

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Valzap 80 mg potahované tablety
Valzap 160 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Valzap 80 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg valsartanu.
Valzap 160 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje 160 mg valsartanu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Valzap 80 mg potahované tablety:

Jedna tableta obsahuje:

sorbitol 9,25 mg

monohydrát laktózy 0,33 mg

Valzap 160 mg potahované tablety:

Jedna tableta obsahuje:

sorbitol 18,50 mg

monohydrát laktózy 0,95 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Valzap 80 mg potahované tablety jsou růžové cylindrické potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně.

Valzap 160 mg potahované tablety jsou okrově žluté cylindrické potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně.

Tablety lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze

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

Recentní infarkt myokardu

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

Srdeční selhání

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Hypertenze

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

Přípravek Valzap může být také podáván s jinými přípravky k léčbě hypertenze (viz body 4.3, 4.4 a 5.1). Užívání společně s diuretikem, jako je hydrochlorothiazid, vede u těchto pacientů k ještě většímu snížení krevního tlaku.

Recentní infarkt myokardu

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

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

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

Zhodnocení stavu pacientů po infarktu myokardu má vždy obsahovat vyšetření funkce ledvin.

Srdeční selhání

Doporučená počáteční dávka přípravku Valzap je 40 mg dvakrát denně.

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

Valsartan může být podáván s další léčbou srdečního selhání. Nicméně trojkombinace inhibitoru ACE, valsartanu a beta blokátoru nebo kalium šetřícího diuretika se nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.1).

Zhodnocení stavu pacientů se srdečním selháním musí vždy zahrnovat vyšetření funkce ledvin.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Úprava dávkování u starších pacientů není požadována.

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Pediatrická hypertenze

U dětí a dospívajících, kteří nejsou schopni polykat tablety, se doporučuje použití jiné vhodné, na trhu dostupné lékové formy. Systémová expozice a vrcholová plazmatická koncentrace valsartanu jsou při podání roztoku přibližně 1,7krát a 2,2krát vyšší v porovnání s tabletami.

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

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

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

Děti ve věku do méně než 6 let

Pro děti ve věku od 1 do 5 let a pro ty, kteří mají s polykáním tablet problémy, se doporučuje jiná vhodná, na trhu dostupná léková forma. Dostupná data jsou popsána v bodech 4.8, 5.1 a 5.2. Bezpečnost a účinnost valsartanu u dětí do 1 roku nebyly stanoveny.

Převedení z perorálního roztoku na tablety přípravku Valzap

Jestliže je z klinického hlediska nevyhnutelné převedení z perorálního roztoku na tablety, má být podána stejná úvodní dávka v mg. Následně má být prováděna pravidelná kontrola krevního tlaku z důvodu možného poddávkování a dávka má být dále titrována na základě odpovědi krevního tlaku a snášenlivosti.

Pediatrickí pacienti ve věku od 6 do méně než 18 let s poruchou funkce ledvin

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

Pediatrickí pacienti ve věku od 6 do méně než 18 let s poruchou funkce jater

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

Srdeční selhání a recentní infarkt myokardu u dětí

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

Způsob podání

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

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).

- Současné užívání valsartanu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hyperkalemie

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

Valsartan má být užíván s opatrností u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti s deplecí sodíku a/nebo s deplecí tekutin

U pacientů se závažným snížením hladiny sodíku a/nebo s deplecí tekutin, jako jsou pacienti užívající vysoké dávky diuretik, může výjimečně dojít k symptomatické hypotenzi po zahájení léčby valsartanem. Deplece sodíku a/nebo tekutin má být upravena před zahájením léčby valsartanem, například snížením dávky diuretika.

Stenóza ledvinných artérií

U pacientů s bilaterální stenózou ledvinných artérií nebo stenózou artérie solitární ledviny nebylo prokázáno bezpečné použití valsartanu.

Krátkodobé podávání valsartanu dvanácti pacientům s renovaskulární hypertenzí sekundární k unilaterální stenóze ledvinné artérie nezpůsobilo žádné signifikantní změny v renální hemodynamice, hladině kreatininu v séru nebo hladině močovinného dusíku v krvi (BUN). Přesto mohou jiné látky, které ovlivňují renin-angiotenzinový systém, zvýšit hladinu močoviny v krvi a hladinu kreatininu v séru u pacientů s unilaterální stenózou ledvinné artérie, a proto je monitorování funkce ledvin u pacientů léčených valsartanem doporučeno.

Transplantace ledvin

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

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem nemají být léčeni valsartanem, protože jejich renin-angiotenzinový systém není aktivovaný.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

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

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí

antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Recentní infarkt myokardu

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

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

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

Srdeční selhání

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

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

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

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

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

Angioedém v anamnéze

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

Intestinální angioedém

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

Jiná onemocnění se stimulací renin-angiotenzinového systému (jen dávka 320 mg)

U pacientů, jejichž funkce ledvin může být závislá na aktivitě renin-angiotenzinového systému (např. pacienti s těžkým městnavým srdečním selháním) byla léčba inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin spojena s oligurií a/nebo progresivní azotémií a ve vzácných případech s akutním selháním ledvin a/nebo smrtí. Protože valsartan je antagonistou angiotenzinu II, nemůže být vyloučena možnost, že použití valsartanu může být spojeno s poškozením funkce ledvin.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Pediatrická populace

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Upozornění na pomocné látky

Valzap 80 mg: Tento přípravek obsahuje 9,25 mg sorbitolu v jedné tabletě.

Valzap 160 mg: Tento přípravek obsahuje 18,50 mg sorbitolu v jedné tabletě.

Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemají užívat tento léčivý přípravek.

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorbci glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s ARB, IACE nebo aliskirenem:

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

Souběžné použití není doporučeno

Lithium

Reverzibilní vzrůst koncentrací lithia v séru a jeho toxicity byl zaznamenán během souběžného použití lithia s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo antagonisty receptoru pro angiotenzin II včetně valsartanu. Pokud je použití této kombinace nezbytné, je doporučeno důsledně monitorovat hladiny lithia v séru. Pokud jsou používána také diuretika, riziko toxicity lithia může být pravděpodobně dále zvyšováno.

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

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

Při souběžném použití je vyžadována opatrnost

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

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

Transportéry

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

Další

V interakčních studiích s valsartanem nebyly nalezeny klinicky signifikantní interakce valtrasanu a následujících látek: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorothiazid, amlodipin a glibenklamid.

Pediatrická populace

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

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly průkazné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz také bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici antagonisty receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Kojenci, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz také body 4.3 a 4.4).

Kojení

Protože nejsou k dispozici informace o užívání valsartanu během kojení, není užívání valsartanu doporučeno. Pokud jde o novorozence nebo předčasně narozené dítě, je upřednostňována alternativní léčba s lépe ustanoveným bezpečnostním profilem během kojení.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebyly provedeny. Při řízení nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že může dojít k závratí nebo malátnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

V kontrolovaných klinických studiích u dospělých pacientů s hypertenzí byla celková incidence nežádoucích účinků léku srovnatelná s placebem a je konzistentní s farmakologií valsartanu. Nezdá se, že by incidence nežádoucích účinků byla ve vztahu k dávce nebo trvání léčby a rovněž nevykazovala žádnou souvislost s pohlavím, věkem nebo rasou.

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

Nežádoucí účinky léku jsou řazeny podle četnosti, nejčastější první, a podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

U všech nežádoucích účinků zaznamenaných po uvedení přípravku na trh a u laboratorních nálezů není možné použít žádnou četnost nežádoucích účinků, a proto jsou v tabulce uvedeny s četností „není známo“.

Hypertenze

Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	snížená hladina hemoglobinu, snížený hematokrit, neutropenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Není známo	hypersenzitivita včetně sérové nemoci
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	zvýšení hladiny draslíku v séru, hyponatremie
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	závrat'
Cévní poruchy	Není známo	vaskulitida

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	kašel
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	abdominální bolest
	Velmi vzácné	intestinální angioedém
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	zvýšení hodnot jaterních testů včetně zvýšené hladiny bilirubinu v séru
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Není známo	angioedém, bulózní dermatitida, svědění, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Není známo	myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	Není známo	selhání a porucha funkce ledvin, zvýšená hladina kreatininu v séru
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	únava

Pediatrická populace

Hypertenze

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

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

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

Nežádoucí účinky byly pozorovány častěji u pacientů užívajících valsartan v kombinaci s jinými antihypertenzivy než valsartan v monoterapii.

Antihypertenzní účinek valsartanu u dětí ve věku od 1 do méně než 6 let byl hodnocen ve třech randomizovaných, dvojitě zaslepených klinických studiích (po každé z nich následovala extenze). V první studii u 90 dětí ve věku od 1 do méně než 6 let byla zaznamenána dvě úmrtí a ojedinělé případy zvýšení jaterních transamináz. Tyto případy se vyskytly v populaci s významnou komorbiditou. Kauzální vztah k valsartanu nebyl stanoven. Ve dvou následujících studiích, ve kterých bylo randomizováno 202 dětí ve věku od 1 do méně než 6 let, se nevyskytlo žádné významné zvýšení jaterních transamináz nebo úmrtí v souvislosti s léčbou valsartanem.

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

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

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

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

Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Není známo	hypersenzitivita včetně sérové nemoci
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	hyperkalemie
	Není známo	zvýšení hladiny draslíku v séru, hyponatremie
Poruchy nervového systému	Časté	závratě, posturální závratě
	Méně časté	synkopa, bolest hlavy

Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	závratě
Srdeční poruchy	Méně časté	srdeční selhání
Cévní poruchy	Časté	hypotenze, ortostatická hypotenze
	Není známo	vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	kašel
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	nauzea, průjem
	Velmi vzácné	intestinální angioedém
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	zvýšení hodnot jaterních testů
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	angioedém
	Není známo	bulózní dermatitida, svědění, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Není známo	myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	selhání a porucha funkce ledvin
	Méně časté	akutní selhání ledvin, zvýšená hladina kreatininu v séru
	Není známo	zvýšená hladina močovinného dusíku v krvi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	astenie, únava

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Symptomy

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

Léčba

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

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

Odstranění valsartanu pomocí hemodialýzy je nepravděpodobné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARBs), samotní, ATC kód: C09CA03.

Valsartan je perorálně účinný, silný a specifický antagonist receptoru pro angiotenzin II (Ang II). Působí selektivně na poddruh receptoru AT₁, který je zodpovědný za známé účinky angiotenzinu II. Zvýšené hladiny Ang II v plazmě po blokádě receptoru AT₁ valsartanem může stimulovat nezablokovaný receptor AT₂, který pravděpodobně vyvažuje účinek receptoru AT₁. Valsartan neprojevuje žádnou částečnou agonistickou aktivitu na receptor AT₁ a má mnohem (asi 20000krát) vyšší afinitu pro receptor AT₁ než pro receptor AT₂. Není známo, že by se valsartan vázal na jiné receptory hormonů nebo je blokoval nebo se vázal nebo blokoval iontové kanály, o nichž je známo, že jsou důležité při regulaci kardiovaskulárního systému.

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

Hypertenze

Podání valsartanu pacientům s hypertenzí vyústilo ve snížení krevního tlaku bez ovlivnění frekvence pulzu.

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

Antihypertenzní účinek přetrvává 24 hodin po podání dávky. Během opakovaného podávání je zřetelný antihypertenzní účinek dosažen v průběhu 2 týdnů a maximálního účinku je dosaženo během

4 týdnů, a ten při dlouhodobé léčbě přetrvává. Při kombinaci s hydrochlorothiazidem je dosaženo signifikantního navýšení redukce krevního tlaku.

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

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

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

Recentní infarkt myokardu

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

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

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

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

Srdeční selhání

Val-HeFT byla randomizovanou, kontrolovanou, mezinárodní klinickou studií valsartanu v porovnání s placebem na morbiditu a mortalitu u 5010 pacientů se srdečním selháním klasifikovaným podle NYHA na třídu II (62 %), III (36 %) a IV (2 %), kteří užívali obvyklou terapii s LVEF < 40 % a měli vnitřní diastolický průměr levé komory (LVDD) > 2,9 cm/m². Základní terapie zahrnovala inhibitory ACE (93 %), diuretika (86 %), digoxin (67 %) a beta blokátory (36 %). Průměrná doba sledování byla téměř dva roky. Průměrná denní dávka valsartanu ve studii Val-HeFT byla 254 mg. Studie měla dva primární parametry účinnosti: mortalitu z jakékoliv příčiny (doba do úmrtí) a kombinovanou mortalitu a morbiditu na srdeční selhání (doba k první morbiditní události) definovanou jako smrt, náhlou smrt s resuscitací, hospitalizaci pro srdeční selhání nebo podání intravenózních inotropních nebo vazodilatačních látek po dobu čtyř a více hodin bez hospitalizace.

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

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

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

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

Další: duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

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

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu ke standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a

zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Pediatrická populace

Hypertenze

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

Klinická zkušenost u dětí ve věku 6 let a více

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

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

Ve třetí otevřené klinické studii zahrnující 150 pediatrických hypertenzních pacientů ve věku 6 až 17 let byl valsartan podáván vhodným pacientům (systolický krevní tlak ≥ 95 percentil pro věk, pohlaví a výšku) po dobu 18 měsíců pro vyhodnocení bezpečnosti a snášenlivosti. Z celkového počtu 150 pacientů, kteří se účastnili této studie, byly současně podány antihypertenzní léky 41 pacientům. Pacientům byla podána dávka pro počáteční a udržovací léčbu na základě jejich hmotnostní kategorie. Pacienti s tělesnou hmotností od 18 do < 35 kg dostali dávku 40 mg, pacienti s tělesnou hmotností ≥ 35 až < 80 kg dostali dávku 80 mg a pacienti s tělesnou hmotností ≥ 80 až < 160 kg dostali dávku 160 mg. Po jednom týdnu léčby byly dávky příslušným způsobem titrovány na 80 mg, 160 mg a 320 mg. Polovina pacientů zařazených do studie (50,0 %; $n = 75$) měla CKD, z nichž 29,3 % pacientů ($n = 44$) mělo CKD 2. stupně (GFR 60-89 ml/min/1,73 m²) nebo 3. stupně (GFR 30 - 59 ml/min/1,73 m²). Průměrné snížení systolického krevního tlaku u všech pacientů bylo 14,9 mmHg (výchozí hodnota 133,5 mmHg), 18,4 mmHg u pacientů s CKD (výchozí hodnota 131,9 mmHg) a 11,5 mmHg u pacientů bez CKD (výchozí hodnota 135,1 mmHg). Procento pacientů, kteří dosáhli celkové kontroly krevního tlaku (systolického a diastolického BP < 95 percentilu), bylo mírně vyšší u skupiny CKD (79,5 %) ve srovnání se skupinou bez CKD (72,2 %).

Klinická zkušenost u dětí mladších 6 let

Byly provedeny tři klinické studie u 291 pacientů ve věku od 1 roku do 5 let. V těchto studiích nebylo zařazeno žádné dítě mladší 1 roku. V první studii s 90 pacienty nebyla prokázána odpověď na dávku, ale ve druhé studii se 75 pacienty byla vyšší dávka valsartanu spojována s vyšším snížením krevního tlaku.

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání valsartanu je dosažena vrcholová koncentrace valsartanu v plazmě za 2-4 hodiny po užití tablet a 1-2 hodiny po užití roztoku. Průměrná absolutní biologická dostupnost je 23 % u tablet a 39 % u lékové formy roztoku. Systémová expozice a vrcholová plazmatická koncentrace valsartanu jsou při podání roztoku přibližně 1,7krát a 2,2krát vyšší v porovnání s tabletami. Jídlo snižuje expozici (měřeno pomocí AUC) valsartanu přibližně o 40 % a vrcholovou koncentraci v plazmě (C_{max}) přibližně o 50 %, přestože přibližně 8 hodin po podání dávky jsou koncentrace valsartanu v plazmě obdobné pro skupinu osob po jídle i skupinu osob, která byla nalačno. Toto snížení AUC přesto není doprovázeno klinicky signifikantním snížením terapeutického účinku, a valsartan proto může být užíván s jídlem i bez něho.

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

U pacientů se srdečním selháním

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

Speciální populace

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

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

Porucha funkce ledvin

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

V neklinických bezpečnostních studiích způsobily vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg tělesné hmotnosti) u potkanů snížení parametrů červených krvinek (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit) a byly prokázány změny v hemodynamice ledvin (lehce zvýšená hladina močoviny v plazmě a hyperplazie ledvinných tubulů a bazofilie u samců). Tyto dávky u potkanů (200 až 600 mg/kg/den) jsou přibližně šesti až osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu mg/m^2 (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den u pacienta o hmotnosti 60 kg).

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

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

Pediatrická populace

Perorální denní dávka valsartanu v dávkách méně než 1 mg/kg/den (což je cca 10-35 % maximální doporučené dávky u dětí 4 mg/kg/den stanovené na základě systémové expozice) měla u čerstvě narozených/mladých potkanů (od 7 postnatálního dne do dne 70) za následek perzistentní nevratné

poškození ledvin. Tyto účinky ukazují na očekávaný přehnaný farmakologický efekt inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátorů receptoru typu 1 angiotenzinu II; takovýto účinek byl pozorován, jestliže byli potkani léčeni po dobu prvních 13 dnů života. Tato doba se shoduje s 36týdenním těhotenstvím u žen, které může být příležitostně prodlouženo až na 44 týdnů po početí u lidí. Potkani zahrnuti do valstartanové studie mladých potkanů byli léčeni do dne 70 a účinek na dozrávání ledvin (postnatálně 4-6 týdnů) nemohl být vyloučen. Dozrávání funkce ledvin je proces pokračující v průběhu prvního roku života u lidí. Z toho vyplývá, že klinická relevance pro děti < 1 roku nemůže být vyloučena, na druhé straně předklinická data neprokázala bezpečnostní riziko pro děti starší než 1 rok.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

mikrokrytalická celulóza
koloidní bezvodý oxid křemičitý
sorbitol (E420)
uhličitan hořečnatý s předbobtnalým škrobem
předbobtnalý škrob (kukuřičný)
povidon 25
natrium-stearyl-fumarát
natrium-lauryl-sulfát
krospovidon

Potahová vrstva tablety

monohydrát laktózy
hypromelóza
mastek
makrogol 6000

Valzap 80 mg potahované tablety navíc obsahuje: červený oxid železitý (E172).

Valzap 160 mg potahované tablety navíc obsahuje: žlutý oxid železitý (E172) a hnědý oxid železitý (E172) a indigokarmín (E132).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVDC (triplex)/Al blistr nebo PVC-PVDC (duplex)/Al blistr

Velikost balení: 28, 30, 56, 84, 90 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Valzap 80 mg: 58/842/09-C
Valzap 160 mg: 58/843/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 12. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 12. 10. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 6. 2025