

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vamipino 80 mg/1,5 mg tablety s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Vamipino 80 mg/1,5 mg tablety s řízeným uvolňováním

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 80 mg valsartanu a 1,5 mg indapamidu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním

Vamipino 80 mg/1,5 mg tablety s řízeným uvolňováním: kulaté bikonvexní dvouvrstvé tablety. Jedna vrstva je světle růžová, skvrnitá, se značkou VII. Další vrstva je bílá až žlutobílá. Rozměry tablety: průměr přibližně 11 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vamipino je indikován k léčbě esenciální hypertenze jako substituční terapie u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných valsartanem a indapamidem podávanými současně ve stejné dávce jako v kombinaci, ale jako samostatné tablety.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená denní dávka je jedna tableta dané síly.
Fixní kombinace není vhodná pro počáteční léčbu.

Před přechodem na přípravek Vamipino pacienti mají být kontrolováni stabilními dávkami monokomponentů užívaných ve stejnou dobu. Dávka přípravku Vamipino má být založena na dávkách jednotlivých složek kombinace v době přechodu.

Pokud je nutná změna dávkování, má být provedena individuální titrací jednotlivých složek kombinace.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších osob musí být plazmatický kreatinin upraven ve vztahu k věku, tělesné hmotnosti a pohlaví. Starší pacienti mohou být léčeni přípravkem Vamipino, pokud je funkce ledvin normální nebo jen minimálně narušená.

Porucha funkce ledvin

U těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) je léčba kontraindikována. Thiazidová a příbuzná diuretika jsou plně účinná pouze v případě, že je renální funkce normální nebo

jen minimálně zhoršená.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater bez cholestázy dávka valsartanu nemá překročit 80 mg. Přípravek Vamipino 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).

Pediatrická populace

Přípravek Vamipino není doporučován k použití u dětí a dospívajících do 18 let. Bezpečnost a účinnost přípravku Vamipino nebyla u této populace stanovena.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Vamipino může být užíván nezávisle na jídle a má se zapíjet vodou.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Plazmatická hladina draslíku

Souběžné užívání s doplňky draslíku, draslík-šetřícími diuretiky, náhražky soli obsahujícími draslík nebo jinými látkami, které mohou zvyšovat hladiny draslíku (heparin atd.), se nedoporučuje. Monitorování hladin draslíku má být prováděno podle potřeby.

Deplece draslíku s hypokaliemií představuje hlavní riziko podávání thiazidových a příbuzných diuretik. U určitých vysoce rizikových skupin pacientů musí být riziko hypokalémie ($< 3,4 \text{ mmol/l}$) zabráněno, tj. u starších pacientů, podvyživených pacientů a/nebo u pacientů, kteří užívají více léčiv souběžně, u pacientů s cirhózou jater s otoky a ascitem, u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a srdečním selháním. V této situaci hypokalémie zvyšuje srdeční toxicitu digitalisových přípravků a riziko arytmií.

U osob s dlouhým QT intervalem, ať už vrozeným nebo iatrogenním, je rovněž zvýšené riziko. Hypokalémie, stejně jako bradykardie, je pak predisponujícím faktorem výskytu závažných arytmií, zejména potenciálně fatálních torsade de pointes.

U všech výše uvedených případů je třeba častěji sledovat plazmatické hladiny draslíku. První měření plazmatické hladiny draslíku má být provedeno v prvním týdnu po zahájení léčby.

Při zjištění hypokalémie je nutná její korekce. Hypokalémie zjištěná v souvislosti s nízkou koncentrací hořčíku v séru může být na léčbu neodpovídající, pokud není korigován sérový hořčík.

Plazmatická hladina sodíku

Deplece sodíku a/nebo tekutin má být upravena před zahájením léčby přípravkem Vamipino.

Hladinu sodíku je nutno stanovit ještě před zahájením léčby a pak ji v pravidelných intervalech kontrolovat. Pokles hladiny sodíku v plazmě může být zpočátku asymptomatický, a proto je nezbytné pravidelné sledování, které mají být u starších pacientů a u pacientů s cirhózou jater častější (viz body

4.8 a 4.9). Každá diuretická léčba může vést k hyponatrémii, někdy s velmi vážnými následky. Hyponatrémie s hypovolémií může být zodpovědná za dehydrataci a ortostatickou hypotenzi.

Souběžný úbytek chloridových iontů může vést k sekundární kompenzační metabolické alkalóze: incidence a stupeň tohoto efektu jsou mírné.

Plazmatická hladina hořčíku

Bylo prokázáno, že thiazidy a podobná diuretika včetně indapamidu zvyšují vylučování hořčíku močí, což může mít za následek hypomagnezémii (viz body 4.5 a 4.8).

Plazmatická hladina vápníku

Thiazidová a příbuzná diuretika mohou snižovat vylučování vápníku močí a vyvolat tak mírné a přechodné zvýšení jeho plazmatické hladiny. Skutečná hyperkalcémie může být následkem dříve nerozpoznané hyperparatyreózy.

Před vyšetřením funkce příštítných tělísek má být léčba diuretikem přerušena.

Hladina glukózy v krvi

Sledování hladiny glukózy v krvi je důležité u diabetiků, zvláště při přítomnosti hypokalémie.

Kyselina močová

U pacientů s hyperurikémií léčených indapamidem může být zvýšený výskyt záchvatů dny.

Porucha funkce ledvin

Thiazidová a příbuzná diuretika jsou plně účinná, pouze pokud je funkce ledvin normální nebo lehce snižená (plazmatické hladiny kreatininu u dospělých nižší než 25 mg/l, tj. 220 μ mol/l). U starších pacientů musí být hladina kreatininu upravena podle věku, tělesné hmotnosti a pohlaví.

Hypovolémie, která je důsledkem ztráty vody a sodíku vyvolané diuretikem na počátku léčby, je příčinou snížení glomerulární filtrace. To může vést ke zvýšení hladiny urey v krvi a kreatininu v plazmě. Tato přechodná funkční renální insuficience nemá u pacientů s normální funkcí ledvin žádné následky, ale může zhoršit stávající renální insuficienci.

Stenóza renální arterie

Bezpečnost podání valsartanu u pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie solitární ledviny nebyla stanovena.

Krátkodobé podávání valsartanu dvanácti pacientům s renovaskulární hypertenzí sekundární k unilaterální stenóze renální arterie nevyvolalo žádné významné změny v renální hemodynamice, sérovém kreatininu nebo dusíku močoviny v krvi (BUN). Jiné látky, které ovlivňují renin-angiotenzinový systém, však mohou u pacientů s jednostrannou stenózou renální arterie zvýšit ureu v krvi a sérový kreatinin, proto se u pacientů léčených valsartanem doporučuje monitorování renálních funkcí.

Transplantace ledvin

V současné době nejsou zkušenosti s bezpečným použitím valsartanu u pacientů po nedávné transplantaci ledvin.

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.

Porucha funkce jater

Přípravek Vamipino je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, biliární cirhózou a cholestázou (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Při poruše funkce jater mohou thiazidová diuretika způsobit jaterní encefalopatii, zejména v případě nerovnováhy elektrolytů. Pokud k tomu dojde, podávání diuretika musí být okamžitě ukončeno.

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem nemají být léčeni valsartanem, jelikož jejich systém renin-angiotensin není aktivován.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie

Stejně jako u všech jiných vazodilatancií je u pacientů trpících stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií (HOCM) třeba zvláštní opatrnosti.

Těhotenství

Léčba pomocí blokátorů receptoru angiotensinu II (ARB) nemá být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě ARB považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství mají 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 ARB má být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je třeba zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Angioedém v anamnéze

U pacientů léčených valsartanem byl hlášen angioedém, včetně otoku hrtanu a glotis, způsobujícího obstrukci dýchacích cest a/nebo otok obličeje, rtů, hltanu a/nebo jazyka; někteří z těchto pacientů již dříve prodělali angioedém s jinými léky (např. ACE inhibitory). Podávání přípravku Vamipino u pacientů s angioedémem má být okamžitě ukončeno a nemá být znovu zahajováno (viz bod 4.8).

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že souběžné užívání inhibitorů ACE, ARB nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalémie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, ARB 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 ARB nemají být používány souběžně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Fotosenzitivita

Při léčbě thiazidovými a příbuznými diuretiky byly hlášeny případy fotosenzitivních reakcí (viz bod 4.8). Pokud se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, doporučuje se léčbu ukončit. Pokud je opětovné podání diuretika považováno za nezbytné, doporučuje se chránit exponovaná místa před sluncem nebo umělým ultrafialovým zářením.

Sportovci

Sportovci mají být upozorněni, že tento léčivý přípravek obsahuje léčivou látku, která může vyvolat pozitivitu dopingových testů.

Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejšímsi vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce spojené s valsartanem

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) blokátory receptorů pro angiotensin II (ARB), inhibitory ACEI nebo aliskirenem:

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, ARB nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalémie 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 užívání se nedoporučuje

Lithium:

Při souběžném podávání lithia s inhibitory ACE nebo blokátory receptorů pro angiotensin II včetně valsartanu bylo hlášeno reverzibilní zvýšení plazmatické hladiny lithia a toxicita. Pokud je podávání kombinace nutné, je třeba pečlivě sledovat plazmatické hladiny lithia. Pokud je také použito diuretikum, riziko toxicity lithia může být pravděpodobně dále zvýšeno.

Draslík-šetřící diuretika, doplňky draslíku, náhražky soli obsahující draslík a jiné látky, které mohou zvyšovat hladiny draslíku:

Pokud je podávání léčivého přípravku, který ovlivňuje hladiny draslíku, v kombinaci s valsartanem považováno za nezbytné, doporučuje se monitorování hladin draslíku v krevní plazmě.

Souběžné užívání vyžadující opatrnost

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

Pokud jsou blokátory receptoru angiotenzinu II podávány současně s NSAID, může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Kromě toho může současné užívání blokátorů receptoru angiotenzinu II a NSAID vést ke zvýšenému riziku zhoršení renálních funkcí a zvýšení sérového draslíku. Proto se na začátku léčby doporučuje monitorování renálních funkcí a také adekvátní hydratace pacienta.

Transportéry:

Výsledky z *in vitro* studie naznačují, že valsartan je substrátem jaterního absorpčního transportního systému OATP1B1/OATP1B3 a jaterního efluxního transportéru MRP2. Klinický význam tohoto zjištění není znám. Souběžné podávání inhibitorů transportéru (např. rifampin, cyklosporin) nebo efluxního transportéru (např. ritonavir) může zvýšit systémovou expozici k valsartanu. Věnujte náležitou péči zahájení nebo ukončení souběžné léčby těmito léky.

Jiné:

Ve studiích lékových interakcí s valsartanem nebyly zjištěny žádné klinicky významné interakce mezi valsartanem a kteroukoli z následujících látek: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorothiazid, amlodipin, glibenklamid.

Interakce spojené s indapamidem

Kombinace, které se nedoporučují

Lithium:

Zvýšené plazmatické hladiny lithia se známkami předávkování, podobně jako při neslané dietě (snížené vylučování lithia močí). Pokud je ale podávání diuretik nezbytné, je třeba pečlivě sledovat plazmatické hladiny lithia a upravit dávkování.

Kombinace vyžadující opatrnost při použití

Léky vyvolávající torsades de pointes:

- antiarytmické látky třídy Ia (chinidin, hydrochinidin, disopyramid),
- antiarytmické látky třídy III (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),

- některá antipsychotika: fenothiaziny (chlorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, thioridazin, trifluoperazin),
- benzamidy (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),
- butyrofenony (droperidol, haloperidol),
- ostatní látky: bepridil, cisaprid, difemanilium, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, moxifloxacin, vinkamin i.v.

Zvýšení rizika ventrikulárních arytmií, zvláště torsades de pointes (rizikový faktor je hypokalémie). Je třeba monitorovat hypokalémii a korigovat ji, je-li potřeba, před použitím této kombinace. Je třeba monitorovat klinický stav, plazmatické hladiny elektrolytů a EKG. Používejte látky, které nemají nevýhodu vzniku torsades de pointes při hypokalémii.

Nesteroidní protizánětlivé přípravky (podávané systémově) včetně selektivních inhibitorů COX-2, vysoké dávky kyseliny acetylsalicylové (≥ 3 g/den):

Možnost snížení antihypertenzního účinku indapamidu. Riziko akutního renálního selhání u dehydrovaných pacientů (snížená glomerulární filtrace). Zavodněte pacienta; na začátku léčby sledujte renální funkci.

Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE):

Riziko náhlé hypotenze a/nebo akutního selhání ledvin při zahájení léčby inhibitorem ACE v přítomnosti již existující deplece sodíku (zejména u pacientů se stenózou renální arterie).

Při hypertenzi, kdy předchozí léčba diuretiky mohla způsobit depleci sodíku, je nutno:

- buď vysadit diuretikum 3 dny před zahájením léčby inhibitorem ACE a v případě potřeby začít znovu podávat diuretikum vedoucí k hypokalémii;
- nebo podávat nízké počáteční dávky inhibitoru ACE a dávky zvyšovat postupně.

Při městnavém srdečním selhání je třeba začít podávat velmi nízkou dávku inhibitoru ACE, případně po snížení dávky kombinovaného diuretika vedoucího k hypokalémii.

V každém případě je třeba sledovat v prvních týdnech léčby inhibitorem ACE funkce ledvin (plazmatické hladiny kreatininu).

Jiné látky způsobující hypokalémii: amfotericin B (i.v.), gluko- a mineralokortikoidy (systémové), tertakosaktid, stimulační laxativa.

Zvýšené riziko hypokalémie (aditivní účinek). Monitorování plazmatické hladiny draslíku a v případě potřeby ji korigovat. Je třeba mít na paměti v případě souběžné léčby digitalisem. Používat nestimulační laxativa.

Baklofen:

Zvýšený antihypertenzní účinek.

Zavodnit pacienta; při zahájení léčby sledovat funkci ledvin.

Digitalisové přípravky:

Hypokalémie a/nebo hypomagnezémie zvyšuje toxické účinky digitalisu.

V těchto případech je nutné sledovat plazmatickou hladinu draslíku, hořčíku a EKG a v případě potřeby upravit léčbu.

Kombinace vyžadující zvláštní péči

Alopurinol

Souběžná léčba s indapamidem může zvýšit výskyt hypersenzitivních reakcí na alopurinol.

Kombinace, které je nutno vzít v úvahu

Draslík-šetřící diuretika (amilorid, spironolakton, triamteren):

Zatímco u některých pacientů jsou tyto racionální kombinace užitečné, nevylučují možnost hypokalémie nebo hyperkalémie (zvláště u pacientů s renálním selháním nebo s diabetem). Je třeba sledovat plazmatické hladiny draslíku a EKG, popř. přehodnotit léčbu.

Metformin:

Zvýšené riziko laktátové acidózy způsobené metforminem z důvodu možnosti funkčního renálního selhání v souvislosti s diuretiky a zejména s kličkovými diuretiky. Nepoužívejte metformin, pokud kreatinin v krevní plazmě překračuje 15 mg/l (135 µmol/l) u mužů a 12 mg/l (110 µmol/l) u žen.

Jodované kontrastní látky:

Při dehydrataci způsobené diuretiky existuje zvýšené nebezpečí akutního renálního selhání, zvláště pokud se použijí vysoké dávky jodovaných kontrastních látek. Rehydratace před podáním jodovaných sloučenin.

Antidepresiva podobná imipraminu, neuroleptika:

Antihypertenzní účinek a riziko ortostatické hypotenze jsou zvýšené (aditivní účinek).

Vápník (soli):

Riziko hyperkalcémie vyvolané sníženým vylučováním vápníku močí.

Cyklosporin, takrolimus:

Riziko zvýšené hladiny kreatininu v krevní plazmě bez jakékoliv změny hladin cyklosporinu v krevním oběhu, dokonce i bez deplece vody/sodíku.

Kortikosteroidy, tetrakosaktid (systémový):

Snížený antihypertenzní účinek (retence vody/sodíku v důsledku podání kortikosteroidů).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Použití blokátorů receptoru angiotensinu II (ARB) není během prvního trimestru těhotenství doporučeno (viz bod 4.4). Použití ARB během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3, 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity po expozici ACE inhibitorům během prvního trimestru těhotenství nebyly jednoznačné; malé zvýšení rizika však nelze vyloučit. Ačkoli neexistují kontrolované epidemiologické údaje o riziku u ARB, mohou u této skupiny léčiv existovat podobná rizika. Pokud není pokračování léčby ARB považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství mají být převedeny na alternativní antihypertenzivní léčbu se zavedeným profilem bezpečnosti pro podávání v těhotenství. Je-li těhotenství diagnostikováno, léčba ARB má být ihned ukončena, a je-li to vhodné, má být zahájena alternativní léčba.

Je známo, že expozice léčbě ARB ve druhém a třetím trimestru těhotenství vyvolává humánní fetotoxicitu (snížení renální funkce, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenze, hyperkalémie); viz také bod 5.3 "Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti".

Pokud by došlo k expozici ARB od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření funkce ledvin a lebky.

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

Údaje o podávání indapamidu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Dlouhodobé vystavení působení thiazidu během třetího trimestru těhotenství může snížit objem plazmy a uteroplacentární krevní tok u matky, což může způsobit fetoplacentární ischemii a retardaci růstu.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Kojení

Přípravek Vamipino nemá být podáván během kojení.

Jelikož informace o použití valsartanu během kojení nejsou k dispozici, podávání valsartanu se během kojení nedoporučuje a je upřednostňována alternativní léčba s lépe stanoveným bezpečnostním profilem během kojení, zvláště pokud je kojen novorozenec nebo předčasně narozené dítě.

Informace o vylučování indapamidu/metabolitů do lidského mateřského mléka jsou nedostatečné. Může nastat hypersenzitivita na léky odvozené od sulfonamidu a hypokalémie. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Indapamid úzce souvisí s thiazidovými diuretiky, která byla během kojení spojována se snížením nebo dokonce s potlačením kojení.

Fertilita

Valsartan neměl žádné nežádoucí účinky na reprodukční schopnost samců nebo samic potkanů při perorálních dávkách až do 200 mg/kg/den. Tato dávka je 6násobkem maximální doporučené dávky pro člověka na základě mg/m² (výpočty předpokládají perorální dávku 320 mg/den a pacienta o tělesné hmotnosti 60 kg).

Studie reprodukční toxicity neprokázaly žádný vliv na fertilitu u samců a samic potkanů (viz bod 5.3). Žádné účinky na lidskou fertilitu se neočekávají.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Valsartan/indapamid může v jednotlivých případech způsobit různé reakce související s poklesem krevního tlaku, zejména na počátku léčby. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že se mohou objevit závratě nebo únava.

4.8 Nežádoucí účinky

- 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)

Souhrn bezpečnostního profilu

V kontrolovaných klinických studiích s valsartanem u dospělých pacientů s hypertenzí byla celková incidence nežádoucích účinků (ADR) srovnatelná s placebem a je v souladu s farmakologií valsartanu. Zdá se, že výskyt nežádoucích účinků nesouvisí s dávkou nebo délkou léčby a také nevykazuje žádnou souvislost s pohlavím, věkem nebo rasou. Nežádoucí reakce hlášené v klinických studiích s valsartanem, postmarketingová hlášení a laboratorní nálezy jsou uvedeny níže podle orgánových systémů.

Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky při léčbě indapamidem jsou hypokalémie, hypersenzitivní reakce, zejména dermatologické, u pacientů s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím a makulopapulární vyrážky. Většina nežádoucích účinků týkajících se klinických nebo laboratorních parametrů je závislá na dávce.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky	Valsartan	Indapamid
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Agranulocytóza	–	Velmi vzácné
	Aplastická anémie	–	Velmi vzácné
	Hemolytická anémie	–	Velmi vzácné
	Leukopenie	–	Velmi vzácné
	Trombocytopenie	Není známo	Velmi vzácné
	Snížená hladina hemoglobinu, snížená hodnota hematokritu, neutropenie	Není známo	–
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Hypersenzitivita včetně sérové nemoci	Není známo	–
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Hyperkalcémie	–	Velmi vzácné
	Hypokalémie (viz bod 4.4)	–	Časté
	Hyponatrémie (viz bod 4.4)	Není známo	Méně časté
	Hypochlorémie	–	Vzácné
	Hypomagnezémie	–	Vzácné
	Zvýšení hladiny draslíku v séru	Není známo	–
<i>Poruchy nervového systému</i>	Vertigo	Méně časté	Vzácné
	Bolest hlavy	–	Vzácné
	Parestézie	–	Vzácné
	Synkopa	–	Není známo
<i>Poruchy oka</i>	Myopie	–	Není známo
	Rozmazané vidění	–	Není známo
	Postižení zraku	–	Není známo
	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem	–	Není známo
	Choroidální efuze	–	Není známo
<i>Srdeční poruchy</i>	Arytmie	–	Velmi vzácné
	Torsades de pointes (potenciálně fatální) (viz body 4.4 a 4.5)	–	Není známo
<i>Cévní poruchy</i>	Hypotenze	–	Velmi vzácné
	Vaskulitida	Není známo	–
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Kašel	Méně časté	–
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Zvracení	–	Méně časté
	Nauzea	–	Vzácné
	Zácpa	–	Vzácné
	Sucho v ústech	–	Vzácné
	Pankreatitida	–	Velmi vzácné
	Abdominální bolest	Méně časté	–
	Intestinální angioedém	Velmi vzácné	–
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	Zvýšení hodnot jaterních testů včetně zvýšené hladiny bilirubinu v séru	Není známo	–
	Abnormální funkce jater	–	Velmi vzácné
	Možnost rozvoje jaterní encefalopatie v případě jaterní insuficience (viz body 4.3 a 4.4)	–	Není známo
	Hepatitida	–	Není známo
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Hypersenzitivní reakce	–	Časté
	Makulopapulární vyrážka	–	Časté

	Purpura	–	Méně časté
	Angioedém	Není známo	Velmi vzácné
	Kopřivka	–	Velmi vzácné
	Toxická epidermální nekrolýza	–	Velmi vzácné
	Stevensův-Johnsonův syndrom	–	Velmi vzácné
	Možnost zhoršení stávajícího akutního diseminovaného lupusu erythematodes	–	Není známo
	Fotosenzitivní reakce (viz bod 4.4)	–	Není známo
	Bulózní dermatitida, vyrážka, svědění	Není známo	–
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Myalgie	Není známo	–
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Renální selhání	Není známo	Velmi vzácné
	Zvýšená hladina kreatininu v séru	Není známo	–
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Erektální dysfunkce	–	Méně časté
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Únava	Méně časté	Vzácné
<i>Vyšetření</i>	Prodloužený QT interval na elektrokardiogramu (viz body 4.4 a 4.5)	–	Není známo
	Zvýšená hladina glukosy v krvi (viz bod 4.4)	–	Není známo
	Zvýšená hladina kyseliny močové v krvi (viz bod 4.4)	–	Není známo
	Zvýšené hladiny jaterních enzymů	–	Není známo

Popis vybraných nežádoucích účinků

Během studií fáze II a III porovnávající indapamid 1,5 mg a 2,5 mg, analýz hladiny draslíku v plazmě prokázaly na dávce závislý účinek indapamidu:

- Indapamid 1,5 mg: po 4 až 6 týdnech léčby byla pozorována u 10 % pacientů hladina draslíku v plazmě <3,4 mmol/l a u 4 % pacientů <3,2 mmol/l. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles hladiny draslíku v plazmě 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: po 4 až 6 týdnech léčby byla pozorována u 25 % pacientů hladina draslíku v plazmě <3,4 mmol/l a u 10 % pacientů <3,2 mmol/l. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles hladiny draslíku v plazmě 0,41 mmol/l.

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

Související s valsartanem

Předávkování valsartanem může mít za následek výraznou hypotenzi, která může vést ke sníženému stavu vědomí, oběhovému kolapsu a/nebo šoku.

Související s indapamidem

Bylo zjištěno, že indapamid není toxický až do dávky 40 mg, což je 27násobek terapeutické dávky. Známky akutní otravy se projevují především jako poruchy rovnováhy vody/elektrolytů (hyponatrémie, hypokalémie). Klinicky se může vyskytnout nauzea, zvracení, hypotenze, křeče, vertigo, závratě, zmatenost, polyurie nebo oligurie případně až anurie (následkem hypovolémie).

Léčba

Související s valsartanem

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

Pokud dojde k hypotenzii, má být pacient uložen do polohy vleže na zádech a má mu být provedena korekce objemu krve.

Valsartan nelze odstranit pomocí hemodialýzy.

Související s indapamidem

Počátečním opatřením je rychlá eliminace požití látky (látek) výplachem žaludku a/nebo podáním aktivního uhlí s následnou obnovou rovnováhy vody/elektrolytů ve specializovaném zdravotnickém zařízení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotensinu II (ARB), kombinace, antagonisté angiotensinu II (ARB) a diuretika, ATC kód: C09DA03

Valsartan

Mechanismus účinku

Valsartan je perorálně účinný, silný a specifický blokátor 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 blokádě 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.

Farmakodynamické účinky

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 blokátory receptoru angiotensinu II byli asociováni s kašláním. V klinických studiích, kde byl porovnáván valsartan s inhibítorem ACE, byla incidence suchého kašle signifikantně ($P < 0,05$) nižší u pacientů léčených valsartanem než u pacientů léčených inhibítorem ACE (2,6 % oproti 7,9 %). V klinické studii pacientů, kteří prodělali suchý kašel během léčby inhibítorem ACE, 19,5 % subjektů studie léčených valsartanem a 19,0 % osob léčených thiazidovým diuretikem kašlalo v porovnání s 68,5 % osob, které byly léčeny inhibítorem ACE ($P < 0,05$).

Indapamid

Mechanismus účinku

Indapamid je sulfonamidový derivát s indolovým kruhem, farmakologicky příbuzný thiazidovým diuretikům, který působí inhibicí reabsorpce sodíku v kortikálním dilučním segmentu.

Farmakodynamické účinky

Indapamid zvyšuje vylučování sodíku a chloridů močí a v menší míře i vylučování draslíku a hořčíku, čímž zvyšuje objem vyloučené moči a má antihypertenzní účinek.

Klinická účinnost a bezpečnost

Související s valsartanem

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.

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 hyperkalémie, 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 (hyperkalémie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Související s indapamidem

Studie fáze II a III s použitím monoterapie prokázaly antihypertenzní účinek trvající 24 hodin. Ten nastával při dávkách, při kterých byl diuretický účinek mírný.

Antihypertenzní účinek indapamidu souvisí se zlepšením tepenné pružnosti a snížením arteriolární a celkové periferní rezistence.

Indapamid snižuje hypertrofii levé komory.

U thiazidových a podobných diuretik se terapeutický účinek nad určitou dávkou již dále nezvyšuje, zatímco nežádoucí účinky se dále zhoršují. Proto v případě neúčinné léčby již nelze dávku dále zvyšovat.

U hypertoniků bylo krátko- středně- a dlouhodobým pozorováním zjištěno, že indapamid:

- neinterferuje s metabolismem lipidů: triacylglycerolů, LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu;
- neinterferuje s metabolismem cukrů, a to dokonce ani u diabetiků s hypertenzí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Valsartan

Absorpce

Po perorálním podání samotného valsartanu je dosaženo vrcholových koncentrací valsartanu v plazmě během 2–4 hodin u tablet a 1–2 hodin u roztoku. Průměrná absolutní biologická dostupnost je 23 % u tablet a 39 % u roztoku. 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 h po podání dávky jsou koncentrace valsartanu v plazmě obdobné pro skupinu osob po jídle i nalačno. Toto snížení AUC však není doprovázeno klinicky významným snížením terapeutického účinku, a proto lze valsartan podávat s jídlem i nalačno.

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

Valsartan vykazuje multiexponenciální kinetiku rozpadu ($t_{1/2\alpha} < 1$ h a $t_{1/2\beta}$ přibližně 9 h). Valsartan je primárně vylučován stolicí (přibližně 83 % dávky) a močí (přibližně 13 % dávky), převážně jako nezměněné léčivo. Po intravenózním podání je plazmatická clearance valsartanu přibližně 2 l/h a jeho renální clearance je 0,62 l/h (přibližně 30 % celkové clearance). Poločas valsartanu je 6 hodin.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U některých starších osob byla pozorována poněkud vyšší systémová expozice valsartanu než u mladších osob; tato skutečnost však nevykazuje žádnou klinickou významnost.

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 (clearance kreatininu > 10 ml/min). V současnosti neexistují zkušenosti s bezpečným použitím u pacientů s clearance kreatininu < 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, v podstatě v nezměněné formě. Valsartan nepodléhá žádné významné biotransformaci. Zdvojnásobení expozice (AUC) v porovnání se zdravými osobami byla pozorována u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater. Nebyla však pozorována žádná korelace mezi plazmatickou koncentrací valsartanu a stupněm poruchy funkce jater. Valsartan nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

Indapamid

Absorpce

Frakce uvolněného indapamidu je rychle a úplně absorbována gastrointestinálním traktem. Jídlo mírně zvyšuje rychlost absorpce, ale nemá vliv na množství absorbovaného léčiva. Maximální hladiny v séru je po jednotlivé dávce dosaženo přibližně 12 hodin po podání, opakované podání snižuje výkyvy v sérových hladinách mezi 2 dávkami. Existuje interindividuální variabilita.

Distribuce

Vazba indapamidu na plazmatické bílkoviny je 79 %. Poločas eliminace z plazmy je 14 až 24 hodin (průměrně 18 hodin). Rovnovážný stav je dosažen po 7 dnech. Opakované podání nevede k akumulaci.

Eliminace

Indapamid je rozsáhle metabolizován v játrech; méně než 7 % dávky se vyloučí jako nezměněné léčivo. Neaktivní metabolity jsou vylučovány močí (70 % dávky) a stolicí (23 % dávky).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetické parametry indapamidu se u pacientů s poruchou funkce ledvin nemění.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Valsartan

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

Matérské toxické dávky u potkanů (600 mg/kg/den) během posledních dní březosti a během kojení vedly ke snížení přežívání, menším přírůstkům tělesné 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 tělesné 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.

Indapamid

Indapamid byl testován na mutagenní a karcinogenní vlastnosti s negativním výsledkem.

Nejvyšší dávky po perorálním podání různým druhům zvířat (40 až 8000násobky terapeutické dávky) vykazovaly exacerbací diuretických vlastností indapamidu. Během studií akutní toxicity indapamidu podávaného intravenózně nebo intraperitoneálně souvisely hlavní příznaky otravy s farmakologickým

účinkem indapamidu, tj. bradypnoe a periferní vazodilatace.
Studie reprodukční toxicity neprokázaly embryotoxicitu ani teratogenitu.
K poškození fertility nedošlo u samců ani u samic potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Valsartanová vrstva:

Mikrokrystalická celulóza
Krospovidon
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Indapamidová vrstva

Mikrokrystalická celulóza
Manitol
Hypromelóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát
Karbomer
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.
Tento léčivý přípravek nevyžaduje zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (OPA/Al/PVC//Al): 10, 30 nebo 100 tablet s řízeným uvolňováním, v krabici.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

58/596/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 1. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 7. 2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).