 8. manustamisjärgsest tunnist on valsartaani plasmakontsentratsioon sarnane nii ravimit täis- kui tühja kõhuga manustanud isikutel. AUC vähenemisega ei kaasne aga terapeutilise toime kliiniliselt olulist vähenemist, mistõttu võib valsartaani manustada nii koos toiduga kui ilma.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Valsartaanil on multieksponentsiaalne kineetika ($t_{1/2\alpha} < 1$ t ja $t_{1/2\beta}$ ligikaudu 9 t). Valsartaan elimineerub eelkõige biliaarselt, eritudes roojaga (ligikaudu 83% annusest) ja renaalselt uriiniga (ligikaudu 13% annusest), põhiliselt muutumatul kujul. 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.

Valsartan Krka 40 mg, 80 mg, 160 mg

Südamepuudulikkusega patsiendid

Südamepuudulikkusega patsientidel ja tervetel vabatahtlikel olid keskmine aeg, mis kulus valsartaani maksimumkontsentratsiooni saavutamiseni ja eliminatsiooni poolväärtusaeg sarnased. Valsartaani AUC ja C_{max} väärtused suurenesid koos annuse suurendamisega lineaarselt kogu terapeutilise annusevahemiku ulatuses (40...160 mg kaks korda ööpäevas). Keskmine kumulatsioonifaktor oli ligikaudu 1,7. Valsartaani näiv kliirens oli suukaudsel manustamisel ligikaudu 4,5 l tunnis. Vanus ei mõjutanud ravimi näivat kliirensit südamepuudulikkusega patsientidel.

Valsartan Krka 40 mg, 80 mg, 160 mg, 320 mg

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Neerufunktsiooni häired

Renaalne kliirens moodustab plasma kogukliirensist ainult 30%, mistõttu valsartaani süsteemne biosaadavus ja neerufunktsioon ei ole omavahel seotud. Annust ei ole vaja seega kohandada neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens >10 ml/min). Puuduvad kogemused ohutu kasutamise kohta patsientidel kreatiniini kliirensiga <10 ml/min ja dialüüsipatsientidel, seetõttu tuleb valsartaani nendel patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Valsartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega ega ole tõenäoliselt eemaldatav dialüüsi teel.

Maksakahjustus

Ligikaudu 70% imendunud annusest eritub sapiga ning peamiselt muutumatul kujul. Valsartaan ei läbi ulatuslikku biotransformatsiooni. Täheledatakse, et kerge kuni mõõduka raskusega maksakahjustusega patsientidel suurenes valsartaani ekspositsioon (AUC) ligikaudu 2 korda tervete vabatahtlikega võrreldes. Valsartaani plasmakontsentratsiooni ja maksa düsfunktsiooni raskusastme vahel puudub siiski seos. Valsartaani kasutamist raske maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole uuritud (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Lapsed

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

Neerufunktsiooni häired

Ravimi kasutamist lastel kreatiniini kliirensiga <30 ml/min ja dialüüsi saavatel lastel ei ole uuritud, seetõttu ei ole valsartaani kasutamine nendel patsientidel soovitatav. Lastel kreatiniini kliirensiga >30 ml/min ei ole vaja annust muuta. Tähelepanelikult peab jälgima neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumi sisaldust (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse prekliinilised

uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Emastel rottidel, kes said toksilistes annustes valsartaani (600 mg/kg ööpäevas) gestatsiooni viimastel päevadel ja laktatsiooni ajal, ilmses järglaste elulemuse vähenemine, kehakaalu suurenemise aeglustumine ja arengu hilinemine (kõrvalesta ja kõrvakanali avanemine) (vt lõik 4.6). Need rottidel kasutatud annused (600 mg/kg ööpäevas) on ligikaudu 18 korda suuremad valsartaani maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m^2 baasil (arvutused eeldavad valsartaani suukaudset annust 320 mg ööpäevas 60 kg kaaluval patsiendil).

Mittekliinilistes ohutusuuringutes vähendas valsartaani kasutamine suurtes annustes (200...600 mg kehamassi kg kohta) rottidel punaliblede parameetreid (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit) ja tekitas muutusi neerude hemodünaamikas (vähene plasma ureasisalduse suurenemine ja neerutuubulite hüperplaasia ning basofiilia isasloomadel). Need rottidel kasutatud annused (200 ja 600 mg/kg ööpäevas) on ligikaudu 6 ja 18 korda suuremad valsartaani maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m^2 baasil (arvutused eeldavad valsartaani suukaudset annust 320 mg ööpäevas 60 kg kaaluval patsiendil).

Küünisahvidel tekkisid sarnastel annustel sarnased muutused, kuigi raskekujulisemad, eelkõige neerudes. Neerukahjustused kulgesid koos urea ja kreatiniini kontsentratsiooni tõusuga kuni nefropaatiani.

Mõlemal liigil tekkis ka neerude juksta-glomerulaarrakkude hüpertroofia. Kõik muutused leiti olevat seotud valsartaani farmakoloogilise toimega, mis kutsub eelkõige küünisahvidel esile pikaajalise hüpotensiooni. Inimestel kasutatavate valsartaani annuste puhul ei ole neerude juksta-glomerulaarrakkude hüpertroofia asjakohane.

Lapsed

Valsartaani igapäevane suukaudne manustamine vastsündinud/noortele rottidele (alates 7. sünnijärgsest päevast kuni 70. päevani) annustes 1 mg/kg ööpäevas (see on ligikaudu 10...35% maksimaalsest lastele soovitatavast annusest 4 mg/kg ööpäevas süsteemse ekspositsiooni alusel) põhjustas püsivat, pöördumatut neerukahjustust. Üldnimetatud toimed on angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ja angiotensiin II 1. tüüpi retseptori blokaatorite farmakoloogilise toime tugevnemise oodatav tulemus; need toimed ilmnevad juhul, kui rotte ravitakse esimese 13 elupäeva jooksul.

See periood langeb kokku 36 rasedusnädalaga inimestel, mis võib mõnikord pikeneda kuni 44. nädalani pärast viljastumist. Valsartaani uuringus osalenud noored rotid said ravi kuni 70. päevani ning ei saa välistada toimet neerude arengule (4...6 sünnijärgset nädalat). Neerude funktsionaalne küpsemine kestab inimestel esimese eluaasta jooksul. Seega ei saa välistada selle leiu kliinilist tähtsust alla 1-aastastele lastele, samas ei näita prekliinilised uuringud ohutusega seotud probleeme üle 1-aastastel lastel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon
Kroskarmelloosnaatrium
Koloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 4000
Kollane raudoksiid (E172) - 40 mg, 160 mg ja 320 mg õhukese polümeerikattega tablettides
Punane raudoksiid (E172) - 80 mg, 160 mg ja 320 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, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

40 mg, 80 mg, 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

PVC/PE/PVDC-alumiiniumist blisterpakend 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 120 või 180 tabletti pakendis.

320 mg õhukese polümeerikattega tabletid

PVC/PE/PVDC-alumiiniumist blisterpakend 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 või 98 tabletti pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Valsartan Krka 40 mg: 789812

Valsartan Krka 80 mg: 790012

Valsartan Krka 160 mg: 790112

Valsartan Krka 320 mg: 789912

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.06.2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.09.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuni 2018