

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Diovan 3 mg/ml perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml roztoku obsahuje 3 mg valsartanu.

Pomocné látky:

Každý ml roztoku obsahuje 0,3 g sacharózy, 1,22 mg metyl-parahydroxybenzoátu (E218), 5 mg poloxaméru (188), 0,99 mg propylénglykolu (E1520) a 3,72 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Číry bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba hypertenzie u detí a dospelých vo veku od 1 do menej ako 18 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

U detí a dospelých, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety, sa odporúča použitie perorálneho roztoku Diovan. Systémová expozícia a maximálna plazmatická koncentrácia valsartanu je približne 1,7 až 2,2-násobne vyššia pri roztoku v porovnaní s tabletami.

Deti vo veku od 1 do menej ako 6 rokov

Zvyčajná začiatková dávka je 1 mg/kg raz denne. V nasledujúcej tabuľke je uvedený zodpovedajúci objem perorálneho roztoku Diovan k niektorým vybraným dávkam.

Hmotnosť dieťaťa	Dávka valsartanu (pre zvyčajnú začiatkovú dávku 1 mg/kg)	Objem perorálneho roztoku Diovan
10 kg	10 mg	3,5 ml
15 kg	15 mg	5,0 ml
20 kg	20 mg	6,5 ml
25 kg	25 mg	8,5 ml
30 kg	30 mg	10 ml

V niektorých vybraných prípadoch sa môže zväziť vyššia začiatková dávka 2 mg/kg, ak je potrebné rýchlejšie znížiť krvný tlak. Dávka sa má upravovať podľa reakcie krvného tlaku a znášanlivosti až na

maximálnu dávku 4 mg/kg raz denne. Dávky nad 4 mg/kg neboli skúmané u detí vo veku od 1 do menej ako 6 rokov.

Po dosiahnutí veku šiestich rokov sa odporúča prechod na dávkovanie u detí vo veku 6–17 rokov. Niektoré deti však môžu mať vyššiu dávku valsartanu ako najvyššia odporúčaná dávka pre deti vo veku 6–17 rokov. Ak je táto dávka dobre tolerovaná, dávka sa môže ponechať pri starostlivom monitorovaní krvného tlaku a znášanlivosti.

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do menej ako 18 rokov

Začiatočná dávka perorálneho roztoku Diovan je 20 mg (zodpovedá 7 ml roztoku) raz denne u detí a dospievajúcich s telesnou hmotnosťou nižšou ako 35 kg a 40 mg (zodpovedá 13 ml roztoku) raz denne u detí a dospievajúcich s telesnou hmotnosťou 35 kg alebo viac. Dávka sa má upravovať podľa reakcie krvného tlaku až na maximálnu dávku 40 mg valsartanu raz denne (zodpovedá 13 ml roztoku) u detí a dospievajúcich s telesnou hmotnosťou nižšou ako 35 kg a 80 mg valsartanu (zodpovedá 27 ml roztoku) u detí a dospievajúcich s telesnou hmotnosťou 35 kg alebo viac. U detí, ktoré už začali užívať valsartan pred dosiahnutím šiestich rokov, pozrite si, prosím, dávkovanie pre Deti vo veku od 1 do menej ako 6 rokov.

Striedanie liečby tabletami a perorálnym roztokom Diovan

Neodporúča sa striedať liečbu tabletami a perorálnym roztokom Diovan, ak to nie je klinicky nutné.

Ak sa zmena liečby z tabliet Diovan na perorálny roztok Diovan považuje z klinických dôvodov za nevyhnutnú, dávka valsartanu sa má upraviť, ako je to popísané nižšie v tabuľke, a má sa starostlivo sledovať krvný tlak. Dávka sa má titrovať podľa reakcie krvného tlaku a znášanlivosti.

Tablety	Roztok	
Dávka valsartanu	Dávka valsartanu podávaná pri zmene liečby	Užívaný objem
40 mg	20 mg	7 ml
80 mg	40 mg	13 ml
160 mg	80 mg	27 ml
320 mg	Pre veľký objem roztoku, ktorý by bol potrebný, sa použitie roztoku neodporúča	Neaplikovateľné

Ak sa zmena liečby z perorálneho roztoku Diovan na tablety Diovan považuje za klinicky nevyhnutnú, má sa na začiatku podávať rovnaká dávka v miligramoch. Následne sa má často kontrolovať krvný tlak, pričom sa má vziať do úvahy prípadné poddávkovanie, a dávka sa má ďalej titrovať podľa reakcie krvného tlaku a znášanlivosti.

Tablety Diovan nie sú vhodné pre deti vo veku od 1 do 5 rokov a pre deti, ktoré majú ťažkosti s prehltnutím tabliet.

Deti vo veku menej ako 1 rok

Dostupné údaje sú popísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2. Bezpečnosť a účinnosť Diovanu u detí vo veku menej ako 1 rok však nebola stanovená.

Použitie u pediatrických pacientov vo veku od 1 do menej ako 18 rokov s poruchou funkcie obličiek

Použitie u pediatrických pacientov s klírensom kreatinínu <30 ml/min a u dialyzovaných pediatrických pacientov sa neskúmalo, preto sa použitie valsartanu u týchto pacientov neodporúča. Úprava dávky nie je potrebná u pediatrických pacientov s klírensom kreatinínu >30 ml/min. Funkcia obličiek a draslík v sére sa majú starostlivo sledovať (pozri časti 4.4 a 5.2).

Použitie u pediatrických pacientov vo veku od 1 do menej ako 18 rokov s poruchou funkcie pečene

Tak ako u dospelých je Diovan kontraindikovaný u pediatrických pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, biliárnou cirhózou a u pacientov s cholestázou (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2). Klinické

skúsenosti s použitím Diovanu u pediatrických pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sú obmedzené. U týchto pacientov dávka valsartanu nemá prekročiť 80 mg.

Srdcové zlyhávanie a nedávny infarkt myokardu v pediatrickej populácii

Diovan sa neodporúča na liečbu srdcového zlyhávania alebo nedávneho infarktu myokardu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Spôsob podávania

Diovan sa môže užívať bez ohľadu na jedlo.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ťažká porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Súbežné užívanie Diovanu s liekmi obsahujúcimi aliskiren u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hyperkaliémia

Súbežné použitie s doplnkami draslíka, diuretikami šetriacimi draslík, náhradami solí obsahujúcimi draslík alebo inými liekmi, ktoré môžu hladinu draslíka zvyšovať (heparín atď.) sa neodporúča. Podľa potreby sa má monitorovať hladina draslíka.

Porucha funkcie obličiek

V súčasnosti nie sú žiadne skúsenosti s bezpečným použitím u pacientov s klírensom kreatinínu <10 ml/min a u dialyzovaných pacientov, preto sa má valsartan používať u týchto pacientov opatrne. Úprava dávky nie je potrebná u dospelých pacientov s klírensom kreatinínu >10 ml/min (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bez cholestázy sa má Diovan používať opatrne (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu

U pacientov so závažnou depléciou sodíka a/alebo objemu, napr. u takých, ktorí dostávajú vysoké dávky diuretík, sa môže po začatí liečby Diovanom v zriedkavých prípadoch vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Deplécia sodíka a/alebo objemu sa musí upraviť pred začiatkom liečby Diovanom, napr. znížením dávky diuretika.

Stenóza renálnej artérie

Bezpečnosť používania Diovanu sa nestanovila u pacientov s obojstrannou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie pri solitárnej obličke.

Krátkodobé podávanie Diovanu dvanástim pacientom s renovaskulárnou hypertenziou zapríčinenou jednostrannou stenózou renálnej artérie nespôsobilo žiadne významné zmeny renálnej hemodynamiky, kreatinínu v sére alebo močoviny v krvi (BUN). Avšak iné lieky, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín, môžu zvýšiť močovinu v krvi a sérový kreatinín u pacientov s jednostrannou stenózou renálnej artérie, preto sa odporúča sledovanie funkcie obličiek pri liečbe pacientov valsartanom.

Transplantácia obličky

V súčasnosti nie sú skúsenosti s bezpečným použitím Diovanu u pacientov, ktorým nedávno transplantovali obličku.

Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom nemajú byť liečení Diovanom, pretože ich systém renín-angiotenzín nie je aktivovaný.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri všetkých ostatných vazodilatanciách, osobitná opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou (HOCM).

Diabetes

Perorálny roztok Diovan obsahuje 0,3 g sacharózy na mililiter. Je potrebné vziať to do úvahy u pacientov s diabetom mellitus.

Dedičná intolerancia fruktózy, glukózo-galaktózová malabsorpcia alebo deficit sacharázy a izomaltázy

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať perorálny roztok Diovan, pretože obsahuje sacharózu.

Metyl-parahydroxybenzoát

Perorálny roztok Diovan obsahuje metyl-parahydroxybenzoát, ktorý môže vyvolávať alergické reakcie (možno oneskorené).

Poloxamér

Perorálny roztok Diovan obsahuje poloxamér (188), ktorý môže vyvolávať redšiu stolicu.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 3,72 mg sodíka na ml, čo zodpovedá 0,19 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Gravidita

Liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa nemá začať počas gravidity. Ak sa nepretržitá liečba AIIRA nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu je potrebné previesť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Keď sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Anamnéza angioedému

U pacientov liečených valsartanom bol hlásený angioedém, vrátane opuchu hrtana a hlasiviek, ktorý spôsobil obštrukciu dýchacích ciest a/alebo opuch tváre, pier, hltana a/alebo jazyka. U niektorých z týchto pacientov sa v minulosti vyskytol angioedém pri užití iných liečiv, vrátane inhibítorov ACE. Ak sa u pacienta vyskytne angioedém, liečba Diovanom má byť okamžite ukončená a nemá byť opakovane začatá (pozri časť 4.8).

Iné ochorenia so stimuláciou systému renín-angiotenzín

U pacientov, ktorých funkcia obličiek môže závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín (napr. pacientov s ťažkým kongestívnym srdcovým zlyháváním), liečba inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín bola spojená s oligúriou a/alebo progresívnou azotémiou a v zriedkavých prípadoch s akútnym zlyháním obličiek a/alebo smrťou. Keďže valsartan je antagonist angiotenzínu II, nie je možné vylúčiť, že použitie Diovanu môže byť spojené so zhoršením funkcie obličiek.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna blokáda RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Pediatrická populácia

Zmena liekovej formy

Perorálny roztok Diovan nie je bioekvivalentný s liekovou formou tabliet a lieková forma sa u pacientov nemá zmeniť, ak to nie je klinicky nevyhnutné. Odporúčania pre dávkovanie v tomto prípade, pozri časť 4.2.

Porucha funkcie obličiek

Použitie u pediatrických pacientov s klírensom kreatinínu <30 ml/min a u dialyzovaných pediatrických pacientov sa neskúmalo, preto sa použitie valsartanu u týchto pacientov neodporúča. Úprava dávky nie je potrebná u pediatrických pacientov s klírensom kreatinínu >30 ml/min (pozri časti 4.2 a 5.2). Funkcia obličiek a draslík v sére sa majú počas liečby valsartanom starostlivo sledovať. Platí to najmä pri podávaní valsartanu v prítomnosti iných ochorení (horúčka, dehydratácia), ktoré pravdepodobne zhoršia funkciu obličiek.

Porucha funkcie pečene

Tak ako u dospelých, Diovan je kontraindikovaný u pediatrických pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, biliárnou cirhózou a u pacientov s cholestázou (pozri časti 4.3 a 5.2). Klinické skúsenosti s použitím Diovanu u pediatrických pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sú obmedzené. U týchto pacientov dávka valsartanu nemá prekročiť 80 mg.

4.5 Liekové a iné interakcie

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) s ARB, ACEI alebo aliskirenom

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Súbežné použitie sa neodporúča

Lítium

Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo antagonistami receptora angiotenzínu II vrátane Diovanu sa zaznamenalo reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií a toxicity lítia. Ak sa preukáže, že táto kombinácia je potrebná, odporúča sa starostlivé sledovanie hladín lítia v sére. Ak sa používa aj diuretikum, riziko toxických účinkov lítia sa môže pravdepodobne ďalej zvýšiť.

Diuretiká šetriace draslík, doplnky draslíka, náhrady solí s obsahom draslíka a iné látky, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka

Ak sa liek, ktorý ovplyvňuje hladiny draslíka, považuje za potrebný v kombinácii s valsartanom, odporúča sa sledovanie hladín draslíka v plazme.

Súbežné použitie vyžadujúce opatrnosť

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), vrátane selektívnych inhibítorov COX-2, kyseliny acetylsalicylovej >3 g/deň, a neselektívne NSAID

Pri antagonistoch angiotenzínu II podávaných súčasne s NSAID môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Okrem toho súčasné používanie antagonistov angiotenzínu II a NSAID

môže mať za následok väčšie riziko zhoršovania funkcie obličiek a zvýšenie draslíka v sére. Preto sa odporúča sledovanie funkcie obličiek na začiatku liečby, ako aj náležitá hydratácia pacienta.

Transportéry

In vitro údaje naznačujú, že valsartan je substrátom vychytávajúcich pečeňových transportérov OATP1B1/OATP1B3 a pečeňového efluxného transportéra MRP2. Klinický význam tohto nálezu je nejasný. Súčasné podávanie inhibítorov vychytávacích transportérov (napr. rifampicín, cyklosporín) alebo inhibítorov efluxných transportérov (napr. ritonavir) môže zvýšiť systémovú expozíciu na valsartan. Pri zahajovaní alebo ukončovaní súčasného podávania uvedených liečiv je potrebná náležitá opatrnosť.

Iné

V liekových interakčných štúdiách s valsartanom sa nezistili žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie s valsartanom alebo s niektorou z nasledujúcich látok: cimetidín, warfarín, furosemid, digoxín, atenolol, indometacín, hydrochlorotiazid, amlodipín, glibenklamid.

Pediatrická populácia

Pri hypertenzii u detí a dospievajúcich, pri ktorej sú častým základným ochorením renálne abnormality, sa odporúča postupovať opatrne pri súčasnom podávaní valsartanu a iných látok, ktoré inhibujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, čo môže zvyšovať draslík v sére. Funkcia obličiek a draslík v sére sa majú starostlivo sledovať.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Použitie antagonistov receptora angiotenzínu II (AIIRA) sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRA je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity neposkytli jednoznačné závery, malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Zatiaľ čo nie sú kontrolované epidemiologické údaje o riziku pri inhibítoroch receptorov angiotenzínu II, podobné riziká pre túto skupinu liekov môžu existovať. Ak sa nepretržitá liečba AIIRA nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu je potrebné previesť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Keď sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia AIIRA pri liečbe počas druhého a tretieho trimestra gravidity vyvoláva u ľudí fetotoxické účinky (zníženie funkcie obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a toxické účinky u novorodencov (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia), pozri aj časť 5.3 „Predklinické údaje o bezpečnosti“.

Ak by došlo k expozícii AIIRA od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali AIIRA, je potrebné dôsledne sledovať pre hypotenziu (pozri aj časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Keďže nie sú dostupné informácie o použití valsartanu počas dojčenia, Diovan sa neodporúča a vhodnejšie sú iné druhy liečby s lepšie stanoveným bezpečnostnými profilmi počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Fertilita

Valsartan nemal nežiaduce účinky na reprodukčnú schopnosť samcov a samíc potkana pri perorálnych dávkach do 200 mg/kg/deň. Táto dávka je 6-krát vyššia než maximálna odporúčaná dávka u ľudí pri prepočte na mg/m² (výpočty vychádzajú z perorálnej dávky 320 mg/deň u pacienta s telesnou hmotnosťou 60 kg).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá. Pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že sa môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

4.8 Nežiaduce účinky

V kontrolovaných klinických skúšaníach s dospelými pacientmi s hypertenziou bola celková incidencia nežiaducich reakcií na liek (ADR) porovnateľná s placebom a zhoduje sa s farmakologickými vlastnosťami valsartanu. Incidencia ADR zjavne nemala vzťah k dávke alebo trvaniu liečby a nesúvisela ani s pohlavím, vekom alebo rasou.

ADR hlásené z klinických štúdií, skúseností po uvedení na trh a laboratórnych nálezov sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov.

Nežiaduce reakcie na liek

Nežiaduce reakcie na liek sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, pomocou nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Pri všetkých ADR hlásených zo skúsenosti po uvedení na trh a laboratórnych nálezov nie je možné použiť frekvenciu ADR, preto sú uvedené v tabuľke s frekvenciou „neznáme“.

- Hypertenzia

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Neznáme	Pokles hemoglobínu, pokles hematokritu, neutropénia, trombocytopénia
Poruchy imunitného systému	
Neznáme	Precitlivenosť vrátane sérovej choroby
Poruchy metabolizmu a výživy	
Neznáme	Zvýšenie hladiny draslíka v sére, hyponatriémia
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté	Vertigo
Poruchy ciev	
Neznáme	Vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Menej časté	Bolesť brucha
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Neznáme	Zvýšenie hodnôt funkcie pečene vrátane zvýšenia hodnoty bilirubínu v sére
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Neznáme	Angioedém, bulózna dermatitída, exantém, pruritus

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Neznáme	Myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	
Neznáme	Zlyhanie obličiek a porucha funkcie, zvýšenie hladiny kreatinínu v sére
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Menej časté	Únava

Pediatrická populáciaHypertenzia

Antihypertenzný účinok valsartanu sa vyhodnotil v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách (po každej nasledovala extenzia obdobia alebo štúdie) a v jednej otvorenej štúdií. Do týchto štúdií bolo zaradených 711 pediatrických pacientov vo veku od 6 do menej ako 18 rokov s chronickou chorobou obličiek (Chronic Kidney Disease - CKD) alebo bez nej, z ktorých 560 dostávalo valsartan. S výnimkou ojedinelých porúch gastrointestinálneho traktu (ako napr. bolesť brucha, nauzea, vracanie) a závratov sa nezistili žiadne významné rozdiely v type, frekvencii a závažnosti nežiaducich reakcií v bezpečnostnom profile u pediatrických pacientov vo veku od 6 do menej ako 18 rokov a bezpečnostnom profile predtým hlásenom u dospelých pacientov.

Pri neurokognitívnom hodnotení a hodnotení vývoja pediatrických pacientov vo veku od 6 do 16 rokov sa nezistil žiadny celkový klinicky významný nežiaduci vplyv liečby Diovanom trvajúcej do jedného roka.

Urobila sa súhrnná analýza 560 pediatrických pacientov s hypertenziou (vo veku 6-17 rokov), ktorí dostávali buď valsartan v monoterapii [n = 483], alebo kombinovanú antihypertenznú liečbu zahŕňajúcu valsartan [n = 77]. Z 560 pacientov malo 85 (15,2 %) CKD (východisková hodnota GFR < 90 ml/min/1,73 m²). Celkovo 45 (8,0 %) pacientov ukončilo účasť v štúdií pre nežiaduce udalosti. Celkovo 111 (19,8 %) pacientov malo nežiaducu reakciu na liek (ADR), pričom najčastejšie boli bolesť hlavy (5,4 %), závraty (2,3 %) a hyperkaliémia (2,3 %). U pacientov s CKD boli najčastejšie ADR hyperkaliémia (12,9 %), bolesť hlavy (7,1 %), zvýšenie kreatinínu v krvi (5,9 %) a hypotenzia (4,7 %). U pacientov bez CKD boli najčastejšie ADR bolesť hlavy (5,1 %) a závraty (2,7 %). ADR sa pozorovali častejšie u pacientov, ktorí dostávali valsartan v kombinácii s inými antihypertenzívami, ako u pacientov, ktorí dostávali samotný valsartan.

Antihypertenzný účinok valsartanu u detí vo veku od 1 do menej ako 6 rokov sa vyhodnotil v troch randomizovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách (po každej nasledovala extenzia obdobia). V prvej štúdií s 90 deťmi vo veku od 1 do menej ako 6 rokov sa zaznamenali dve úmrtia a ojedinelé prípady výrazného zvýšenia pečeňových aminotransferáz. Tieto prípady sa vyskytli v populácii s významnými komorbiditami. Príčinná súvislosť s Diovanom sa nestanovila. V dvoch následných štúdiách, v ktorých bolo randomizovaných 202 detí vo veku od 1 do menej ako 6 rokov, sa nevyskytlo významné zvýšenie pečeňových aminotransferáz alebo úmrtie pri liečbe valsartanom.

V súhrnnej analýze dvoch následných štúdií u 202 detí s hypertenziou (vo veku od 1 do menej ako 6 rokov) dostávali všetci pacienti valsartan v monoterapii v dvojito zaslepených fázach (okrem fázy vylúčenia s placebom). Z toho 186 pacientov pokračovalo buď v extenzii štúdie alebo v otvorenej fáze štúdie. Z 202 pacientov malo 33 (16,3 %) CKD (východisková hodnota eGFR < 90 ml/min). V dvojito zaslepenej fáze dvaja pacienti (1 %) ukončili z dôvodu nežiaducej udalosti a v otvorenej fáze alebo extenzii štúdie štyria pacienti (2,1 %) ukončili z dôvodu nežiaducej udalosti. V dvojito zaslepenej fáze sa u 13 pacientov (7,0 %) vyvinula aspoň jedna ADR. Najčastejšie ADR boli vracanie n = 3 (1,6 %) a hnačka n = 2 (1,1 %). Vyskytla sa jedna ADR (hnačka) v skupine CKD. V otvorenej fáze 5,4 % pacientov (10/186) malo aspoň jednu ADR. Najčastejšia ADR bola znížená chuť do jedla, ktorú nahlásili dvaja pacienti (1,1 %). V dvojito zaslepenej fáze a aj otvorenej fáze štúdie bola hyperkaliémia hlásená u jedného pacienta v každej fáze. Neboli hlásené žiadne prípady hypotenzie alebo závratov v dvojito zaslepenej ani v otvorenej fáze štúdie.

Hyperkaliémia sa častejšie pozorovala u detí a dospievajúcich vo veku od 1 do menej ako 18 rokov so základnou chronickou chorobou obličiek (CKD). Riziko hyperkaliémie môže byť vyššie u detí vo veku od 1 do 5 rokov v porovnaní s deťmi vo veku od 6 do menej ako 18 rokov.

Bezpečnostný profil pozorovaný v kontrolovaných klinických štúdiách u dospelých pacientov po nedávnom infarkte myokardu a/alebo so srdcovým zlyhávaním sa líši od celkového bezpečnostného profilu pozorovaného u pacientov s hypertenziou. Môže to súvisieť so základnou chorobou pacienta. ADR, ktoré sa vyskytli u dospelých pacientov po nedávnom infarkte myokardu a/alebo so srdcovým zlyhávaním sú uvedené nižšie:

- Stav po nedávnom infarkte myokardu a/alebo srdcové zlyhávanie (sledované len u dospelých pacientov)

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Neznáme	Trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	
Neznáme	Precitlivenosť vrátane sérovej choroby
Poruchy metabolizmu a výživy	
Menej časté	Hyperkaliémia
Neznáme	Zvýšenie hladiny draslíka v sére, hyponatriémia
Poruchy nervového systému	
Časté	Závraty, polohové závraty
Menej časté	Synkopa, bolesť hlavy
Poruchy ucha a labirintu	
Menej časté	Vertigo
Srdcové poruchy	
Menej časté	Srdcové zlyhávanie
Poruchy ciev	
Časté	Hypotenzia, ortostatická hypotenzia
Neznáme	Vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Menej časté	Nauzea, hnačka
Poruchy pečene a žľových ciest	
Neznáme	Zvýšenie hodnôt funkcie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté	Angioedém
Neznáme	Bulózna dermatitída, exantém, pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Neznáme	Myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	Zlyhanie obličiek a porucha funkcie
Menej časté	Akútne zlyhanie obličiek, zvýšenie hladiny kreatinínu v sére
Neznáme	Zvýšenie dusíka močoviny v krvi
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Menej časté	Asténia, únava

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Predávkovanie Diovanu môže mať za následok výraznú hypotenziu, ktorá môže viesť k poruchám vedomia, obehovému kolapsu a/alebo šoku.

Liečba

Terapeutické opatrenia závisia od času požitia a typu a závažnosti symptómov, pričom prvoradá význam má stabilizovanie stavu cirkulácie.

Ak vznikne hypotenzia, pacienta je potrebné uložiť na chrbát a má sa mu doplniť objem krvi.

Odstránenie valsartanu hemodialýzou nie je pravdepodobné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty angiotenzínu II, samotné, ATC kód: C09CA03

Valsartan je perorálne účinný, silne pôsobiaci a špecifický antagonist receptoru angiotenzínu II (Ang II). Pôsobí selektívne na podtyp receptora AT₁, ktorý zodpovedá za známe účinky angiotenzínu II. Zvýšené plazmatické hladiny Ang II po blokáde receptora AT₁ valsartanom môžu stimulovať neblokovaný receptor AT₂, čo zjavne vyvažuje účinok receptora AT₁. Valsartan nemá žiadnu čiastočnú agonistickú aktivitu na receptore AT₁ a má mnohonásobne (asi 20 000-krát) väčšiu afinitu k receptoru AT₁ ako k receptoru AT₂. O valsartane nie je známe, že by sa viazal alebo blokoval iné receptory hormónov alebo iónové kanály, o ktorých sa vie, že sú významné v kardiovaskulárnej regulácii.

Valsartan neinhibuje ACE (známy tiež ako kinináza II), ktorý premieňa Ang I na Ang II a rozkladá bradykinín. Keďže neexistuje žiadny účinok na ACE a žiadne potenciovanie bradykinínu ani substancie P, je nepravdepodobné, že by antagonisty angiotenzínu II boli spojené s kašľom. V klinických skúšaníach porovnávajúcich valsartan s inhibítorom ACE bola incidencia suchého kašľa významne ($P < 0,05$) nižšia u pacientov liečených valsartanom ako u tých, ktorí sa liečili inhibítorom ACE (2,6 % oproti 7,9 %). V klinickom skúšaní s pacientmi s anamnézou suchého kašľa počas liečby inhibítorom ACE malo kašeľ 19,5 % zúčastnených pacientov liečených valsartanom a 19,0 % pacientov liečených tiazidovým diuretikom v porovnaní so 68,5 % pacientov liečených inhibítorom ACE ($P < 0,05$).

Použitie u dospelých

Podávanie Diovanu pacientom s hypertenziou spôsobí zníženie krvného tlaku bez ovplyvnenia srdcovej frekvencie.

U väčšiny pacientov po jednorazovom podaní perorálnej dávky nastupuje antihypertenzný účinok v priebehu 2 hodín a maximálne zníženie krvného tlaku sa dosiahne počas 4 - 6 hodín. Antihypertenzný účinok pretrváva viac ako 24 hodín po podaní dávky. Počas opakovaného podávania antihypertenzný účinok je v zásade prítomný do 2 týždňov a maximálny účinok sa dosahuje do 4 týždňov a pretrváva počas dlhodobej liečby. V kombinácii s hydrochlorotiazidom sa dosahuje významné ďalšie zníženie krvného tlaku.

Náhle vysadenie Diovanu nebolo spojené s nárazovou hypertenziou, ani ďalšími nežiaducimi klinickými udalosťami.

U pacientov s hypertenziou a s diabetom typu 2 a mikroalbuminúriou sa preukázalo, že valsartan znižoval vylučovanie albumínu močom. Štúdia MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) hodnotila znižovanie vylučovania albumínu močom (urinary albumin excretion, UAE) valsartanom (80–160 mg/raz denne) oproti amlodipínu (5–10 mg/raz denne) u 332 pacientov s diabetom typu 2 (priemerný vek: 58 rokov; 265 mužov) s mikroalbuminúriou (valsartan: 58 µg/min; amlodipín: 55,4 µg/min), normálnym alebo vysokým krvným tlakom a zachovanou funkciou obličiek (kreatinín v krvi <120 µmol/l). Po 24 týždňoch sa UAE znížilo ($p < 0,001$) o 42 % (–24,2 µg/min; 95 % CI: –40,4 až –19,1) pri valsartane a asi o 3 % (–1,7 µg/min; 95 % CI: –5,6 až 14,9) pri amlodipíne, napriek podobnej miere zníženia krvného tlaku v oboch skupinách.

Štúdia zníženia proteinúrie Diovanom (Diovan Reduction of Proteinuria (DROP)) ďalej skúmala účinnosť valsartanu pri znížení UAE u 391 pacientov s hypertenziou (BP = 150/88 mm Hg), s diabetom typu 2, albuminúriou (priemer = 102 µg/min; 20–700 µg/min) a zachovanou funkciou obličiek (priemerný kreatinín v sére = 80 µmol/l). Pacienti boli randomizovaní na jednu z 3 dávok valsartanu (160, 320 a 640 mg/raz denne) a liečení 30 týždňov. Cieľom štúdie bolo stanovenie optimálnej dávky valsartanu na zníženie UAE u pacientov s hypertenziou a s diabetom typu 2. Po 30 týždňoch bola percentuálna zmena UAE oproti východiskovej hodnote významne znížená o 36 % pri 160 mg valsartanu (95 % CI: 22 až 47 %), a o 44 % pri 320 mg valsartanu (95 % CI: 31 až 54 %). Záverom štúdie bolo, že 160–320 mg valsartanu u pacientov s hypertenziou a s diabetom typu 2 vyvolalo klinicky významné zníženie UAE.

Iné: duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora angiotenzínového receptora II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou. Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory angiotenzínového receptora II. Inhibítory ACE a blokátory angiotenzínového receptora II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi angiotenzínového receptora II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickou chorobou obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Hypertenzia (pediatrická populácia)

Antihypertenzný účinok valsartanu sa hodnotil v štyroch randomizovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách u 561 pediatrických pacientov vo veku od 6 do menej ako 18 rokov a u 165 pediatrických pacientov vo veku od 1 do 6 rokov. Najčastejšími základnými ochoreniami potenciálne prispievajúcimi k vzniku hypertenzie u detí zaradených do týchto štúdií boli ochorenia obličiek a močových ciest a obezita.

Klinické skúsenosti u detí vo veku 6 rokov alebo viac

V klinickej štúdiu, na ktorej sa zúčastnilo 261 pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku 6 až 16 rokov, pacienti s telesnou hmotnosťou <35 kg dostávali tablety s 10, 40 alebo 80 mg valsartanu

denne (nízka, stredná a vysoká dávka) a pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 35 kg dostávali tablety s 20, 80 a 160 mg valsartanu denne (nízka, stredná a vysoká dávka). Na konci 2. týždňa valsartan znížil systolický aj diastolický krvný tlak úmerne dávke. Vo všeobecnosti tri hladiny dávok valsartanu (nízka, stredná a vysoká) významne znížili systolický krvný tlak o 8, 10 a 12 mm Hg oproti východiskovým hodnotám. Pacienti boli opätovne randomizovaní buď na pokračujúce podávanie rovnakej dávky valsartanu, alebo prešli na placebo. U pacientov, ktorí naďalej dostávali stredné a vysoké dávky valsartanu, bol minimálny systolický tlak krvi o -4 a -7 mm Hg nižší než u pacientov, ktorí dostávali placebo. U pacientov liečených nízkou dávkou valsartanu bol minimálny systolický tlak krvi podobný ako u pacientov, ktorí dostávali placebo. Vo všeobecnosti sa antihypertenzný účinok valsartanu závislý od dávky zhodoval naprieč všetkými demografickými podskupinami.

V druhej klinickej štúdií, do ktorej bolo zaradených 300 pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku 6 až menej ako 18 rokov, boli vhodní pacienti randomizovaní na podávanie tabliet valsartanu alebo enalaprilu počas 12 týždňov. Deti s telesnou hmotnosťou ≥ 18 kg a < 35 kg dostávali 80 mg valsartanu alebo 10 mg enalaprilu; deti s telesnou hmotnosťou ≥ 35 kg a < 80 kg dostávali 160 mg valsartanu alebo 20 mg enalaprilu; deti s telesnou hmotnosťou ≥ 80 kg dostávali 320 mg valsartanu alebo 40 mg enalaprilu. Pokles systolického tlaku krvi bol porovnateľný u pacientov užívajúcich valsartan (15 mm Hg) a enalapril (14 mm Hg) (hodnota p pre noninferioritu $< 0,0001$). Zhodné výsledky sa pozorovali pri diastolickom tlaku krvi s poklesom o 9,1 mm Hg pri valsartane a 8,5 mm Hg pri enalapriľe.

V tretej, otvorenej klinickej štúdií, do ktorej bolo zaradených 150 pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku 6 až 17 rokov, vhodní pacienti (systolický TK ≥ 95 . percentil pre vek, pohlavie a výšku) dostávali valsartan 18 mesiacov na vyhodnotenie bezpečnosti a znášanlivosti. Zo 150 pacientov, ktorí sa zúčastnili tejto štúdie, dostávalo 41 pacientov aj súbežnú antihypertenznú liečbu. Dávkovanie sa pacientom určilo na základe hmotnostných kategórií pre začiatkové a udržiavacie dávky. Pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 18 až < 35 kg dostávali 40 mg a dávka bola po jednom týždni titrovaná na 80 mg, pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 35 až < 80 kg dostávali 80 mg a dávka bola po jednom týždni titrovaná na 160 mg a pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 80 až < 160 kg dostávali 160 mg a dávka bola po jednom týždni titrovaná na 320 mg. Polovica zaradených pacientov (50,0 %, n = 75) mala CKD, pričom 29,3 % (44) pacientov malo CKD v 2. štádiu (GFR 60 – 89 ml/min/1,73 m²) alebo 3. štádiu (GFR 30 – 59 ml/min/1,73 m²). Priemerné zníženie systolického tlaku krvi bolo 14,9 mmHg u všetkých pacientov (východisková hodnota 133,5 mmHg), 18,4 mmHg u pacientov s CKD (východisková hodnota 131,9 mmHg) a 11,5 mmHg u pacientov bez CKD (východisková hodnota 135,1 mmHg). Podiel pacientov, u ktorých sa dosiahlo celkové zníženie TK (systolický aj diastolický TK < 95 . percentil), bol mierne vyšší v skupine s CKD (79,5 %) v porovnaní so skupinou bez CKD (72,2 %).

Klinické skúsenosti u detí vo veku menej ako 6 rokov

Uskutočnili sa tri klinické štúdie u pacientov vo veku 1 až 5 rokov, na ktorých sa zúčastnilo 291 pacientov. Do týchto štúdií neboli zaradené deti mladšie ako 1 rok.

V prvej štúdií s 90 pacientami sa odpoveď závislá od dávky nepreukázala, ale v druhej štúdií so 75 pacientami boli vyššie dávky valsartanu spojené s väčším poklesom TK.

Tretia štúdia bola 6-týždňová, randomizovaná dvojito zaslepená štúdia za účelom vyhodnotiť odpoveď závislú od dávky valsartanu u 126 detí vo veku od 1 do 5 rokov s hypertenziou, s CKD alebo bez CKD, randomizovaných buď do 0,25 mg/kg alebo 4 mg/kg telesnej hmotnosti. V rámci cieľového ukazovateľa pokles v priemernom systolickom krvnom tlaku (Mean systolic blood pressure, MSBP)/priemernom diastolickom krvnom tlaku (Mean diastolic blood pressure, MDBP) u valsartanu 4,0 mg/kg v porovnaní s valsartanom 0,25 mg/kg bol 8,5/6,8 mmHg vs. 4,1/0,3 mmHg, v uvedenom poradí, (p = 0,0157/p $< 0,0001$). Podobne CKD podskupina preukázala poklesy v MSBP/MDBP pri valsartane 4,0 mg/kg v porovnaní s 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg vs. 1,2/ +1,3 mmHg).

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Diovanom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie so srdcovým zlyhávaním a so srdcovým zlyhávaním po nedávnom infarkte myokardu. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia:

Po perorálnom podaní samotného valsartanu sa maximálne koncentrácie valsartanu v plazme dosahujú za 2–4 hodiny pri tabletách a 1–2 hodiny pri liekovej forme roztoku. Priemerná absolútna biologická dostupnosť je 23 % pri tabletách a 39 % pri liekovej forme roztoku. Systémová expozícia a maximálna plazmatická koncentrácia valsartanu je približne 1,7 až 2,2-násobne vyššia pri roztoku v porovnaní s tabletami.

Jedlo znižuje expozíciu (meranú ako AUC) valsartanu asi o 40 % a maximálnu koncentráciu v plazme (C_{max}) asi o 50 %, hoci asi 8 hodín po podaní sú koncentrácie valsartanu v plazme podobné v skupinách, ktoré ho užíli s jedlom a nalačno. Toto zníženie AUC však nesprievádza klinicky významné zníženie terapeutického účinku, a valsartan sa preto môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia:

Rovnovážny distribučný objem valsartanu po intravenóznom podaní je asi 17 litrov, čo naznačuje, že valsartan sa do tkanív významne nedistribuuje. Vysoký podiel valsartanu sa viaže na bielkoviny séra (94–97 %), predovšetkým na sérový albumín.

Biotransformácia:

Valsartan vo veľkej miere nepodlieha biotransformácii, keďže asi len 20 % dávky sa nájde ako metabolity. V plazme sa identifikoval hydroxymetabolit v nízkych koncentráciách (menej ako 10 % AUC valsartanu). Tento metabolit nie je farmakologicky aktívny.

Eliminácia:

Valsartan preukazuje multiexponenciálnu kinetiku rozkladu ($t_{1/2\alpha} < 1$ h a $t_{1/2\beta}$ okolo 9 h). Valsartan sa eliminuje predovšetkým biliárnou exkréciou stolicou (asi 83 % dávky) a renálne močom (asi 13 % dávky), hlavne ako nezmenený liek. Po intravenóznom podaní je plazmatický klírens valsartanu asi 2 l/h a obličkový klírens je 0,62 l/h (asi 30 % celkového klírnsu). Polčas valsartanu je 6 hodín.

Osobitné populácie pacientov

Porucha funkcie obličiek

Ako sa dá predpokladať o látke, ktorej renálny klírens predstavuje iba 30 % celkového plazmatického klírnsu, nepozorovala sa žiadna korelácia medzi funkciou obličiek a systémovou expozíciou valsartanu. Preto sa úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu > 10 ml/min) nevyžaduje. V súčasnosti nie sú dostupné údaje o bezpečnom použití u pacientov klírnsom kreatinínu < 10 ml/min a u dialyzovaných pacientov, preto sa valsartan má u týchto pacientov používať opatrne (pozri časti 4.2 a 4.4).

Valsartan sa vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny a nie je pravdepodobné, že by sa odstránil dialýzou.

Porucha funkcie pečene

Asi 70 % absorbovanej dávky sa eliminuje žľou, prevažne v nezmenenej forme. Valsartan neprechádza významnou biotransformáciou. Dvojitá expozícia (AUC) bola pozorovaná u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými probandmi. Avšak nepozoroval sa žiaden vzájomný vzťah medzi plazmatickou koncentráciou valsartanu a stupňom hepatálnej dysfunkcie. Diovan sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

V štúdií s 26 pediatrickými pacientmi s hypertenziou (vo veku 1 až 16 rokov), ktorým sa podala jednorazová dávka suspenzie valsartanu (priemer: 0,9 až 2 mg/kg, s maximálnou dávkou 80 mg), bol klírens (litre/h/kg) valsartanu porovnateľný naprieč vekovým rozmedzím 1 až 16 rokov a bol podobný ako u dospelých, ktorí dostali tú istú liekovú formu (pozri informácie o Absorpcii v časti 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Použitie u pediatrických pacientov s klírensom kreatinínu <30 ml/min a u dialyzovaných pediatrických pacientov sa neskúmalo, preto sa použitie valsartanu u týchto pacientov neodporúča. Úprava dávky nie je potrebná u pediatrických pacientov s klírensom kreatinínu >30 ml/min. Funkcia obličiek a draslík v sére sa majú starostlivo sledovať (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Maternálne toxické dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) počas posledných dní gestácie a laktácie viedli u potomkov k nižšiemu prežívaniu, nižšiemu prírastku hmotnosti a oneskorenému vývoju (oddelenie vonkajšej chrupkovej časti ucha a otvorenie ušného kanála) (pozri časť 4.6). Tieto dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) sú približne 18-krát vyššie ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí na mg/m² (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

V predklinických štúdiách bezpečnosti vyvolali vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg telesnej hmotnosti) u potkanov zníženie parametrov erytrocytov (erytrocytov, hemoglobínu, hematokritu) a dokázané zmeny renálnej hemodynamiky (mierne zvýšenie močoviny v plazme a hyperpláziu obličkových tubulov a bazofíliu u samcov). Tieto dávky u potkanov (200 až 600 mg/kg/deň) sú približne 6 až 18-krát vyššie ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí na mg/m² (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

Pri podobných dávkach u opíc kozmáčov boli zmeny podobné, hoci závažnejšie, najmä v obličkách, kde sa vyvinuli do nefropatie zahrňujúcej zvýšenie močoviny a kreatinínu.

U oboch druhov sa pozorovala aj hypertrofia obličkových juxtaglomerulárnych buniek. Za príčinu všetkých zmien sa považoval farmakologický účinok valsartanu, ktorý zvlášť u kozmáčov vyvoláva dlhodobú hypotenziu. Vzhľadom na terapeutické dávky valsartanu u ľudí sa nezdá, že by hypertrofia obličkových juxtaglomerulárnych buniek bola významná.

Pediatrická populácia

Každodenné perorálne podávanie valsartanu novorodeným/juvenilným potkanom (od 7. dňa po narodení do 70. dňa po narodení) v nízkych dávkach až 1 mg/kg/deň (asi 10–35 % maximálnej odporúčanej pediatickej dávky 4 mg/kg/deň na základe systémovej expozície) vyvolalo pretrvávajúce, ireverzibilné poškodenie obličiek. Vyššie uvedené účinky predstavujú očakávaný vystupňovaný farmakologický účinok inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín a blokátorov receptorov angiotenzínu II podtypu 1; tieto účinky sa pozorujú u potkanov pri podávaní počas prvých 13 dní života. Toto obdobie sa zhoduje s 36 týždňami gravidity u ľudí, ktoré sa príležitostne môže u ľudí predĺžiť na 44 týždňov po počatí. Juvenilným potkanom v štúdií sa valsartan podával až do 70. dňa a účinky na dozrievanie obličiek (4 až 6 týždňov po narodení) nemožno vylúčiť. Dozrievanie funkcie obličiek je proces prebiehajúci u ľudí v prvom roku života. Preto sa nedá vylúčiť klinická významnosť u detí vo veku <1 rok, zatiaľ čo predklinické údaje nepoukazujú na bezpečnostné riziko u detí starších ako 1 rok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
metyl-parahydroxybenzoát (E218)
sorbát draselný
poloxamér (188)
kyselina citrónová
citrónan sodný
umelá čučoriedková aróma (538926 C)
propylénglykol (E1520)
hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Po prvom otvorení možno fľašu uchovávať najviac 3 mesiace pri teplote do 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z hnedého skla typu III s objemom 180 ml s bielym polypropylénovým uzáverom odolným proti otvoreniu deťmi, ktorého súčasťou je polyetylénová okrúhla plomba a žltý alebo bezfarebný krúžok chrániaci pred nedovolenou manipuláciou, balenie obsahuje aj jednu dávkovaciu súpravu, ktorá sa skladá z jednej 5 ml perorálnej dávkovacej polypropylénovej striekačky, jedného tesnenia na vtlačenie do fľaše a jednej 30 ml polypropylénovej odmerky.

Veľkosť balenia: 1 fľaša obsahujúca 160 ml perorálneho roztoku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Novartis Slovakia s.r.o.
Žižkova 22B
811 02 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0287/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. mája 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 09. februára 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2023