

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Valsartan Reddy 40 mg potahované tablety
Valsartan Reddy 80 mg potahované tablety
Valsartan Reddy 120 mg potahované tablety
Valsartan Reddy 160 mg potahované tablety
Valsartan Reddy 320 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg valsartanu.
Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg valsartanu.
Jedna potahovaná tableta obsahuje 120 mg valsartanu.
Jedna potahovaná tableta obsahuje 160 mg valsartanu.
Jedna potahovaná tableta obsahuje 320 mg valsartanu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 40mg potahovaná tableta obsahuje 14,3 mg monohydrátu laktosy (což odpovídá 13,5 mg laktosy).
Jedna 80mg potahovaná tableta obsahuje 28,5 mg monohydrátu laktosy (což odpovídá 27,1 mg laktosy).
Jedna 120mg potahovaná tableta obsahuje 42,8 mg monohydrátu laktosy (což odpovídá 40,6 mg laktosy).
Jedna 160mg potahovaná tableta obsahuje 57,0 mg monohydrátu laktosy (což odpovídá 54,2 mg laktosy).
Jedna 320mg potahovaná tableta obsahuje 114,0 mg monohydrátu laktosy (což odpovídá 108,3 mg laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

40 mg: Žlutě zbarvená, oválná, potahovaná tableta se zkosenými hranami s vyraženým „V“ na jedné straně a „4“ a „0“ na obou stranách půlicí rýhy na druhé straně. Přibližné rozměry tablety: 10,5 mm x 4 mm x 3,6 mm

80 mg: Růžově zbarvená, kulatá, potahovaná tableta se zkosenými hranami s vyraženým „V 80“ na jedné straně tablety a půlicí rýhou na druhé straně. Přibližné rozměry tablety: 9 mm v průměru x 4,6 mm

120 mg: Bílá až téměř bílá, kulatá, potahovaná tableta se zkosenými hranami, s vyraženým „V 120“ na jedné straně tablety a půlicí rýhou na druhé straně. Přibližné rozměry tablety: 11 mm v průměru x 4,7 mm

160 mg: Šedo-oranžové barvy, oválná, potahovaná tableta se zkosenými hranami s vyraženým „V 160“ na jedné straně tablety a půlicí rýhou na druhé straně. Přibližné rozměry tablety: 16,4 x 8 mm x 5,9 mm

320 mg: Světle hnědé barvy, oválná, potahovaná tableta se zkosenými hranami s vyraženým „V

320“ na jedné straně tablety a půlicí rýhou na druhé straně. Přibližné rozměry tablety: 20.5 x 9.5 mm x 7.0 mm

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze (pouze 40 mg)

Léčba hypertenze u dětí a dospívajících ve věku od 6 let do méně než 18 let.

Hypertenze (pouze 80 mg, 120 mg, 160 mg a 320 mg)

Léčba esenciální hypertenze u dospělých a hypertenze u dětí a dospívajících ve věku od 6 let do méně než 18 let.

Recentní infarkt myokardu (pouze 40 mg, 80 mg, 120 mg a 160 mg)

Léčba klinicky stabilních dospělých pacientů se symptomatickým srdečním selháním nebo asymptomatickou systolickou dysfunkcí levé komory po recentním (12 hodin-10 dní) infarktu myokardu (viz body 4.4 a 5.1).

Srdeční selhání (pouze 40 mg, 80 mg, 120 mg a 160 mg)

Léčba dospělých pacientů se symptomatickým srdečním selháním, pokud inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nejsou tolerovány, nebo u pacientů s intolerancí k beta-blokátorům, jako přídatná terapie k inhibitorům ACE, když nelze podat antagonisty mineralokortikoidních receptorů (viz body 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Hypertenze (pouze 80 mg, 120 mg, 160 mg a 320 mg)

Doporučená počáteční dávka valsartanu je 80 mg jednou denně. Zřetelný antihypertenzní účinek je dosažen během 2 týdnů a maximálního účinku je dosaženo během 4 týdnů. U některých pacientů, jejichž krevní tlak není odpovídajícím způsobem upraven, může být dávka zvýšena na 160 mg a maximálně na 320 mg.

Valsartan může být také podáván s jinými přípravky proti hypertenzi (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Užívání společně s diuretikem, jako je hydrochlorothiazid, povede u těchto pacientů k ještě většímu snížení krevního tlaku.

Recentní infarkt myokardu (pouze 40 mg, 80 mg, 120 mg a 160 mg)

U klinicky stabilních pacientů může být léčba zahájena již 12 hodin po infarktu myokardu. Po počáteční dávce dvakrát denně 20 mg má být valsartan titrován na 40 mg, 80 mg a 160 mg dvakrát denně v průběhu několika následujících týdnů. Počáteční dávka je poskytována pomocí 40 mg dělitelné tablety.

Cílová maximální dávka je 160 mg dvakrát denně. Obecně je doporučováno, aby pacienti dosáhli dávky hladiny 80 mg dvakrát denně během dvou týdnů od zahájení léčby a aby cílové maximální dávky, 160 mg dvakrát denně, bylo dosaženo za tři měsíce, podle pacientovy snášenlivosti. Pokud nastane u pacienta symptomatická hypotenze nebo dysfunkce ledvin, má být rozhodnuto o snížení dávky.

Valsartan může být použit u pacientů léčených jinými terapiemi stavu po infarktu myokardu, například trombolitiky, kyselinou acetylsalicylovou, beta blokátory, statiny a diuretiky. Kombinace s inhibitory ACE není doporučována (viz body 4.4 a 5.1). Zhodnocení stavu pacientů po infarktu myokardu má vždy obsahovat vyhodnocení funkce ledvin.

Srdeční selhání (pouze 40 mg, 80 mg, 120 mg a 160 mg)

Doporučená počáteční dávka valsartanu je 40 mg dvakrát denně. Vytitrování na 80 mg a 160 mg dvakrát denně má být provedeno v intervalech nejméně dvou týdnů na nejvyšší dávku tolerovanou pacientem. Má být rozhodnuto o snížení dávky souběžně užívaných diuretik. Maximální denní dávka podaná v klinických studiích byla 320 mg v rozdělených dávkách.

Valsartan může být podáván s další léčbou srdečního selhání. Nicméně trojkombinace inhibitoru ACE, valsartanu a beta-blokátoru nebo kalium šetřícího diuretika se nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.1). Zhodnocení stavu pacientů se srdečním selháním musí vždy zahrnovat vyšetření funkce ledvin.

Další informace pro zvláštní populace

Starší pacienti

Úprava dávkování u starších pacientů není požadována.

Porucha funkce ledvin

Úprava dávky u dospělých pacientů s clearance kreatininu >10 ml/min není požadována (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Valsartan je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, biliární cirhózou a u pacientů s cholestázou (viz body 4.3, 4.4 a 5.2). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater bez cholestázy nemá dávka valsartanu překročit 80 mg.

Pediatrická populace

Hypertenze u dětí

U dětí a dospívajících, kteří nejsou schopni polykat tablety, se doporučuje použití perorálního roztoku valsartanu. Systémová expozice a maximální plazmatická koncentrace valsartanu je přibližně 1,7krát a 2,2krát vyšší u roztoku ve srovnání s tabletami.

Děti a dospívající ve věku od 6 let do méně než 18 let

Úvodní dávka je 40 mg jednou denně u dětí vážících méně než 35 kg a 80 mg jednou denně u dětí vážících 35 kg a více. Dávka má být upravována na základě odpovědi krevního tlaku a snášenlivosti. Maximální dávku studovanou v klinických hodnoceních naleznete v tabulce níže. Vyšší dávky nebyly studovány, a proto nejsou doporučeny.

Hmotnost	Maximální dávka sledovaná v klinických hodnoceních
≥18 kg až <35 kg	80 mg
≥35 kg až <80 kg	160 mg
≥80 kg až ≤160 kg	320 mg

U dětí, které začaly užívat valsartan již před dosažením věku šesti let, prosím následujte dávkování pro perorální roztok valsartanu (děti ve věku 1 až méně než 6 let).

Děti mladší 6 let

U dětí ve věku 1 až 5 let a u dětí, které mají potíže s polykáním tablet, se doporučuje perorální roztok valsartanu. Dostupná data jsou popsána v bodech 4.8, 5.1 a 5.2. Bezpečnost a účinnost valsartanu u dětí mladších než 1 rok nebyla stanovena.

Přechod z perorálního roztoku valsartanu na tablety valsartanu

Pokud je přechod z perorálního roztoku valsartanu na tablety valsartanu považován za klinicky nezbytný, má být podávání zahájeno stejnou dávkou v miligramech. Následně má být prováděno časté monitorování krevního tlaku s ohledem na možné poddávkování a dávka má být dále titrována na základě odpovědi krevního tlaku a snášenlivosti.

Použití u dětí ve věku od 6 let do méně než 18 let s poruchou funkce ledvin

Použití u dětí s clearance kreatininu < 30 ml/min a dětských pacientů na dialýze nebylo studováno, proto není užívání valsartanu u těchto pacientů doporučeno. U dětských pacientů s clearance kreatininu >30 ml/min není nutná úprava dávkování. Ledvinné funkce a hladiny draslíku v séru mají být důkladně monitorovány (viz body 4.4 a 5.2).

Použití u dětí ve věku od 6 let do méně než 18 let s poruchou funkce jater

Tak jako u dospělých je valsartan kontraindikován u dětí s těžkou poruchou funkce jater, biliární cirhózou a pacientů s cholestázou (viz body 4.3, 4.4 a 5.2). Existuje pouze omezená klinická zkušenost s valsartanem u dětí s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater. U těchto pacientů dávka valsartanu nemá překročit 80 mg.

Srdeční selhání a recentní infarkt myokardu u dětí

Vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti není valsartan doporučen pro léčbu srdečního selhání a recentního infarktu myokardu u dětí a dospívajících do 18 let věku.

Způsob podání

Přípravek Valsartan Reddy může být užíván nezávisle na stravě a má být podáván s vodou.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Souběžné užívání přípravku Valsartan Reddy s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hyperkalemie

Souběžné použití se suplementy obsahujícími draslík, diuretika šetřícími draslík, náhradami soli obsahujícími draslík nebo jinými látkami, které mohou zvýšit hladiny draslíku (heparin, atd.) není doporučeno. Monitorování hladin draslíku má být prováděno podle potřeby.

Porucha funkce ledvin

V současnosti neexistuje zkušenost s bezpečným použitím u pacientů s clearance kreatininu < 10 ml/min a u pacientů podstupujících dialýzu, proto má být valsartan používán u těchto pacientů s opatrností. Úprava dávky u dospělých pacientů s clearance kreatininu > 10 ml/min není požadována (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater bez cholestázy má být přípravek Valsartan Reddy používán s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti s deplecí sodíku a/nebo s deplecí tekutin

U pacientů se závažně sníženými hladinami sodíku a/nebo s deplecí tekutin, jako jsou pacienti užívající vysoké dávky diuretik, může výjimečně dojít k symptomatické hypotenzi po zahájení léčby přípravkem Valsartan Reddy. Deplece sodíku a/nebo tekutin mají být upraveny před zahájením léčby přípravkem Valsartan Reddy, například snížením dávky diuretika.

Stenóza ledvinných arterií

U pacientů s bilaterální stenózou ledvinných arterií nebo stenózou arterie jediné ledviny nebylo prokázáno bezpečné použití valsartanu.

Krátkodobé podávání valsartanu dvanácti pacientům s renovaskulární hypertenzí sekundární k unilaterální stenóze ledvinné arterie nezpůsobilo žádné signifikantní změny v renální hemodynamice, hladině kreatininu v séru nebo hladině močovinového dusíku v krvi (BUN - blood urea nitrogen). Přesto mohou jiné látky, které ovlivňují renin-angiotensinový systém zvýšit

hladinu močoviny v krvi a hladinu kreatininu v séru u pacientů s unilaterální stenózou ledvinné arterie, a proto je monitorování funkce ledvin u pacientů léčených valsartanem doporučeno.

Transplantace ledvin

V současnosti není zkušenost s bezpečným používáním valsartanu u pacientů, kteří nedávno podstoupili transplantaci ledvin.

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem nemají být léčeni přípravkem Valsartan Reddy, protože jejich renin-angiotensinový systém není aktivovaný.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Jako u všech ostatních vazodilatátorů je speciální opatrnost indikována u pacientů trpících stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií (HOCM).

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotensinu II (AIIIRA) nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě AIIIRA považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí AIIIRA musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Recentní infarkt myokardu (pouze 40 mg, 80 mg, 120 mg a 160 mg)

U kombinace kaptoprilu a valsartanu nebyl pozorován přídatný klinický přínos, ale naopak bylo zvýšeno riziko nežádoucích účinků v porovnání s léčbou jednotlivými terapiemi (viz body 4.2 a 5.1). Proto není kombinace valsartanu s inhibitory ACE doporučena.

Při zahájení léčby u pacientů po infarktu myokardu má být dodržena opatrnost. Zhodnocení stavu pacientů po infarktu myokardu má vždy obsahovat vyhodnocení funkce ledvin (viz bod 4.2).

Používání přípravku Valsartan Reddy u pacientů po infarktu myokardu často vyústí v určité snížení krevního tlaku, ale přerušení léčby z důvodu pokračující symptomatické hypotenze není obvykle nutné, pokud jsou dodržovány instrukce o dávkování (viz bod 4.2)

Srdeční selhání (pouze 40 mg, 80 mg, 120 mg a 160 mg)

Riziko nežádoucích účinků, zejména hypotenze, hyperkalemie a snížené funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) se může zvýšit, pokud se přípravek Valsartan Reddy používá v kombinaci s inhibitory ACE. U pacientů se srdečním selháním nebyl prokázán žádný klinický přínos pro trojkombinaci inhibitoru ACE, beta-blokátoru a valsartanu (viz bod 5.1). Tato kombinace zřejmě zvyšuje riziko nežádoucích účinků, a proto se nedoporučuje. Trojkombinace inhibitoru ACE, antagonisty mineralokortikoidních receptorů a valsartanu se také nedoporučuje. Použití těchto kombinací má probíhat pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování renálních funkcí, elektrolytů a krevního tlaku.

Opatrnosti je třeba dbát při zahájení léčby u pacientů se srdečním selháním. Zhodnocení stavu pacientů se srdečním selháním musí vždy zahrnovat vyšetření funkce ledvin (viz bod 4.2).

Použití přípravku Valsartan Reddy u pacientů se srdečním selháním často vede ke snížení krevního tlaku, ale přerušení léčby z důvodu pokračující symptomatické hypotenze není obvykle nutné, pokud jsou dodržovány instrukce týkající se dávkování (viz bod 4.2).

U pacientů, jejichž funkce ledvin může být závislá na aktivitě systému renin-angiotensin-aldosteron (např. u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním), byla léčba inhibitory ACE spojena s oligurií a/nebo progresivní azotémií a ve vzácných případech s akutním renálním selháním a/nebo úmrtím. Protože valsartan je blokátorem receptorů pro angiotensin II, nelze

vyločit, že použití přípravku Valsartan Reddy může být spojeno s poruchou funkce ledvin.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány souběžně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Angioedém v anamnéze

U pacientů léčených valsartanem byl zaznamenán angioedém, včetně otoku hrtanu a hlasivkové štěrbině způsobující obstrukci dýchacích cest a/nebo otok obličeje, rtů, hrdla a/nebo jazyka. U některých z těchto pacientů se angioedémem objevil již dříve po podání jiných přípravků včetně ACE inhibitorů. V případě výskytu angioedému se musí léčba valsartanem okamžitě přerušit a valsartan se již nesmí podávat (viz bod 4.8).

Intestinální angioedém

U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotenzin II byl hlášen intestinální angioedém [včetně valsartanu] (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení antagonistů receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba valsartanem má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

Jiné stavy se stimulací renin-angiotensinového systému (pouze 320 mg)

U pacientů, jejichž funkce ledvin může být závislá na aktivitě renin-angiotensinového systému (například pacienti s těžkým městnavým srdečním selháním) byla léčba inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin spojena s oligurií a/nebo progresivní azotemií a ve vzácných případech s akutním selháním ledvin a/nebo smrtí. Protože valsartan je antagonistou angiotensinu II, nemůže být vyloučena možnost, že použití přípravku Valsartan Reddy může být spojeno s poškozením funkce ledvin.

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že souběžné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1). Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány souběžně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Pediatrická populace

Porucha funkce ledvin

Použití u dětí s clearance kreatininu < 30 ml/min a dětských pacientů na dialýze nebylo studováno, proto není užívání valsartanu u těchto pacientů doporučeno. U dětských pacientů s clearance kreatininu > 30 ml/min není nutná úprava dávkování (viz body 4.2 a 5.2). Ledvinné funkce a hladiny draslíku v séru mají být důkladně monitorovány během léčby valsartanem. To platí zejména v případech, kdy je valsartan podáván za přítomnosti dalších stavů (horečka, dehydratace) pravděpodobně vedoucích ke zhoršení ledvinných funkcí.

Porucha funkce jater

Tak jako u dospělých je valsartan kontraindikován u dětí s těžkou poruchou funkce jater, biliární cirhózou a pacientů s cholestázou (viz body 4.3 a 5.2). Existuje pouze omezená klinická zkušenost s valsartanem u dětí s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater. U těchto pacientů dávka valsartanu nemá překročit 80 mg.

Laktosa

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Duální blokáda renin-angiotensinového systému (RAAS) ARB, inhibitory ACE nebo aliskirenem
Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Souběžné použití není doporučeno

Lithium

Reverzibilní vzrůst koncentrací lithia v séru a jeho toxicity byl zaznamenán během souběžného použití lithia s inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu nebo antagonistů angiotensinu II, včetně valsartanu. Pokud je použito této kombinace nezbytné, je doporučeno důsledně monitorovat hladiny lithia v séru. Pokud je též užito diuretikum, riziko toxicity lithia může dále vzrůst.

Diuretika šetřící draslík, suplementy obsahující draslík, náhrady soli obsahující draslík a jiné látky, které mohou zvyšovat hladiny draslíku

Pokud je užívání léčivého přípravku, který ovlivňuje hladiny draslíku, v kombinaci s valsartanem nezbytné, je doporučeno monitorovat hladiny draslíku v plazmě.

Při souběžném použití je vyžadována opatrnost

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), včetně selektivních inhibitorů COX-2, kyseliny acetylsalicylové >3 g/denně a neselektivních NSAID

Při souběžném podání antagonistů angiotensinu II s NSAID může dojít k oslabení účinku proti hypertenzi. Navíc může souběžné použití antagonistů angiotensinu II a NSAID vést ke zvýšenému riziku zhoršení funkce ledvin a ke zvýšení hladin draslíku v séru. Proto je na začátku léčby doporučeno monitorování funkce ledvin stejně tak jako dostatečná hydratace pacienta.

Transportéry

Z *in vitro* údajů vyplývá, že valsartan je substrátem jaterního absorpčního transportního systému OATP1B1/OATP1B3 a jaterního efluxního transportéru MRP2. Klinický význam tohoto zjištění není znám. Souběžné podávání inhibitorů transportérů jaterního vychytávání (např. rifampicin, cyklosporin) nebo efluxních transportérů (např. ritonavir) může zvýšit systémovou expozici valsartanu. Věnujte náležitou pozornost zahajování nebo ukončování souběžné léčby těmito léky.

Další

Ve studiích lékových interakcí s valsartanem nebyly nalezeny klinicky signifikantní interakce valsartanu s následujícími látkami: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorothiazid, amlodipin a glibenklamid.

Pediatrická populace

U hypertenze dětí a dospívajících, u kterých jsou časté výchozí renální abnormality, je doporučena opatrnost při souběžném podávání valsartanu a jiných látek, které inhibují renin-angiotensin-aldosteronový systém, což může zvýšit sérový draslík. Ledvinové funkce a hladiny draslíku v séru mají být důkladně monitorovány.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání antagonistů receptoru angiotensinu II (AIIRA) se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání AIIRA během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenicity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání AIIRA,

pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě AIIRA není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je těhotenství diagnostikováno, léčba pomocí AIIRA musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči AIIRA během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz také bod 5.3 “Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti”). Pokud by došlo k expozici vůči AIIRA od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly AIIRA, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz také body 4.3 a 4.4).

Kojení

Protože nejsou k dispozici informace o užívání valsartanu během kojení, není užívání valsartanu doporučeno a jsou upřednostňovány alternativní léčby s lépe ustanoveným bezpečnostním profilem během kojení, především pokud jde o novorozence nebo předčasně narozené dítě.

Fertilita

Valsartan neměl nežádoucí účinky na reprodukci u samců a samic potkanů po perorální dávce až 200 mg/kg/den. Tato dávka je 6tinásobkem dávky maximální doporučené pro člověka počítáno v mg/m² (výpočet předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta vážícího 60 kg).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebyly provedeny. Při řízení nebo obsluze strojů má být vzato v úvahu, že může dojít k závratí nebo malátnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

V kontrolovaných klinických studiích u pacientů s hypertenzí byla celková incidence nežádoucích účinků srovnatelná s placebem a je konzistentní s farmakologií valsartanu. Incidence nežádoucích účinků se nejevila být vázána na dávku nebo délku léčby a nebyl prokázán také žádný vztah k pohlaví, věku nebo rase.

Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích, po uvedení přípravku na trh a laboratorní nálezy jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů.

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou řazeny podle četnosti, nejčtenější první, a podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. U všech nežádoucích účinků zaznamenaných po uvedení přípravku na trh a u laboratorních nálezů není možné použít žádnou četnost nežádoucích účinků, a proto jsou v tabulce uvedeny s četností „není známo“.

- Hypertenze

Poruchy krve a lymfatického systému	
Není známo	Snížená hladina hemoglobinu, snížená hladina hematokritu, neutropenie,
Poruchy imunitního systému	
Není známo	Hypersenzitivita včetně sérové nemoci
Poruchy metabolismu a výživy	
Není známo	Vzrůst hladiny draslíku v séru, hyponatremie

Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Závrať
Cévní poruchy	
Není známo	Vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	Kašel
Gastrointestinální poruchy	
Méně časté	Abdominální bolest
Velmi vzácné	Intestinální angioedém
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	Zvýšení hodnot jaterních testů včetně zvýšené hladiny bilirubinu v séru
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Není známo	Angioedém, bulózní dermatitida, vyrážka, svědění
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Není známo	Myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo	Selhání a poškození ledvin, zvýšená hladina kreatininu v séru
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté	Únava

Paediatric population

Hypertenze

Antihypertenzní účinek valsartanu byl vyhodnocen ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených klinických studiích (obě studie byly následovány pokračovací fází) a jedné otevřené studii. Tyto studie zahrnovaly 711 pediatrických pacientů ve věku od 6 do méně než 18 let, jak s chronickým onemocněním ledvin (CKD – chronic kidney disease) tak bez něj, z nichž 560 pacientům byl podáván valsartan. S výjimkou ojedinělých gastrointestinálních onemocnění (jako je bolest břicha, nauzea, zvracení) a závrať, nebyly identifikovány žádné významné rozdíly v typu, četnosti a závažnosti nežádoucích účinků v bezpečnostním profilu pediatrických pacientů ve věku od 6 do méně než 18 let ve srovnání s dřívějšími hlášeními u dospělých pacientů.

Neurokognitivní a vývojová analýza u dětí od 6 do 16 let neodhalila žádný celkový nežádoucí dopad po léčbě valsartanem po dobu 1 roku.

Byla provedena souhrnná analýza 560 pediatrických hypertenzních pacientů (ve věku 6-17 let) léčených buď monoterapií valsartanem [n = 483] nebo kombinovanou antihypertenzní terapií včetně valsartanu [n = 77]. Z 560 pacientů, mělo 85 pacientů (15,2 %) CKD (výchozí GFR < 90 ml/min/1,73 m²). Celkem 45 pacientů (8,0 %) ukončilo studii kvůli nežádoucím účinkům. Celkem 111 pacientů (19,8 %) mělo nežádoucí reakci na lék (ADR), přičemž nejčastěji byly hlášeny bolest hlavy (5,4 %), závrať (2,3 %) a hyperkalemie (2,3 %). U pacientů s CKD byly nejčastějšími nežádoucími účinky hyperkalemie (12,9 %), bolest hlavy (7,1 %), zvýšená hladina kreatininu v krvi (5,9 %) a hypotenze (4,7 %). U pacientů bez CKD byly nejčastějšími nežádoucí účinky bolest hlavy (5,1 %) a závrať (2,7 %). Nežádoucí účinky byly pozorovány častěji u pacientů užívajících valsartan v kombinaci s jinými antihypertenzivy než samotný valsartan.

Antihypertenzní účinek valsartanu u dětí ve věku od 1 do méně než 6 let byl hodnocen ve třech randomizovaných, dvojité zaslepených klinických studiích (po každé z nich následovala extenze). V první studii u 90 dětí ve věku od 1 do méně než 6 let byla pozorována dvě úmrtí a izolované případy výrazného zvýšení jaterních aminotransferáz. Tyto případy se vyskytly u populace, která měla významné komorbidity. Příčinný vztah k valsartanu nebyl prokázán. Ve dvou následujících studiích, ve kterých bylo randomizováno 202 dětí ve věku od 1 do méně než 6 let, nedošlo při léčbě valsartanem k významnému zvýšení jaterních aminotransferáz ani k úmrtí.

V souhrnné analýze dvou následných studií u 202 hypertenzních dětí (ve věku od 1 roku do méně

než 6 let) byli všichni pacienti léčeni monoterapií valsartanem v dvojité zaslepených obdobích (s výjimkou období vysazení placebo). Z toho 186 pacientů pokračovalo v extenzi studie nebo v otevřené studii. Z 202 pacientů mělo 33 (16,3 %) CKD (výchozí hodnota eGFR < 90 ml / min). Ve dvojité zaslepeném období přerušili léčbu dva pacienti (1 %) kvůli nežádoucí příhodě a v otevřené studii nebo v extenzi čtyři pacienti (2,1 %) kvůli nežádoucí příhodě. Ve dvojité zaslepeném období mělo 13 (7,0 %) pacientů alespoň jeden ADR. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly zvracení n = 3 (1,6 %) a průjem n = 2 (1,1 %). Ve skupině CKD byl jeden ADR (průjem). V otevřené studii mělo 5,4 % pacientů (10/186) alespoň jeden ADR. Nejčastějším ADR byla snížená chuť k jídlu, která byla hlášena dvěma pacienty (1,1 %). Ve dvojité zaslepeném i otevřeném období byla u jednoho pacienta v každém období hlášena hyperkalemie. Nebyly zjištěny žádné případy hypotenze nebo závratě ve dvojité zaslepeném období nebo v otevřeném období.

Hyperkalemie byla častěji pozorována u dětí a dospívajících ve věku od 1 do méně než 18 let s chronickým onemocněním ledvin (CKD). Riziko hyperkalemie může být vyšší u dětí ve věku 1 až 5 let ve srovnání s dětmi ve věku 6 až méně než 18 let.

Bezpečnostní profil zaznamenaný v kontrolovaných klinických studiích u pacientů se stavem po infarktu myokardu a/nebo srdečním selhání se liší od celkového bezpečnostního profilu zaznamenaného u pacientů s hypertenzí. Tato odlišnost může souviset se základním onemocněním pacienta. Nežádoucí účinky, které se vyskytly u pacientů po infarktu myokardu a/nebo srdečním selhání jsou uvedeny níže.

- Stav po infarktu myokardu a/nebo srdečním selhání (zaznamenaný pouze u dospělých pacientů)

Poruchy krve a lymfatického systému	
Není známo	Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	
Není známo	Hypersenzitivita včetně sérové nemoci
Poruchy metabolismu a výživy	
Méně časté	Hyperkalemie
Není známo	Vzrůst hladiny draslíku v séru, hyponatremie
Poruchy nervového systému	
Časté	Závrať, posturální závrať
Méně časté	Mdloby, bolest hlavy
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Závrať
Srdeční poruchy	
Méně časté	Srdeční selhání
Cévní poruchy	
Časté	Hypotenze, ortostatická hypotenze
Není známo	Vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	Kašel
Gastrointestinální poruchy	
Méně časté	Nauzea, průjem
Velmi vzácné	Intestinální angioedém
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	Zvýšení hodnot jaterních testů
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Méně časté	Angioedém
Není známo	Bulózní dermatitida, vyrážka, svědění
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Není známo	Myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	Selhání a poškození ledvin
Méně časté	Akutní selhání ledvin, zvýšená hladina kreatininu
Není známo	Zvýšená hladina močovinnového dusíku v krvi

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté	Astenie, únava

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Symptomy

Předávkování valsartanem může vyústit ve výraznou hypotenzi, která může vést ke sníženému stavu vědomí, kolapsu krevního oběhu a/nebo šoku.

Léčba

Terapeutická opatření závisí na době požití a typu a závažnosti symptomů; stabilizace krevního oběhu je prioritou.

Pokud dojde k hypotenzi, má být pacient uložen do pozice lehu na zádech a má být provedena korekce krevního objemu.

Odstranění valsartanu pomocí hemodialýzy je nepravděpodobné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotensinový systém; Antagonisté angiotensinu II, samotní, ATC kód: C09CA03.

Valsartan je perorálně účinný, silný a specifický antagonist receptoru pro angiotensin II (Ang II). Působí selektivně na poddruh receptoru AT₁, který je zodpovědný za známé účinky angiotensinu II. Zvýšené hladiny Ang II v plazmě po bloádě receptoru AT₁ valsartanem může stimulovat nezablokovaný receptor AT₂, který pravděpodobně vyvažuje účinek receptoru AT₁. Valsartan neprojevuje žádnou částečnou agonistickou aktivitu na receptor AT₁ a má mnohem (asi 20 000krát) vyšší afinitu pro receptor AT₁ než pro receptor AT₂. Není známo, že by se valsartan vázal na jiné receptory hormonů nebo je blokoval nebo se vázal nebo blokoval iontové kanály, o nichž je známo, že jsou důležité při regulaci kardiovaskulárního systému.

Valsartan neinhibuje ACE (také známý jako kinináza II), který mění Ang I na Ang II a degraduje bradykinin. Protože nemají vliv na ACE a nepotencují bradykinin nebo substanci P, je nepravděpodobné, že by antagonisté angiotensinu II byli asociováni s kašláním. V klinických studiích, kde byl porovnáván valsartan s inhibitory ACE, byla incidence suchého kašle signifikantně ($P < 0,05$) nižší u pacientů léčených valsartanem než u pacientů léčených inhibitory ACE (2,6 % oproti 7,9 %). V klinické studii pacientů, kteří prodělali suchý kašel během léčby inhibitory ACE, 19,5 % subjektů studie léčených valsartanem a 19,0 % osob léčených thiazidovým diuretikem kašlalo v porovnání s 68,5 % osob, které byly léčeny inhibitory ACE ($P < 0,05$).

Hypertenze (pouze 80 mg, 120 mg 160 mg a 320 mg)

Podání valsartanu pacientům s hypertenzí vyústilo v redukci krevního tlaku bez ovlivnění frekvence pulzu.

U většiny pacientů dochází po podání jednorázové perorální dávky k nástupu antihypertenzního účinku během 2 hodin a nejvyššího snížení krevního tlaku je dosaženo během 4-6 hodin.

Antihypertenzní účinek přetrvává po dobu 24 hodin po podání dávky. Během opakovaného podávání je zřetelný antihypertenzní účinek dosažen v průběhu 2 týdnů a maximálního účinku je dosaženo během 4 týdnů, a ten při dlouhodobé léčbě přetrvává. Při kombinaci s hydrochlorothiazidem je dosaženo signifikantního navýšení redukce krevního tlaku.

Náhlé vysazení valsartanu nebylo spojeno s návratem hypertenze (rebound) nebo jinými nežádoucími klinickými účinky.

U pacientů s hypertenzí, diabetem 2 typu a mikroalbuminurií valsartan způsobil redukcí vylučování albuminu močí. Ve studii MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) bylo dosaženo redukce vylučování albuminu močí (UAE) u valsartanu (80-160 mg/jednou denně) oproti amlodipinu (5-10 mg/jednou denně) u 332 pacientů s diabetem 2 typu (průměrný věk: 58 let; 265 mužů) a s mikroalbuminurií (valsartan: 58 µg/min; amlodipin: 55,4 µg/min), s normálním nebo vysokým krevním tlakem a se zachovanou funkcí ledvin (kreatinin v krvi < 120 µmol/l). Za 24 týdnů bylo UAE sníženo ($p < 0,001$) o 42 % (-24,2 µg/min; 95% interval spolehlivosti: -40,4 až -19,1) u valsartanu a přibližně o 3 % (-1,7 µg/min; 95% interval spolehlivosti: -5,6 až 14,9) u amlodipinu, a to i přesto, že byly u obou skupin obdobné hodnoty snížení krevního tlaku.

Studie DROP (The Diovan Reduction of Proteinuria) dále zkoumala účinnost valsartanu v redukcí UAE u 391 pacientů s hypertenzí (krevní tlak=150/88 mm Hg) a s diabetem 2 typu, albuminurií (průměr=102 µg/min; 20-700 µg/min) a zachovanou funkcí ledvin (průměrná hladina kreatininu v séru = 80 µmol/l). Pacienti byli randomizováni do skupin užívajících jednu ze 3 dávek valsartanu (160, 320 a 640 mg/jednou denně) a léčeni po dobu 30 týdnů. Účelem této studie bylo určení optimální dávky valsartanu pro redukcí UAE u pacientů s hypertenzí a s diabetem 2 typu. Za 30 týdnů došlo k signifikantnímu snížení procentuální změny u UAE o 36 % oproti počáteční hodnotě u valsartanu 160 mg (95% interval spolehlivosti: 22 až 47 %) a o 44 % u valsartanu 320 mg (95% interval spolehlivosti: 31 až 54 %). Shrnutím byl fakt, že 160-320 mg valsartanu způsobilo klinicky relevantní redukcí UAE u pacientů s hypertenzí a s diabetem 2 typu.

Recentní infarkt myokardu (pouze 40 mg, 80 mg, 120 mg a 160 mg)

Studie valsartanu při akutním infarktu myokardu (VALIANT) byla randomizovanou, kontrolovanou, mezinárodní, dvojitě zaslepenou studií 14 703 pacientů s akutním infarktem myokardu a známkami, symptomy nebo radiologickým průkazem kongestivního srdečního selhání a/nebo průkazem dysfunkce systoly levé komory (manifestované jako ejekční frakce ≤ 40 % pomocí radionuklidové ventrikulografie nebo ≤ 35 % pomocí echokardiografie nebo ventrikulární kontrastní angiografie). Pacienti byli randomizováni během 12 hodin až 10 dní po vzniku symptomů infarktu myokardu k léčbě valsartanem, kaptoprilem nebo kombinací obou. Průměrná doba léčby byla dva roky. Primárním cílovým parametrem byla doba do mortality z jakékoliv příčiny.

Valsartan byl stejně účinný jako kaptopril při snížení mortality z jakékoliv příčiny po infarktu myokardu. Mortalita z jakékoliv příčiny byla podobná u skupiny užívající valsartan (19,9 %), kaptopril (19,5 %) a kombinaci valsartanu s kaptoprilem (19,3 %). Kombinace valsartanu s kaptoprilem nepřinesla další přínos oproti samotnému kaptoprilu. Nebyl zjištěn rozdíl mezi valsartanem a kaptoprilem u mortality z jakékoliv příčiny na základě věku, pohlaví, rasy, základní léčbě nebo základním onemocněním. Valsartan byl účinný také při prodloužení doby dožití a při poklesu kardiovaskulární mortality, hospitalizace pro srdeční selhání, recidivujícího infarktu myokardu, resuscitované zástavy srdce a nefatální cévní mozkové přírody (sekundární složený parametr účinnosti).

Bezpečnostní profil valsartanu byl konzistentní s klinickým průběhem u pacientů léčených po stav po infarktu myokardu. Při zjišťování funkce ledvin bylo zaznamenáno zdvojnásobení hladiny kreatininu v séru u 4,2 % pacientů léčených valsartanem, u 4,8 % pacientů léčených kombinací valsartanu s kaptoprilem a u 3,4 % pacientů léčených kaptoprilem. K přerušení léčby z důvodu různých typů dysfunkce ledvin došlo u 1,1 % pacientů léčených valsartanem, u 1,3 % pacientů léčených kombinací valsartanu s kaptoprilem a u 0,8 % pacientů léčených kaptoprilem. Vyšetření funkce ledvin má být součástí hodnocení stavu pacientů po infarktu myokardu.

Nebyl zjištěn rozdíl v mortalitě z jakékoliv příčiny, kardiovaskulární mortalitě nebo morbiditě při podání beta blokátorů společně s kombinací valsartanu s kaptoprilem, samotného valsartanu nebo samotného kaptoprilu. Bez ohledu na léčbu byla nižší mortalita ve skupině pacientů léčených beta blokátorem, což naznačuje, že byl v této studii dosažen známý přínos beta blokátoru v této populaci.

Srdeční selhání (pouze 40 mg, 80 mg, 120 mg a 160 mg)

Val-HeFT byl randomizovanou, kontrolovanou, mezinárodní klinickou studií valsartanu v porovnání s placebem na morbiditu a mortalitu u 5 010 pacientů se srdečním selháním klasifikovaným podle NYHA na třídu II (62 %), III (36 %) a IV (2 %), kteří užívali obvyklou terapii s LVEF <40 % a měli vnitřní diastolický průměr levé komory (LVIDD) >2,9 cm/m². Základní terapie zahrnovala inhibitory ACE (93 %), diuretika (86 %), digoxin (67 %) a beta blokátory (36 %). Průměrná doba sledování byla téměř dva roky. Průměrná denní dávka valsartanu ve studii Val-HeFT byla 254 mg. Studie měla dva primární parametry účinnosti: mortalitu z jakékoliv příčiny (doba do úmrtí) a kombinovanou morbiditu mortality a srdečního selhání (doba k první morbidní události) definovanou jako smrt, náhlou smrt s resuscitací, hospitalizaci pro srdeční selhání nebo podání intravenózních inotropních nebo vazodilatačních látek po dobu čtyř a více hodin bez hospitalizace.

Mortalita z jakékoliv příčiny byla obdobná (p=NS) u skupiny užívající valsartan (19,7 %) a u skupiny užívající placebo (19,4 %). Hlavním přínosem bylo 27,5 % (95% interval spolehlivosti: 17 až 37 %) snížení rizika pro dobu k první hospitalizaci pro srdeční selhání (13,9 % oproti 18,5 %). Výsledky, které naznačují upřednostnění placeba (kombinovaná mortalita a morbidita byla 21,9 % u placeba oproti 25,4 % skupiny užívající valsartan) byly pozorovány u pacientů, kteří užívali trojitou kombinaci inhibitoru ACE, beta blokátoru a valsartanu.

Přínosy u morbidit byly největší u podskupiny pacientů, kteří neužívali inhibitor ACE (n=366). V této podskupině byla mortalita z jakékoliv příčiny signifikantně snížena u valsartanu v porovnání s placebem o 33 % (95% interval spolehlivosti: -6 % až 58 %) (17,3 % u valsartanu oproti 27,1 % u placeba) a kombinované riziko mortality a morbidit bylo signifikantně sníženo o 44 % (24,9 % u valsartanu oproti 42,5 % u placeba).

U pacientů užívajících inhibitor ACE bez beta-blokátoru byla mortalita z jakékoliv příčiny obdobná (p=nestanoveno) u skupiny užívající valsartan (21,8 %) a u placeba (22,5 %). Kombinované riziko mortality a morbidit bylo signifikantně sníženo o 18,3 % (95% interval spolehlivosti: 8 % až 28 %) u valsartanu v porovnání s placebem (31,0 % oproti 36,3 %).

V celé populaci studie Val-HeFT bylo prokázáno signifikantní zlepšení v třídách NYHA a známek a symptomů srdečního selhání včetně dušnosti, únavy, edému a chropů u pacientů léčených valsartanem v porovnání s placebem. Pacienti léčení valsartanem měli v porovnání s placebem lepší kvalitu života, což bylo prokázáno změnou ve Stupnici kvality života osob se srdečním selháním státu Minnesota v průběhu studie. Ejekční frakce byla u pacientů léčených valsartanem v porovnání s placebem signifikantně zvýšena a LVIDD signifikantně snížen při porovnání hodnot ze začátku a konce studie.

Jiné: duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotensin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo

kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat souběžně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotensin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocnění, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Pediatrická populace

Hypertenze

Antihypertenzní účinek valsartanu byl hodnocen ve čtyřech randomizovaných, dvojité zaslepených klinických studiích u 561 pacientů ve věku od 6 do méně než 18 let a u 165 pacientů ve věku 1 až 6 let. Onemocnění ledvin a močového systému, a obezita byly nejčastějšími základními stavy, které potenciálně přispívaly k hypertenzi dětí zařazených do těchto studií.

Klinická zkušenost u dětí ve věku 6 let a více

V klinické studii zahrnující 261 dětí s hypertenzí ve věku 6 až 16 let dostávali pacienti vážící < 35 kg 10, 40 nebo 80 mg valsartanu denně (nízká, střední a vysoká dávka), a pacienti vážící ≥ 35 kg dostávali 20, 80 a 160 mg valsartanu denně (nízká, střední a vysoká dávka). Po 2 týdnech valsartan snížil systolický i diastolický tlak v závislosti na dávce. Obecně tři dávkovací stupně valsartanu (nízká, střední a vysoká) významně snížily systolický tlak o 8, 10, respektive o 12 mm Hg z výchozí hodnoty. Pacienti byli přerandomizováni tak, že buď pokračovali v užívání stejné dávky valsartanu nebo byli převedeni na placebo. U pacientů, kteří pokračovali v léčbě střední nebo vysokou dávkou valsartanu, byl systolický tlak o -4 a -7 mmHg nižší než u pacientů, kteří dostávali placebo. Pacienti, kteří užívali nízkou dávku valsartanu bylo snížení systolického tlaku podobné jako u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Obecně byl na dávce závislý antihypertenzní účinek valsartanu konzistentní napříč všemi demografickými podskupinami.

Ve druhé klinické studii zahrnující 300 pediatrických pacientů od 6 až do méně než 18 let, byli vhodní pacienti randomizováni tak, aby dostávali valsartan nebo enalapril po dobu 12 týdnů. Děti vážící mezi ≥ 18 kg a < 35 kg užívali 80 mg valsartanu nebo 10 mg enalaprilu; pacienti mezi ≥ 35 kg a < 80 kg dostávali 160 mg valsartanu nebo 20 mg enalaprilu; pacienti vážící ≥ 80 kg užívali 320 mg valsartanu nebo 40 mg enalaprilu. Snížení systolického krevního tlaku bylo srovnatelné u pacientů, kteří užívali valsartan (15 mmHg) a enalapril (14 mmHg) (u non-inferiorního testu $p < 0,0001$). Konzistentní výsledky byly pozorovány u snížení diastolického krevního tlaku o 9,1 mm Hg a 8,5 mmHg u valsartanu, respektive enalaprilu.

Ve třetí otevřené klinické studii zahrnující 150 pediatrických hypertenzních pacientů ve věku 6 až 17 let, byl valsartan podáván vhodným pacientům (systolický krevní tlak ≥ 95 percentil pro věk, pohlaví a výšku) po dobu 18 měsíců, pro vyhodnocení bezpečnosti a snášenlivosti. Z celkového počtu 150 pacientů, kteří se účastnili této studie, byly souběžně podány antihypertenzní léky 41 pacientům. Pacientům byla podána dávka pro počáteční a udržovací léčbu na základě jejich hmotnostní kategorie. Pacienti s tělesnou hmotností od 18 do < 35 kg dostali dávku 40 mg, pacienti s tělesnou hmotností ≥ 35 až < 80 kg dostali dávku 80 mg a pacienti s tělesnou hmotností ≥ 80 až < 160 kg dostali dávku 160 mg. Po jednom týdnu léčby byly dávky příslušným způsobem titrovány na 80 mg, 160 mg a 320 mg. Polovina pacientů zařazených do studie (50,0 %; $n = 75$) měla CKD, z nichž 29,3 % (pacientů) 44 mělo CKD 2. stupně (GFR 60-89 ml / min / 1,73 m²) nebo 3. stupně (GFR 30-59 ml / min / 1,73 m²). Průměrné snížení systolického krevního tlaku u všech pacientů

bylo 14,9 mmHg (výchozí hodnota 133,5 mmHg), 18,4 mmHg u pacientů s CKD (výchozí hodnota 131,9 mmHg) a 11,5 mmHg u pacientů bez CKD (výchozí hodnota 135,1 mmHg). Procento pacientů, kteří dosáhli celkové kontroly krevního tlaku (systolického a diastolického BP <95 percentilu), bylo mírně vyšší u skupiny CKD (79,5 %) ve srovnání se skupinou bez CKD (72,2 %).

Klinická zkušenost u dětí mladších 6 let

Byly provedeny tři klinické studie s 291 pacienty od 1 roku do 5 let. V těchto studiích nebylo zařazeno žádné dítě mladší 1 roku.

V první studii s 90 pacienty nebyla prokázána odpověď na dávku, ale ve druhé studii se 75 pacienty byla vyšší dávka valsartanu spojována s vyšším snížením krevního tlaku.

Třetí studie byla 6týdenní randomizovaná dvojité zaslepená studie k vyhodnocení odpovědi na dávku valsartanu u 126 dětí ve věku 1 až 5 let s hypertenzí, s nebo bez CKD randomizovanou buď na 0,25 mg/kg nebo 4 mg/kg tělesné hmotnosti. V cílovém parametru bylo snížení průměrného systolického krevního tlaku (MSBP)/ průměrného diastolického krevního tlaku (MSDBP) u valsartanu 4,0 mg/kg v porovnání s valsartanem 0,25 mg/kg 8,5/6,8 mmHg oproti 4,1/0,3 mmHg; ($p = 0,0157$ / $p < 0,0001$). Podobně podskupina CKD také vykazovala snížení MSBP/MSDBP s valsartanem 4,0 mg/kg v porovnání s 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg vs 1,2 / +1,3 mmHg).

Evropská léková agentura nevyžadovala povinnost předložit výsledky studií s valsartanem u všech podskupin dětských pacientů se srdečním selháním po infarktu myokardu. Viz bod 4.2 informující o použití u pediatrické populace.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Po perorálním podání samotného valsartanu v tabletové formě je dosažena vrcholová koncentrace valsartanu v plazmě za 2–4 hodiny, u roztoku je jí dosaženo za 1-2 hodiny. Průměrná absolutní biologická dostupnost při užívání tablet je 23 %, u roztoku 39 %. Systémová expozice a vrcholová plazmatická koncentrace valsartanu jsou při podání roztoku přibližně 1,7krát a 2,2krát vyšší v porovnání s tabletami.

Jídlo snižuje expozici (měřeno pomocí AUC) valsartanu přibližně o 40 % a vrcholovou koncentraci v plazmě (C_{max}) přibližně o 50 %, přestože přibližně po 8 hod. po podání dávky jsou koncentrace valsartanu v plazmě obdobné pro skupinu najezených osob i skupinu osob, která byla nalačno. Toto snížení AUC přesto není doprovázeno klinicky signifikantním snížením terapeutického účinku a valsartan proto může být užíván s jídlem i bez něho.

Distribuce:

Distribuční objem valsartanu v ustáleném stavu po intravenózním podání je přibližně 17 litrů, což značí, že valsartan není do tkání distribuován ve značném množství. Valsartan je silně vázán na proteiny séra (94–97 %), především na sérový albumin.

Biotransformace:

Valsartan není extenzivně biotransformován, protože pouze asi 20 % dávky je nalezeno jako metabolity. Hydroxymetabolit byl identifikován v plazmě v nízkých koncentracích (méně než 10 % AUC valsartanu), Tento metabolit není farmakologicky aktivní.

Eliminace:

Valsartan má multiexponenciální kinetiku rozpadu ($t_{1/2\alpha} < 1$ hod. a $t_{1/2\beta}$ přibližně 9 hod.). Valsartan je primárně vylučován žlučí do stolice (přibližně 83 % dávky) a ledvinami do moči (přibližně 13 % dávky), převážně jako nezměněný lék. Po intravenózním podání je plazmatická clearance valsartanu přibližně 2 l/hod. a jeho renální clearance je 0,62 l/hod. (přibližně 30 % celkové clearance). Poločas valsartanu je 6 hodin.

U pacientů se srdečním selháním (pouze 40 mg, 80 mg, 120 mg a 160 mg):

Průměrný čas dosažení vrcholové koncentrace a poločas vylučování valsartanu u pacientů se srdečním selháním jsou obdobné hodnotám pozorovaným u zdravých dobrovolníků. Hodnoty AUC a C_{\max} valsartanu jsou téměř úměrné rostoucí dávce v rozsahu klinického dávkování (40 až 160 mg dvakrát denně). Průměrný faktor kumulace je přibližně 1,7. Zdánlivá clearance valsartanu po perorálním podání je přibližně 4,5 l/hod. Věk neovlivňuje zřejmou clearance u pacientů se srdečním selháním.

Speciální populace

Starší osoby

O trochu vyšší systémová expozice valsartanu byla pozorována u některých starších osob v porovnání s mladšími osobami; přesto tento fakt nemá žádnou klinickou signifikanci.

Porucha funkce ledvin

Jak bylo očekáváno pro látku, jejíž renální clearance je pouze 30 % celkové plazmatické clearance nebyla pozorována korelace mezi funkcí ledvin a systémovou expozicí valsartanu. Úprava dávky proto není u pacientů s poruchou funkce ledvin vyžadována (kreatininová clearance > 10 ml/min). V současnosti neexistují zkušenosti s bezpečným použitím u pacientů s kreatininovou clearance < 10 ml/min a u pacientů podstupujících dialýzu, proto má být u těchto pacientů valsartan používán s opatrností (viz body 4.2 a 4.4). Valsartan je silně vázán na proteiny plazmy a jeho odstranění pomocí dialýzy je nepravděpodobné.

Porucha funkce jater

Přibližně 70 % absorbované dávky je eliminováno žlučí, převážně v nezměněné formě. Valsartan nepodléhá významnější biotransformaci. Zdvojnásobení expozice (AUC) v porovnání se zdravými osobami byla pozorována u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater. Přesto nebyla pozorována korelace mezi koncentracemi valsartanu v plazmě a rozsahem dysfunkce jater. Zjištěná hodnota AUC byla prakticky dvojnásobná u pacientů s biliární cirhózou nebo u pacientů s obstrukcí žlučovéhoodu. Valsartan nebyl studován u pacientů s těžkou dysfunkcí jater (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Ve studii u 26 dětských pacientů s hypertenzí (ve věku 1 až 6 let), kteří dostávali jednorázovou dávku valsartanu ve formě suspenze (průměr 0,9 až 2 mg/kg, maximální dávka 80 mg), byla clearance (litr/hod./kg) valsartanu srovnatelná napříč věkovou hranicí 1 rok až 16 let a podobná ve srovnání s dospělými pacienty, kteří dostávali stejnou lékovou formu (viz Absorpce v bodě 5.2).

Porucha funkce ledvin

Použití u dětí s clearance kreatininu < 30 ml/min a dětských pacientů na dialýze nebylo studováno, proto není užívání valsartanu u těchto pacientů doporučeno. U dětských pacientů s clearance kreatininu > 30 ml/min není nutná úprava dávkování. Ledvinné funkce a hladiny draslíku v séru mají být důkladně monitorovány (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Mateřské toxické dávky u potkanů (600 mg/kg/den) během posledních dní březosti a během kojení vedly ke snížení přežívání, menším přírůstkům hmotnosti a opožděnému vývoji (odstouplé boltce a otevření ušního kanálu) mláďat (viz bod 4.6). Tyto dávky u potkanů (600 mg/kg/den) jsou přibližně osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu mg/m^2 (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg).

V neklinických bezpečnostních studiích způsobily vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg tělesné hmotnosti) u potkanů redukci parametrů červených krvinek (erytrocyty, hemoglobin,

hematokrit) a byly prokázány změny v hemodynamice ledvin (lehce zvýšená hladina močoviny v plazmě a hyperplazie ledvinných tubulů a bazofilie u samců). Tyto dávky u potkanů (200 až 600 mg/kg/den) jsou přibližně šesti až osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu mg/m^2 (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg).

U kosmanů užívajících obdobné dávky došlo k obdobným, ale závažnějším změnám, především v ledvinách, kde tyto změny vedly k nefropatii se zvýšenou hladinou močoviny a kreatininu.

Hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin byla pozorována také u obou druhů. Všechny změny jsou způsobeny farmakologickým účinkem valsartanu, který způsobuje prodlouženou hypotenzi, především u kosmanů. Při užívání terapeutických dávek u lidí nemá pravděpodobně hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin žádnou relevanci.

Pediatrická populace

Perorální denní dávka valsartanu v dávkách méně než 1 mg/kg/den (což je cca 10-35 % maximální doporučené dávky u dětí 4 mg/kg/den stanovené na základě systémové expozice) mělo u čerstvě narozených/mladých potkanů (od 7 postnatálního dne do dne 70) za následek perzistentní nevratné poškození ledvin. Tyto účinky ukazují na očekávaný přehnaný farmakologický efekt inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu a blokátorů receptoru typu 1 angiotensinu II; takovýto účinek byl pozorován, jestliže byli potkani léčeni po dobu prvních 13 dnů života. Tato doba se shoduje s 36 týdenním těhotenstvím u žen, které může být příležitostně prodlouženo až na 44 týdnů po početí u lidí. Potkani zahrnuti do valsartanové studie mladých potkanů byli léčeni do dne 70 a účinek na dozrávání ledvin (postnatálně 4-6 týdnů) nemohl být vyloučen. Dozrávání funkce ledvin je proces pokračující v průběhu prvního roku života u lidí. Z toho vyplývá, že klinická relevance pro děti < 1 roku nemůže být vyloučena, na druhé straně předklinická data neprokázala bezpečnostní riziko pro děti starší než 1 rok.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy
Mikrokrystalická celulóza
Kukuřičný škrob
Krospovidon typu A
Povidon K 30
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

40 mg:

Hypromelosa
Polyetylen glykol
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek
Žlutý oxid železitý (E 172)

80 mg:

Hypromelosa
Polyetylen glykol
Oxid titaničitý (E 171)
Červený oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)

120 mg:

Hypromelosa
Polyetylen glykol
Oxid titaničitý (E 171)

160 mg:

Hypromelosa
Polyetylen glykol
Oxid titaničitý (E 171)
Červený oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)

320 mg:

Hypromelosa
Polyetylen glykol
Oxid titaničitý (E 171)
Červený oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC-Al blistry
Velikosti balení: 7, 14, 28, 56, 98 potahovaných tablet

OPA/Al/PVC-Al perforované jednodávkové blistry
Velikosti balení: 30x1, 90x1 potahovaná tableta

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Reddy Holding GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Valsartan Reddy 40 mg: 58/498/20-C

Valsartan Reddy 80 mg: 58/499/20-C
Valsartan Reddy 120 mg: 58/500/20-C
Valsartan Reddy 160 mg: 58/501/20-C
Valsartan Reddy 320 mg: 58/502/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 8. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 1. 2025