

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

VAPRESS 80 mg

VAPRESS 160 mg

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

VAPRESS 80 mg: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 80 mg valsartanu.

VAPRESS 160 mg: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 160 mg valsartanu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

VAPRESS 80 mg: Žlté okrúhle konvexné filmom obalené tablety s rozmerom jadra 10,4 mm, s deliacou ryhou. Deliacá ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

VAPRESS 160 mg: Žlté konvexné filmom obalené tablety v tvare kapsúl, s rozmerom 17,5 x 8 mm, s deliacou ryhou na jednej strane a s vyrazeným „MC“ na druhej strane. Deliacá ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia (iba 80 mg, 160 mg)

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých pacientov a hypertenzie u detí a dospievajúcich vo veku od 6 do menej ako 18 rokov.

Nedávny infarkt myokardu (40 mg, 80 mg, 160 mg)

Liečba klinicky stabilných dospelých pacientov so symptomatickým zlyhaním srdca alebo a symptomatickou systolickou dysfunkciou ľavej komory po nedávnom (pred 12 hodinami–10 dňami) infarkte myokardu (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Srdcové zlyhávanie (40 mg, 80 mg a 160 mg)

Liečba dospelých pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhávaním, ak neznášajú inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu ACE, alebo ako prídavná liečba k inhibítorm ACE u pacientov, ktorí neznášajú betablokátory, ak sa nemôžu použiť antagonisty mineralokortikoidových receptorov (pozri časti 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).

Liek VAPRESS v sile 40 mg nie je v SR registrovaný, na trhu sú k dispozícii iné lieky s obsahom valsartanu v sile 40 mg.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávku 20 mg a 40 mg nie je možné dosiahnuť tabletami lieku VAPRESS

Hypertenzia (iba 80 mg, 160 mg)

Odporúčaná začiatková dávka lieku VAPRESS je 80 mg raz denne. Antihypertenzný účinok sa v zásade dosiahne do 2 týždňov a maximálne účinky sa dosahujú do 4 týždňov. U niektorých pacientov, ktorých krvný tlak nie je primerane znížený, možno dávku zvýšiť na 160 mg a maximálne na 320 mg. Valsartan možno podávať aj s inými antihypertenzívmi (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Pridanie diuretika, napr. hydrochlorotiazidu, u týchto pacientov krvný tlak ešte viac zníži.

Nedávny infarkt myokardu (40 mg, 80 mg a 160 mg)

U klinicky stabilných pacientov možno začať liečbu už 12 hodín po infarkte myokardu. Po začiatkovej dávke 20 mg dvakrát denne sa má liečba valsartanom titrovať počas nasledujúcich niekoľkých týždňov na 40 mg, 80 mg a 160 mg dvakrát denne. Dávka 20 mg a 40 mg nemôže byť podaná ako prípravok VAPRESS, pretože tablety nie sú vyrobené tak, aby ich išlo rozdeliť na rovnaké polovice.

Cieľová maximálna dávka je 160 mg dvakrát denne. Všeobecne sa odporúča, aby pacienti dosiahli dávkovanie 80 mg dvakrát denne do dvoch týždňov od začatia liečby a cieľovú maximálnu dávku 160 mg dvakrát denne do troch mesiacov podľa toho, ako pacient liečbu znáša. Ak sa vyskytne symptomatická hypotenzia alebo porucha funkcie obličiek, má sa zvážiť zníženie dávky.

Valsartan možno použiť u pacientov, ktorí dostávajú aj inú liečbu po infarkte myokardu, napr. trombolytiká, kyselinu acetylsalicylovú, betablokátory, statíny a diuretiká. Kombinácia s inhibítormi ACE sa neodporúča (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Pri hodnotení stavu pacientov po infarkte myokardu sa má vždy vyšetriť funkcia obličiek.

Srdcové zlyhávanie (40 mg, 80 mg a 160 mg)

Odporúčaná začiatková dávka je 40 mg dvakrát denne. Titrácia na dávky 80 mg a 160 mg dvakrát denne sa má vykonať v intervaloch najmenej dvoch týždňov na najvyššiu dávku, ktorú pacient znáša. Má sa zvážiť zníženie dávky súčasne podávaných diuretík. Maximálna denná dávka podávaná v klinických skúšaníach bola 320 mg rozdelených na čiastkové dávky.

Valsartan sa môže podávať s inou liečbou srdcového zlyhávania. Trojkombinácia inhibítora ACE, valsartanu a betablokátora alebo diuretika šetriaceho draslík sa však neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.1). Hodnotenie stavu pacientov so srdcovým zlyhávaním má vždy zahŕňať vyšetrenie funkcie obličiek.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky sa nevyžaduje u dospelých pacientov s klírensom kreatinínu >10 ml/min (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Valsartan je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, biliárnou cirhózou a u pacientov s cholestázou (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2). U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bez cholestázy dávka valsartanu nemá prekročiť 80 mg.

Liek VAPRESS v sile 40 mg nie je v SR registrovaný, na trhu sú k dispozícii iné lieky s obsahom valsartanu v sile 40 mg a menej.

Pediatrická populácia

Hypertenzia u detí a dospievajúcich

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 18 rokov

Začiatková dávka je 40 mg raz denne u detí s telesnou hmotnosťou nižšou ako 35 kg a 80 mg raz denne u detí s telesnou hmotnosťou 35 kg alebo viac. Dávka sa má upravovať podľa reakcie krvného tlaku. Maximálne dávky skúmané v klinických skúšaníach sa uvádzajú nižšie v tabuľke. Vyššie ako uvedené dávky sa neskúmali, preto sa neodporúčajú.

Telesná hmotnosť	Maximálna dávka skúmaná v klinických skúšaníach
≥18 kg do <35 kg	80 mg
≥35 kg do <80 kg	160 mg
≥80 kg do ≤160 kg	320 mg

Deti vo veku menej ako 6 rokov

Dostupné údaje sú popísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2. Bezpečnosť a účinnosť valsartanu u detí vo veku od 1 do 6 rokov sa však nestanovila.

Použitie u detí a dospievajúcich vo veku od 6 do 18 rokov s poruchou funkcie obličiek

Použitie u detí a dospievajúcich s klírensom kreatinínu <30 ml/min a u dialyzovaných detí a dospievajúcich sa neskúmalo, preto sa použitie valsartanu u týchto pacientov neodporúča. Úprava dávky nie je potrebná u detí a dospievajúcich 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 detí a dospievajúcich vo veku od 6 do 18 rokov s poruchou funkcie pečene

Tak ako u dospelých, valsartan je kontraindikovaný u detí a dospievajúcich 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 valsartanu u detí a dospievajúcich s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sú obmedzené. U týchto pacientov dávka valsartanu nemá prekročiť 80 mg.

Zlyhanie srdca a nedávny infarkt myokardu u detí a dospievajúcich

Valsartan sa neodporúča na liečbu zlyhania srdca alebo nedávneho infarktu myokardu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Liek VAPRESS v sile 40 mg nie je v SR registrovaný, na trhu sú k dispozícii iné lieky s obsahom valsartanu v sile 40 mg.

Spôsob podávania

VAPRESS sa môže užívať bez ohľadu na jedlo a má sa užívať s vodou.

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 používanie lieku VAPRESS s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m², 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 ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bez cholestázy sa má valsartan 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 valsartanom v zriedkavých prípadoch vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Deplécia sodíka a/alebo objemu sa musí upraviť pred začiatkom liečby valsartanom, napr. znížením dávky diuretika.

Stenóza renálnej artérie

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

Krátkodobé podávanie valsartanu dvanástim pacientom s renovaskulárnou hypertenziou zapríčinenou jednostrannou stenózou renálnej artérie nespôsobilo žiadne významné zmeny renálnej hemodynamiky, kreatinínu v sére alebo močoviny v krvi (blood urea nitrogen, 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 valsartanu u pacientov, ktorým nedávno transplantovali obličku.

Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom nemajú byť liečení valsartanom, 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 (hypertrophic obstructive cardiomyopathy, HOCM).

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).

Liek VAPRESS v sile 40 mg nie je v SR registrovaný, na trhu sú k dispozícii iné lieky s obsahom valsartanu v sile 40 mg.

Nedávny infarkt myokardu (iba 40 mg, 80 mg a 160 mg)

Kombinácia kaptoprilu a valsartanu nepreukázala žiadny ďalší klinický prínos, naproti tomu sa zvýšilo riziko nežiaducich udalostí v porovnaní s liečbou každým z týchto liekov (pozri časti 4.2 a 5.1). Preto sa kombinácia valsartanu s inhibítorom ACE neodporúča.

Pri začatí liečby u pacientov po infarkte myokardu je potrebná opatrnosť. Pri hodnotení stavu pacientov po infarkte myokardu sa má vždy vyšetriť funkcia obličiek (pozri časť 4.2).

Použitie valsartanu u pacientov po infarkte myokardu má často za následok určitý pokles krvného tlaku, prerušenie liečby pre pretrvávajúcu symptomatickú hypotenziu však zvyčajne nie je potrebné, pokiaľ sa dodržia pokyny pre dávkovanie (pozri časť 4.2).

Srdcové zlyhávanie (iba 40 mg, 80 mg a 160 mg)

Riziko nežiaducich reakcií, najmä hypotenzie, hyperkaliémie a zníženej funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) sa môže zvýšiť, keď sa VAPRESS používa v kombinácii s inhibítorom ACE.

Trojkombinácia inhibítora ACE, betablokátora a lieku VAPRESS neukázala u pacientov so srdcovým zlyhávaním žiadny klinický prínos (pozri časť 5.1). Táto kombinácia zjavne zvyšuje riziko nežiaducich udalostí a preto sa neodporúča. Trojkombinácia inhibítora ACE, antagonistu receptorov mineralokortikoidov a valsartanu sa tiež neodporúča. Tieto kombinácie sa majú použiť pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

Pri začatí liečby pacientov so srdcovým zlyhávaním je potrebná opatrnosť. Hodnotenie stavu pacientov so srdcovým zlyhávaním má vždy zahŕňať vyšetrenie funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Použitie lieku VAPRESS u pacientov so srdcovým zlyhávaním má často za následok určitý pokles krvného tlaku, ale ukončenie liečby pre pretrvávajúcu symptomatickú hypotenziu zvyčajne nie je potrebné, ak sa dodržiavajú pokyny pre dávkovanie (pozri časť 4.2).

U pacientov, ktorých funkcia obličiek môže závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. u pacientov so závažným kongestívnym srdcovým zlyhávaním), sa liečba inhibítormi ACE spájala s oligúriou a/alebo progresívnou azotémiou a v zriedkavých prípadoch s akútnym zlyhaním obličiek a/alebo smrťou. Keďže valsartan je blokátorom receptorov angiotenzínu II, nemožno vylúčiť, že použitie lieku VAPRESS môže byť spojené s poruchou funkcie obličiek.

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

Angioedém v anamnéze

U pacientov liečených valsartanom bol zaznamenaný angioedém vrátane opuchu hrtana a hlasiviek spôsobujúci obštrukciu dýchacích ciest a/alebo opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka. U niektorých z týchto pacientov sa angioedém objavil už v minulosti po podaní iných liekov vrátane ACE inhibítorov. V prípade výskytu angioedému sa musí liečba valsartanom okamžite prerušiť a valsartan sa už nesmie podávať (pozri časť 4.8).

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 inhibícia 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.

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

Pediatrická populácia

Porucha funkcie obličiek

Použitie u detí a dospievajúcich s klírensom kreatinínu <30 ml/min a u dialyzovaných detí a dospievajúcich sa neskúmalo, preto sa použitie valsartanu u týchto pacientov neodporúča. Úprava dávky nie je potrebná u detí a dospievajúcich 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, valsartan je kontraindikovaný u detí a dospievajúcich s ťažkou poruchou funkcie pečene, biliárnou cirhózou a u pacientov s cholestázou (pozri časti 4.3 a 5.2). Klinické skúsenosti s použitím valsartanu u detí a dospievajúcich s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sú obmedzené. U týchto pacientov dávka valsartanu nemá prekročiť 80 mg.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné použitie sa neodporúča

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) s ARB, inhibítorom ACE 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).

Lítium

Počas súčasného podávania lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo antagonistami receptora angiotenzínu II vrátane valsartanu 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

Výsledky štúdie *in vitro* naznačujú, že valsartan je substrátom pečeneového transportéra vychytávania OATP1B1/QATP1B3 a pečeneového efluxného transportéra MRP2. Klinický význam tohto nálezu nie je známy. Súbežné podávanie inhibítorov transportéra vychytávania (rifampicínu, cyklosporínu) alebo efluxného transportéra (ritonaviru) môže zvýšiť systémovú expozíciu valsartanu. Venujte náležitú starostlivosť pri začatí alebo ukončení súbežného podávania týchto liekov.

Ďalšie

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 receptorov 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 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.

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 časť 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Keďže nie sú dostupné informácie o použití valsartanu počas dojčenia, VAPRESS sa neodporúča a vhodnejšie sú iné druhy liečby s lepšie stanovenými 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 Ovplyvnenie 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 občas sa môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

4.8 Nežiaduce účinky

V kontrolovaných klinických skúšaníach s dospelými pacientmi s hypertenziou bola celková incidencia nežiaducich reakcií (adverse reactions, 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 udalosti sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, pomocou nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10000$).

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“.

Pediatrická populácia

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Neznáme	Pokles hemoglobínu, pokles hematokritu, neutropénia, trombocytopenia
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 bilirubínu v sére
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Neznáme	Angioedém, exantém, pruritus, bulózna dermatitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Neznáme	Myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	
Neznáme	Zlyhanie a porucha funkcie obličiek, zvýšenie kreatinínu v sére
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Menej časté	Únava

Hypertenzia

Antihypertenzný účinok valsartanu sa vyhodnotil v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách (po každej nasledovalo rozšírené obdobie alebo štúdia) a jednej otvorenej štúdií. Tieto štúdie zahŕňali 711 detských pacientov vo veku od 6 až do menej ako 18 rokov s chronickým ochorením obličiek (CKD), alebo bez neho, z ktorých 560 pacientov dostávalo valsartan. S výnimkou ojedinelých porúch gastrointestinálneho traktu (napr. bolesť brucha, nauzea, vracanie) a závratov sa nezistili žiadne významné rozdiely v type, frekvencii a závažnosti nežiaducich reakcií v bezpečnostnom profile u detí a dospievajúcich vo veku od 6 až do menej ako 18 rokov v porovnaní s bezpečnostným profilom predtým hláseným u dospelých pacientov.

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

Bola vykonaná súhrnná analýza 560 pediatrických pacientov s hypertenziou (vo veku 6 – 17 rokov) užívajúcich buď monoterapiu valsartanom [n = 483] alebo kombinovanú antihypertenzívnu liečbu vrátane valsartanu [n = 77]. Z 560 pacientov malo 85 (15,2%) CKD (východiskové GFR < 90 ml/min/1,73 m²). Celkovo 45 (8,0 %) pacientov prerušilo štúdiu z dôvodu nežiaducich udalostí. Celkovo 111 pacientov (19,8 %) malo nežiaducu reakciu lieku (ADR – adverse drug reaction) najčastejšie sa vyskytli bolesť hlavy (5,4 %), závrat (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 závrat (2,7 %). ADR sa pozorovali častejšie u pacientov užívajúcich valsartan v kombinácii s inými antihypertenzívnymi liekmi ako len 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 pečenevých aminotransferáz. Tieto prípady sa vyskytli v populácii s významnými komorbiditami. Príčinná súvislosť s valsartanom 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 pečenevých 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 ADRs 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 dospelievajúcich 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 zlyhanie (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 labyrintu	
Menej časté	Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté	Srdcové zlyhanie
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 žlčových 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 a porucha funkcie obličiek
Menej časté	Akútne zlyhanie obličiek, zvýšenie kreatinínu v sére
Neznáme	Zvýšenie dusíka močoviny v krvi
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Menej časté	Únava, malátnosť

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 valsartanom 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 prvoradý 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: látky pôsobiace na renín-angiotenzínový systém, 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 antagonista 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 ($P < 0,05$).

Hypertenzia (iba 80 mg a 160 mg)

Podávanie valsartanu 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 valsartanu 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 DROP ďalej skúmala účinnosť valsartanu pri znížení UAE u 391 pacientov s hypertenziou (TK = 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.

Nedávny infarkt myokardu (40 mg, 80 mg a 160 mg)

VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial (VALIANT) bolo randomizované, kontrolované, medzinárodné, dvojito zaslepené klinické skúšanie so 14 703 pacientmi s akútnym infarktomyokardu a príznakmi, prejavmi alebo rádiologickým potvrdením kongestívneho zlyhania srdca a/alebo potvrdením systolickej dysfunkcie ľavej komory (prejavujúcej sa ako ejekčná frakcia ≤ 40 % pri rádionuklidovej ventrikulografii alebo ≤ 35 % pri echokardiografii alebo ventrikulárnej kontrastnej angiografii). Pacienti boli randomizovaní v priebehu 12 hodín až 10 dní od nástupu symptómov infarktu

myokardu do skupín buď valsartanu, kaptoprilu, alebo kombinácie oboch. Priemerné trvanie liečby bolo dva roky. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola mortalita zo všetkých príčin.

Valsartan bol pri znižovaní mortality zo všetkých príčin po infarkte myokardu rovnako účinný ako kaptopril. Mortalita zo všetkých príčin bola podobná v skupine valsartanu (19,9 %), kaptoprilu (19,5 %) a valsartanu + kaptoprilu (19,3 %). Kombinovanie valsartanu s kaptoprilom nezvýšilo prínos liečby oproti samotnému kaptoprilu. Medzi valsartanom a kaptoprilom nebol rozdiel v mortalite zo všetkých príčin v závislosti od veku, pohlavia, rasy, základnej liečby alebo základného ochorenia. Valsartan bol tiež účinný v predĺžení času do úmrtia z kardiovaskulárnych príčin a znížení kardiovaskulárnej mortality, hospitalizácie pre srdcové zlyhanie, ďalšieho infarktu myokardu, zastavenia srdca s resuscitáciou a nefatálnej cievnej mozgovej príhody (sekundárny zložený cieľový ukazovateľ).

Bezpečnostný profil valsartanu bol zhodný s klinickým priebehom u pacientov liečených po infarkte myokardu. Pokiaľ sa týka funkcie obličiek, zdvojnásobenie hodnoty kreatinínu v sére sa pozorovalo u 4,2 % pacientov liečených valsartanom, 4,8 % pacientov liečených valsartanom + kaptoprilom a 3,4 % pacientov liečených kaptoprilom. Prerušenie liečby pre rôzne typy dysfunkcie obličiek sa vyskytlo u 1,1 % pacientov liečených valsartanom, 1,3 % pacientov liečených valsartanom + kaptoprilom a 0,8 % pacientov liečených kaptoprilom. Hodnotenie stavu pacientov po infarkte myokardu má zahŕňať vyšetrenie funkcie obličiek.

Nebol rozdiel v mortalite zo všetkých príčin, kardiovaskulárnej mortality a morbidite, keď sa betablokátory podávali spolu s kombináciou valsartanu + kaptoprilu, so samotným valsartanom alebo samotným kaptoprilom. Bez ohľadu na liečbu, mortalita bola nižšia v skupine pacientov, ktorí dostávali betablokátor, čo naznačuje, že v tomto klinickom skúšaní sa u tejto populácie zachoval známy prínos betablokátorov.

Zlyhanie srdca (40 mg, 80 mg a 160 mg)

Val-HeFT bolo randomizované, kontrované, medzinárodné klinické skúšanie porovnávajúce morbiditu a mortalitu pri valsartane a placebe u 5 010 pacientov so zlyhaním srdca triedy II podľa NYHA (62 %), III (36 %) a IV (2 %), s LVEF <40 % a vnútorným diastolickým priemerom ľavej komory (left ventricular internal diastolic diameter, LVIDD) >2,9 cm/m², ktorí dostávali zvyčajnú liečbu. Základná liečba zahŕňala inhibítory ACE (93 %), diuretiká (86 %), digoxín (67 %) a betablokátory (36 %). Priemerné následné sledovanie trvalo takmer 2 roky. Priemerná denná dávka valsartanu v skúšaní Val-HeFT bola 254 mg. Skúšanie malo dva primárne cieľové ukazovatele: mortalitu zo všetkých príčin (čas do úmrtia) a morbiditu súvisiacu so zlyhaním srdca (čas do prvej chorobnej udalosti), definovanú ako úmrtie, náhle úmrtie s resuscitáciou, hospitalizácia pre zlyhanie srdca, alebo intravenózne podanie liekov s inotropným alebo vazodilatačným účinkom počas štyroch alebo viac hodín bez hospitalizácie. Mortalita zo všetkých príčin bola podobná (p=NS) v skupinách valsartanu (19,7 %) a placeba (19,4 %). Primárnym prínosom liečby bolo zníženie rizika pre čas do prvej hospitalizácie pre zlyhanie srdca o 27,5 % (95 % CI: 17 až 37 %) (13,9 % oproti 18,5 %). Výsledky naznačujúce prínos placeba (zložená mortalita a morbidita bola 21,9 % pri placebe oproti 25,4 % v skupine valsartanu) sa pozorovali u pacientov, ktorí dostávali trojkombináciu inhibítora ACE, betablokátora a valsartanu. Prínos liečby vzhľadom na morbiditu bol najvyšší v podskupine pacientov, ktorí nedostávali inhibítora ACE (n=366). V tejto podskupine sa mortalita zo všetkých príčin valsartanom významne znížila v porovnaní s placebom, o 33 % (95 % CI: -6 % až 58 %) (17,3 % pri valsartane oproti 27,1 % pri placebe) a zložené riziko mortality a morbidity sa významne znížilo o 44 % (24,9 % pri valsartane oproti 42,5 % pri placebe).

U pacientov, ktorí dostávali inhibítora ACE bez betablokátora, bola mortalita zo všetkých príčin podobná (p=NS) v skupine valsartanu (21,8 %) a placeba (22,5 %). Zložené riziko mortality a morbidity sa významne znížilo o 18,3 % (95 % CI: 8 % až 28 %) pri valsartane v porovnaní s placebom (31,0 % oproti 36,3 %).

V celkovej populácii klinického skúšania Val-HeFT sa u pacientov liečených valsartanom preukázalo v porovnaní s placebom významné zlepšenie triedy NYHA a príznakov a prejavov zlyhania srdca vrátane dyspnoe, únavy, edémov a šelestov. Pacienti liečení valsartanom mali v porovnaní s placebom lepšiu kvalitu života, ako ukázala zmena skóre Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life v koncovom bode oproti východiskovej hodnote. U pacientov liečených valsartanom sa v porovnaní

s placebom významne zvýšila ejekčná frakcia a významne sa znížil LVIDD v koncovom bode oproti východiskovej hodnote.

Duálna blokáda 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 receptorov angiotenzínu 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 diabetes 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 receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu 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 inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením 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 placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Pediatrická populácia

Hypertenzia

Antihypertenzný účinok valsartanu sa hodnotil v štyroch randomizovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách u 561 detí a dospelých vo veku od 6 do 18 rokov a u 165 detí 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 štúdií, na ktorej sa zúčastnilo 261 detí a dospelých 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 systolický tlak krvi na konci dávkovacieho intervalu o -4 a -7 mm Hg nižší než u pacientov, ktorí dostávali placebo. U pacientov liečených nízkou dávkou valsartanu bol systolický tlak krvi na konci dávkovacieho intervalu 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 detí a dospelých s hypertenziou vo veku 6 až 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 zahŕňajúcej 150 pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku 6 až 17 rokov, dostávali vhodní pacienti (systolický TK ≥ 95 . percentil na vek, pohlavie a výšku) liek valsartan v priebehu 18 mesiacov na hodnotenie bezpečnosti a znášanlivosti. Zo 150 pacientov, ktorí sa zúčastnili tejto štúdie, 41 pacientom boli súbežne podávané antihypertenzívne lieky. Začiatkové a udržiavacie dávky dostávali pacienti na základe ich hmotnostných kategórií. Pacienti s hmotnosťou ≥ 18 až < 35 kg, ≥ 35 až < 80 kg a ≥ 80 až < 160 kg dostávali 40 mg, 80 mg a 160 mg a dávky sa titrovali na 80 mg, 160 mg a 320 mg po jednom týždni. Jedna polovica pacientov zaradených do štúdie (50,0 %, n = 75) mala CKD, 29,3% (44) pacientov mala CKD v štádiu 2 (GFR 60 – 89 ml/min/1,73 m²) alebo štádiu 3 (GFR 30 – 59 ml/min/1,73m²). Priemerné zníženia systolického krvného tlaku boli 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). Percento pacientov, ktorí dosiahli celkovú kontrolu TK (systolický a diastolický TK < 95 . percentil), bolo mierne vyššie v skupine 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 valsartanom 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. 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 nesprevádza 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 nachádza vo forme metabolitov. 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.

Vylučovanie u pacientov so zlyhaním srdca (iba 40 mg, 80 mg a 160 mg)

Priemerný čas do maximálnej koncentrácie a polčas eliminácie valsartanu u pacientov so zlyhaním srdca sú podobné ako hodnoty pozorované u zdravých dobrovoľníkov. Hodnoty AUC a C_{max} valsartanu sú v rozmedzí klinických dávok takmer úmerné zvyšujúcej sa dávke (40 až 160 mg dvakrát denne). Priemerný faktor akumulácie je asi 1,7. Zdanlivý klírens valsartanu po perorálnom podaní je približne 4,5 l/h. Vek zdanlivý klírens u pacientov so zlyhaním srdca neovplyvňuje.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U niektorých starších osôb sa pozorovala o niečo vyššia systémová expozícia valsartanu v porovnaní s mladšími osobami, hoci sa nepreukázal žiadny klinický význam tohto zistenia.

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 so zhoršenou funkciou 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 žľočou, 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 dobrovoľníkmi. Avšak nepozoroval sa žiaden vzájomný vzťah medzi plazmatickou koncentráciou valsartanu a stupňom hepatálnej dysfunkcie. Valsartan sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

Pediatriká populácia

V štúdií s 26 deťmi a dospievajúcimi 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.

Porucha funkcie obličiek

Použitie u detí a dospievajúcich s klírnsom kreatinínu < 30 ml/min a u dialyzovaných detí a dospievajúcich sa neskúmalo, preto sa použitie valsartanu u týchto pacientov neodporúča. Úprava dávky nie je potrebná u detí a dospievajúcich s klírnsom 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 na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity 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 chrupavkovej 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 neklinických 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 pediatrickej dávky 4 mg/kg/deň na základe systémovej expozície) vyvolalo pretrvávajúce, ireverzibilné poškodenie obličiek. Vyššie uvedené účinky predstavujú očakávaný zosilnený 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 štúdiu 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

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza 101

krospovidón typu A

povidón K 30

koloidný bezvodý oxid kremičitý

stearát horečnatý

Obal tablety

polyvinylalkohol

oxid titaničitý (E 171)

makrogol

mastenec

hlinitý lak chinolínovej žlte (E 104)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVDC-Al blister

PVC/PCTFE-Al blister

Balenia

7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 280 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd.

1-10 Constantinoupoleos Street.

3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

VAPRESS 80 mg: 58/0209/12-S

VAPRESS 160 mg: 58/0210/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. apríla 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. novembra 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2023