

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Diovan 3 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje valsartanum 3 mg.

Pomocné látky:

Jeden ml roztoku obsahuje 0,3 g sacharosy, 1,22 mg methylparabenu (E218), 5 mg poloxameru (188), 0,99 mg propylenglykolu (E1520) a 3,72 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Čirý, bezbarvý až nažloutlý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba hypertenze u dětí a dospívajících ve věku od 1 roku do méně než 18 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Děti ve věku od 1 roku do méně než 6 let

Obvyklá zahajovací dávka je 1 mg/kg jednou denně. V tabulce níže jsou uvedeny objemy přípravku Diovan perorální roztok odpovídající některým vybraným dávkám.

Hmotnost dítěte	Dávka Diovanu (při obvyklé zahajovací dávce 1 mg/kg)	Objem perorálního roztoku
10 kg	10 mg	3,5 ml
15 kg	15 mg	5,0 ml
20 kg	20 mg	6,5 ml
25 kg	25 mg	8,5 ml
30 kg	30 mg	10 ml

Pokud je zapotřebí rychlejší snížení krevního tlaku, je možné ve vybraných případech zvážit vyšší zahajovací dávku 2 mg/kg. Dávka má být upravena na základě odpovědi krevního tlaku a snášenlivosti až do maximální dávky 4 mg/kg jednou denně. Dávky nad 4 mg/kg nebyly u dětí ve věku od 1 do méně než 6 let studovány.

Při dosažení věku 6 let se doporučuje přechod na dávkování pro děti ve věku 6–17 let. Některé děti však mohou mít vyšší dávku valsartanu, než je nejvyšší doporučená dávka pro děti ve věku 6-17 let. Pokud je tato dávka dobře tolerována, může být dávka při pečlivém sledování krevního tlaku a snášenlivosti zachována.

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

Úvodní dávka Diovanu perorálního roztoku je 20 mg (odpovídá 7 ml roztoku) podávaná jednou denně u dětí a dospívajících s hmotností do 35 kg a 40 mg (odpovídá 13 ml roztoku) podávaná jednou denně u dětí a dospívajících s hmotností 35 kg a více. Dávka může být upravena na základě odpovědi krevního tlaku až do maximální dávky 40 mg valsartanu jednou denně (odpovídá 13 ml roztoku) u dětí a dospívajících s hmotností do 35 kg a 80 mg valsartanu jednou denně (odpovídá 27 ml roztoku) u dětí a dospívajících s hmotností 35 kg nebo více. U dětí, které zahájily léčbu valsartanem před dosažením 6 let věku, viz dávkování v odstavci Děti ve věku od 1 roku do méně než 6 let.

Změna terapie z přípravku Diovan tablety na přípravek Diovan perorální roztok

Pokud k tomu není klinický důvod, změna terapie z Diovanu tablety na Diovan perorální roztok se nedoporučuje.

Jestliže je z klinického hlediska nevyhnutelné převedení z Diovanu tablety na Diovan perorální roztok, má být dávka valsartanu upravena dle níže uvedené tabulky a krevní tlak má být pečlivě monitorován. Dávka má být titrována na základě odpovědi krevního tlaku a snášenlivosti.

Tablety	Roztok	
Dávka valsartanu	Dávka valsartanu v případě změny lékové formy	Objem
40 mg	20 mg	7 ml
80 mg	40 mg	13 ml
160 mg	80 mg	27 ml
320 mg	Vzhledem k velkému objemu roztoku, který by byl zapotřebí, není použití roztoku doporučeno.	

Jestliže je z klinického hlediska nevyhnutelné převedení z Diovan roztoku na Diovan 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.

Přípravek Diovan tablety není vhodný pro děti ve věku od 1 do 5 let a pro ty děti, které mají s polykáním tablet problémy.

Děti do 1 roku

Dostupná data jsou popsána v bodech 4.8, 5.1 a 5.2. Nicméně bezpečnost a účinnost Diovanu u dětí do 1 roku nebyly stanoveny.

Použití u dětí od 1 roku do méně než 18 let s poruchou funkce ledvin

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

Použití u dětí od 1 roku do méně než 18 let s poruchou funkce jater

Tak jako u dospělých, Diovan 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 Diovanem u dětí s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater. U těchto pacientů by dávka valsartanu neměla překročit 80 mg.

Srdeční selhání a recentní infarkt myokardu u dětí

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

Způsob podání

Diovan může být užíván nezávisle na jídle 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 přípravku Diovan s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hyperkalemie

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

Porucha funkce ledvin

V současnosti neexistuje zkušenost s bezpečným použitím u pacientů s clearance kreatininu $< 10 \text{ ml/min}$ 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

Diovan 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 závažně sníženými hladinami sodíku a/nebo s deplecí tekutin, jako jsou pacienti užívající vysoké dávky diuretik, může vyjíměčně dojít k symptomatické hypotenzi po zahájení léčby Diovanem. Deplece sodíku a/nebo tekutin má být upraveny před zahájením léčby Diovanem, například snížením dávky diuretika.

Stenóza ledvinných artérií

U pacientů s bilaterální stenózou ledvinných artérií nebo stenózou artérie jediné ledviny nebylo prokázáno bezpečné použití Diovanu.

Krátkodobé podávání Diovanu 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 Diovanu u pacientů, kteří nedávno podstoupili transplantaci ledvin.

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem nemají být léčeni Diovanem, 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).

Diabetes

Diovan perorální roztok obsahuje 0,3 g sacharózy v jednom mililitru. To má být bráno v úvahu u pacientů s diabetes mellitus.

Dědičná intolerance fruktózy, malabsorbce glukózy-galaktózy a nedostatečnost sacharózy-isomaltázy

Vzhledem k tomu, že Diovan perorální roztok obsahuje sacharózu, neměli by jej užívat pacienti s dědičnou intolerancí fruktózy, malabsorbci glukózy-galaktózy a nedostatečností sacharózy-isomaltázy.

Methylparaben

Diovan perorální roztok obsahuje methylparaben, který může způsobit alergické reakce (eventuálně i opožděné).

Poloxamer

Diovan perorální roztok obsahuje poloxamer (188), který může způsobit řídnutí stolice.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,72 mg sodíku v 1 ml, což odpovídá 0,19 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

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).

Angioedém v anamnéze

U pacientů léčených valsartanem byl hlášen angioedém, včetně otoků hrtanu a hlasivkové štěrbině, působící obstrukci dýchacích cest a/nebo otok tváře, rtů, hltanu a/nebo jazyka; u některých pacientů se angioedém objevil již dříve při léčbě jinými přípravky, včetně ACE inhibitorů. Pacienti, u nichž se objevil angioedém, musí neprodleně přerušit užívání přípravku Diovan a přípravek Diovan nesmí být znovu podán (viz bod 4.8).

Intestinální angioedém

U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotenzin II včetně valsartanu byl hlášen intestinální angioedém (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

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

Změna lékové formy

Diovan perorální roztok není bioekvivalentní s lékovou formou tablet a pacienti nemají být převáděni, pokud to není z klinického hlediska nevyhnutelné. Doporučené dávkování pro takový případ je uvedeno v bodě 4.2.

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s ARB, ACE inhibitory 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 antagonistů angiotenzinu II, včetně přípravku Diovan . Pokud je použití této kombinace nezbytné, je doporučeno důsledně monitorovat hladiny lithia v séru. Pokud je též užito diuretikum, riziko toxicity lithia může dále vzrůst.

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

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

Při souběžném použití je vyžadována opatrnost

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

Při souběžném podání antagonistů angiotenzinu II s NSAID může dojít k oslabení účinku proti hypertenzi. 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

In vitro data naznačují, že valsartan je substrátem jaterního absorpčního transportního systému

OATP1B1/OATP1B3 a jaterního effluxního transportéru MRP2. Klinický význam tohoto nálezu není znám. Současné podání inhibitorů absorpčních transportérů (např. rifampin, cyklosporin) nebo effluxních transportérů (např. ritonavir) může zvýšit systémovou expozici valsartanu. Při zahájení nebo ukončení současné léčby těmito látkami je nutná odpovídající péče.

Další

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

Pediatrická populace

U hypertenze dětí a dospívajících, u kterých jsou časté výchozí renální abnormality, je doporučena opatrnost při 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 teratogenicity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání 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, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovená, 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 vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, 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 Diovanu doporučeno a jsou upřednostňovány alternativní léčby s lépe ustanoveným bezpečnostním profilem během kojení, především pokud jde o novorozence nebo předčasně narozené dítě.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

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

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

Nežádoucí účinky

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

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

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

- Hypertenze

Poruchy krve a lymfatického systému	
Není známo	Snížená hladina hemoglobinu, snížená hladina hematokritu, neutropenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	
Není známo	Hypersenzitivita včetně sérové nemoci
Poruchy metabolismu a výživy	
Není známo	Zvýšená hladina draslíku v séru, hyponatremie
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Závratě
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 studii. 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 onemocněních (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 Diovanem po dobu 1 roku.

Byla provedena souhrnná analýza 560 pediatrických hypertenzních pacientů (ve věku 6-17 let) léčených buď monoterapií valsartanem [n = 483] nebo kombinovanou antihypertenzní terapií včetně valsartanu [n = 77]. Z 560 pacientů, mělo 85 pacientů (15,2 %) CKD (výchozí GFR <90 ml / min / 1,73 m²). Celkem 45 pacientů (8,0 %) ukončilo studii kvůli nežádoucím účinkům. Celkem 111 pacientů (19,8 %) mělo nežádoucí účinek na lék (ADR – adverse drug reaction), 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 nežádoucí účinky bolesti hlavy (5,1 %) a závratě (2,7 %). Nežádoucí účinky byly pozorovány častěji u pacientů užívajících valsartan v kombinaci s jinými antihypertenzivy než samotný valsartan.

Antihypertenzní účinek valsartanu u dětí ve věku od 1 do méně než 6 let byl hodnocen ve třech randomizovaných, 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 pozorována dvě úmrtí a izolované případy výrazného zvýšení jaterních transamináz. Tyto případy se vyskytly u populace, která měla významné komorbidity. Příčinný vztah k Diovanu nebyl prokázán. Ve dvou následujících studiích, ve kterých bylo randomizováno 202 dětí ve věku od 1 do méně než 6 let, nedošlo při léčbě valsartanem k významnému zvýšení jaterních transamináz ani k úmrtí.

V souhrnné analýze dvou následných studií u 202 hypertenzních dětí (ve věku od 1 roku do méně než 6 let) byli všichni pacienti léčení 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 byla častěji pozorována u dětí a dospívajících ve věku od 1 do méně než 18 let s chronickým onemocněním ledvin (CKD). Riziko hyperkalemie může být vyšší u dětí ve věku 1 až 5 let ve srovnání s dětmi ve věku 6 až méně než 18 let.

Bezpečnostní profil zaznamenaný v kontrolovaných klinických studiích u 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 s infarktem 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	Zvýšená hladina 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
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 močoviny 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 Diovanem může vyústit ve výraznou hypotenzi, která může vést ke sníženému stavu vědomí, kolapsu krevního oběhu a/nebo šoku.

Léčba

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

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

Odstranění valsartanu pomocí hemodialýzy je nepravděpodobné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotenzinu II, jednodušší, 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 blokadě receptoru AT₁ valsartanem může stimulovat nezablokovaný receptor AT₂, který pravděpodobně vyvažuje účinek receptoru AT₁. Valsartan neprojevuje žádnou částečnou agonistickou aktivitu na receptor AT₁ a má mnohem (asi 20 000krát) vyšší afinitu pro receptor AT₁ než pro receptor AT₂. Není známo, že by se valsartan vázal na jiné receptory hormonů nebo je blokoval nebo se vázal nebo blokoval iontové kanály, o nichž je známo, že jsou důležité při regulaci kardiovaskulárního systému.

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

Použití u dospělých pacientů

Podání Diovanu pacientům s hypertenzí vyústilo v redukcí krevního tlaku bez ovlivnění frekvence pulzu.

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

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

Náhlé vysazení Diovanu nebylo spojeno s návratem hypertenze (rebound) nebo jinými nežádoucími klinickými účinky. U pacientů s hypertenzí, diabetes 2 typu a mikroalbuminurií valsartan způsobil redukcí vylučování albuminu močí. Ve studii MARVAL (Redukce MikroAlbuminurie pomocí Valsartanu) bylo dosaženo redukce vylučování albuminu močí (UAE) u valsartanu (80-160 mg/jednou denně) oproti amlodipinu (5-10 mg/jednou denně) u 332 pacientů s diabetem 2 typu (průměrný věk: 58 let; 265 mužů) a s mikroalbuminurií (valsartan: 58 $\mu\text{g}/\text{min}$; amlodipin: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), s normálním nebo vysokým krevním tlakem a se zachovanou funkcí ledvin (kreatinin v krvi $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$). Za 24 týdnů bylo UAE sníženo ($p < 0,001$) o 42 % (-24,2 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95 % interval spolehlivosti: -40,4 až -19,1) u valsartanu a přibližně o 3 % (-1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 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 v redukcí UAE u 391 pacientů s hypertenzí (krevní tlak=150/88 mmHg) a s diabetem 2 typu, albuminurií (průměr=102 $\mu\text{g}/\text{min}$; 20-700 $\mu\text{g}/\text{min}$) a zachovanou funkcí ledvin (průměrná hladina kreatininu v séru = 80 $\mu\text{mol}/\text{l}$). Pacienti byli randomizováni do skupin užívajících jednu ze 3 dávek valsartanu (160, 320 a 640 mg/jednou denně) a léčení po dobu 30 týdnů. Účelem této studie bylo určení optimální dávky valsartanu pro redukcí UAE u pacientů s hypertenzí a s diabetem 2 typu. Za 30 týdnů došlo k

signifikantnímu snížení procentuální změny u UAE o 36 % oproti počáteční hodnotě u valsartanu 160 mg (95 % interval spolehlivosti: 22 až 47 %) a o 44 % u valsartanu 320 mg (95 % interval spolehlivosti: 31 až 54 %). Shrnutím byl fakt, že 160-320 mg valsartanu způsobilo klinicky relevantní redukci UAE u pacientů s hypertenzí a s diabetem 2 typu.

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 diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a 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 k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocnění, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Hypertenze (pediatrická populace)

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 mmHg z výchozí hodnoty. Pacienti byli přerandomizováni tak, že buď pokračovali v užívání stejné dávky valsartanu nebo byli převedeni na placebo. U pacientů, kteří pokračovali v léčbě střední nebo vysokou dávkou valsartanu, byl systolický tlak o -4 a -7 mmHg nižší než u pacientů, kteří dostávali placebo. Pacienti, kteří užívali nízkou dávku valsartanu bylo snížení systolického tlaku podobné jako u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Obecně byl na dávce závislý antihypertenzní účinek valsartanu konzistentní napříč všemi demografickými podskupinami.

V druhé klinické studii zahrnující 300 pediatrických pacientů od 6 do méně než 18 let, byli zařazeni pacienti randomizováni tak, aby dostávali valsartan nebo enalapril po dobu 12 týdnů. Děti vážící mezi ≥18 kg a <35 kg užívali 80 mg valsartanu nebo 10 mg enalaprilu; pacienti mezi ≥35 kg a <80 kg dostávali 160 mg valsartanu nebo 20 mg enalaprilu; pacienti vážící ≥80 kg užívali 320 mg valsartanu nebo 40 mg enalaprilu. Snížení systolického krevního tlaku bylo srovnatelné u pacientů, kteří užívali valsartan (15 mmHg) a enalaprilu (14 mmHg) (u non-inferioritního testu $p < 0,0001$). Konzistentní výsledky byly pozorovány u snížení diastolického krevního tlaku o 9,1 mmHg u valsartanu a 8,5 mmHg u 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) 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 od 1 roku do 6 let. Do těchto studií 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 dvojitě zaslepená studie k vyhodnocení odpovědi na dávku valsartanu u 126 dětí ve věku 1 až 5 let s hypertenzí, s nebo bez CKD randomizovanou buď na 0,25 mg/kg nebo 4 mg/kg tělesné hmotnosti. V cílovém parametru bylo snížení průměrného systolického krevního tlaku (MSBP)/ průměrného diastolického krevního tlaku (MSDBP) u valsartanu 4,0 mg/kg v porovnání s valsartanem 0,25 mg/kg 8,5/6,8 mmHg oproti 4,1/0,3 mmHg; (p = 0,0157 / p $< 0,0001$). Podobně podskupina CKD také vykazovala snížení MSBP/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 agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s Diovanem u všech podskupin dětských pacientů se srdečním selháním po infarktu myokardu. Viz bod 4.2 informující o použití u dětí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce: Po perorálním podání samotného 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 po 8 h po podání dávky jsou koncentrace valsartanu v plazmě obdobné pro skupinu najedených osob i skupinu osob, která byla nalačno. Toto snížení AUC přesto není doprovázeno klinicky signifikantním snížením terapeutického účinku a valsartan proto může být užíván s jídlem i bez něho.

Distribuce:

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

Biotransformace:

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

Eliminace:

Valsartan má multiexponenciální kinetiku rozpadu ($t_{1/2\alpha} < 1$ h a $t_{1/2\beta}$ přibližně 9 h). 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/h a jeho renální clearance je 0,62 l/h (přibližně 30 % celkové clearance). Poločas valsartanu je 6 hodin.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

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

Valsartan je silně vázán na proteiny plazmy a jeho odstranění pomocí dialýzy je nepravděpodobné.

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Ve studii u 26 dětských pacientů s hypertenzí (ve věku 1 až 6 let), kteří dostávali jednorázovou dávku valsartanu ve formě suspenze (průměr 0,9 až 2 mg/kg, maximální dávka 80 mg), byla clearance (litr/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 u dětských pacientů na dialýze nebylo studováno, proto není užívání valsartanu u těchto pacientů doporučeno. U dětských pacientů s clearance kreatininu > 30 ml/min není nutná úprava dávkování. Ledvinné funkce a hladiny draslíku v séru mají být důkladně monitorovány (viz body 4.4 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje založené na konvenčních studiích bezpečnosti farmakologie, toxicity opakovaného podávání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily speciální riziko pro lidi

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

V neklinických bezpečnostních studiích způsobily vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg tělesné hmotnosti) u potkanů redukcí 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/m² (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg). U kosmanů užívajících obdobné dávky došlo k obdobným, ale závažnějším změnám, především v ledvinách, kde tyto změny vedly k nefropatii se zvýšenou hladinou močoviny a kreatininu. Hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin byla pozorována také u obou druhů. Všechny změny jsou způsobeny farmakologickým účinkem valsartanu, který způsobuje prodlouženou hypotenzi, především u kosmanů. Při užívání terapeutických dávek u lidí nemá pravděpodobně hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin žádnou relevanci.

Pediatrická populace

Perorální denní dávka valsartanu v dávkách méně než 1 mg/kg/den (což je cca 10-35 % maximální doporučené dávky u dětí 4 mg/kg/den stanovené na základě systémové expozice) mělo u čerstvě narozených/mladých potkanů (od 7 postnatálního dne do dne 70) za následek perzistentní nevratné poškození ledvin. Tyto účinky ukazují na očekávaný přehnaný farmakologický efekt inhibitorů angiotenzinkonvertujícího 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 valsartanové studie mladých potkanů byli léčeni do dne 70 a účinek na dozrávání ledvin (postnatálně 4-6 týdnů) nemohl být vyloučen. Dozrávání funkce ledvin je proces pokračující v průběhu prvního roku života u lidí. Z toho vyplývá, že klinická relevance pro děti <1 roku nemůže být vyloučena, na druhé straně předklinická data neprokázala bezpečnostní riziko pro děti starší než 1 rok.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa
Methylparaben (E218)
Kalium-sorbát
Poloxamer (188)
Kyselina citrónová
Dihydrát natrium-citrátu
Borůvkové aroma (538926C)
Propylenglykol (E1520)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Po otevření lze lahvičku uchovávat až po dobu 3 měsíců při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

180 ml neprůhledná lahvička ze skla typu III s bílým polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem, včetně polyethylenového těsnícího kroužku a žlutého nebo bezbarvého kroužku garantujícího neporušenost obalu. Balení dále obsahuje jednu dávkovací sadu s jednou 5 ml perorální polypropylenovou stříkačkou, jeden odběrný adaptér a jednu 30 ml polypropylenovou odměrku. Velikost balení: 1 lahvička obsahující 160 ml perorálního roztoku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis s.r.o.
Na Pankráci 1724/129,
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

58/550/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 6. 2010
Datum posledního prodloužení registrace: 14. 1. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 4. 2025