

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Yndivan 80 mg/1,5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním
Yndivan 160 mg/1,5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Yndivan 80 mg/1,5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním
Jedna tableta obsahuje 80 mg valsartanu a 1,5 mg indapamidu.

Yndivan 160 mg/1,5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním
Jedna tableta obsahuje 160 mg valsartanu a 1,5 mg indapamidu.

Pomocná látka so známym účinkom

Yndivan 80 mg/1,5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním
Jedna tableta obsahuje 73,96 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Yndivan 160 mg/1,5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním
Jedna tableta obsahuje 105,31 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s riadeným uvoľňovaním.

Yndivan 80 mg/1,5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním sú filmom obalené, okrúhle, bikonvexné tablety ružovej farby. Priemer tabliet je približne 9 mm. Na jednej strane tabliet je vyryté CL3. Na tablete je viditeľná okrúhla konvexnosť.

Yndivan 160 mg/1,5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním sú filmom obalené, okrúhle, bikonvexné tablety ružovej farby. Priemer tabliet je približne 11 mm. Na jednej strane tabliet je vyryté CL4. Na tablete je viditeľná okrúhla konvexnosť.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Yndivan je indikovaný ako substitučná liečba na liečbu esenciálnej hypertenzie dospelým pacientom, ktorí sú adekvátne kompenzovaní valsartanom a indapamidom podávanými súbežne v rovnakej dávke ako v kombinácii, ale v samostatných dávkach.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Yndivan nie je vhodný na začiatočnú liečbu.

Ak je to potrebné, liečba sa má začať alebo dávka sa má upraviť iba s jednozložkovými liekmi. Prechod na fixnú kombináciu dávok vhodnej sily je možný po nastavení vhodných dávok jednozložkovými liekmi.

Odporúčaná dávka je jedna tableta denne.

Pred prechodom na Yndivan sa majú pacienti liečiť stabilnými dávkami jednozložkovými liekmi užívanými v rovnakom čase. Dávka lieku Yndivan sa má stanoviť na základe dávok jednotlivých zložiek fixnej kombinácie v čase zmeny liečby.

Ak je z akéhokoľvek dôvodu potrebná zmena dávkovania niektorého z liečiv fixnej kombinácie (napr. súvisiace novodiagnostikované ochorenie, zmena zdravotného stavu pacienta alebo lieková interakcia), jednotlivé liečivá sa majú znova použiť na stanovenie dávkovania.

Osobitné populácie

Staršie osoby

U starších pacientov sa musí hodnota kreatinínu v plazme upraviť podľa veku, telesnej hmotnosti a pohlavia. Starší pacienti môžu byť liečení liekom Yndivan len ak majú normálnu funkciu obličiek alebo iba minimálnu poruchu funkcie obličiek.

Porucha funkcie obličiek

Pri závažnom zlyhávaní obličiek (hodnota klírensu kreatinínu je menej ako 30 ml/min) je liečba kontraindikovaná.

Tiazidové a im podobné diuretiká sú úplne účinné iba pri normálnej funkcii obličiek alebo iba minimálnej poruche funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

Yndivan je kontraindikovaný u pacientov s hepatálnou encefalopatiou alebo závažnou poruchou funkcie pečene, biliárnou cirhózou a u pacientov s cholestázou (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene bez cholestázy nemá byť dávka valsartanu vyššia ako 80 mg (jedna tableta lieku Yndivan 80 mg/1,5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním).

Pediatrická populácia

Yndivan sa neodporúča deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov. Bezpečnosť a účinnosť Yndivan nebola u týchto populácií stanovená.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Yndivan tableta s riadeným uvoľňovaním sa má prehltnúť celá a zapiť vodou, najlepšie ráno. Yndivan sa užíva každý deň v rovnakom čase.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, iné sulfónamidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Hepatálna encefalopatia alebo závažná porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza.
- Závažné zlyhávanie obličiek.

- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Hypokaliémia.
- Súbežné užívanie lieku Yndivan s liekmi obsahujúcimi aliskirén u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Súvisiace s valsartanom

Hyperkaliémia

Neodporúča sa súbežné užívanie s doplnkami stravy obsahujúcimi draslík, draslík šetriacimi diuretikami, náhradami soli obsahujúcimi draslík alebo inými liečivami, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka (heparín atď.). Podľa potreby sa má monitorovať hladina draslíka.

Porucha funkcie obličiek

V súčasnosti nie sú žiadne skúsenosti s bezpečným užívaním u pacientov s klírensom kreatinínu $< 10 \text{ ml/min}$ a u pacientov podstupujúcich dialýzu, preto sa má valsartan u týchto pacientov používať s opatrnosťou. U dospelých pacientov s klírensom kreatinínu $> 10 \text{ ml/min}$ nie je potrebná úprava dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene bez cholestázy sa má valsartan používať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti s depléciou sodíka a/alebo hypovolémiou

U pacientov so závažnou depléciou sodíka a/alebo hypovolémiou, ako sú pacienti užívajúci vysoké dávky diuretik, sa po začatí liečby valsartanom môže v zriedkavých prípadoch vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Pred začatím liečby valsartanom sa má upraviť deplécia sodíka a/alebo hypovolémia, napríklad znížením dávky diuretika.

Stenóza renálnej artérie

U pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou solitárnej obličky nebola bezpečnosť užívania valsartanu stanovená. Krátkodobé podávanie valsartanu dvanástim pacientom s renovaskulárnou hypertenziou sekundárnou k jednostrannej stenóze renálnej artérie nespôsobilo žiadne významné zmeny v renálnej hemodynamike, kreatinínu v sére alebo dusíka močoviny v krvi (*blood urea nitrogen*, BUN). Iné liečivá, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzínový systém, však môžu u pacientov s jednostrannou stenózou renálnej artérie zvýšiť hladinu močoviny v krvi a kreatinínu v sére, preto sa odporúča monitorovanie funkcie obličiek u pacientov liečených valsartanom.

Transplantácia obličiek

V súčasnosti nie sú žiadne skúsenosti s bezpečným užívaním valsartanu u pacientov, ktorým nedávno transplantovali obličku.

Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom sa nemajú liečiť valsartanom, pretože ich renín-angiotenzínový systém nie je aktivovaný.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Rovnako ako pri všetkých ostatných vazodilatanciách, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou (*hypertrophic obstructive cardiomyopathy*, HOCM) je potrebná osobitná opatrnosť.

Tehotenstvo

Počas gravidity sa nesmie začať liečba blokátormi receptorov angiotenzínu II (ARB). Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe ARB nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce tehotenstvo majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil na použitie počas gravidity. Ak sa potvrdí gravidita, liečba ARB sa má okamžite ukončiť a v prípade potreby sa má začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Nedávno prekonaný infarkt myokardu

Kombinácia kaptoprilu a valsartanu nepreukázala žiadny ďalší klinický prínos, namiesto toho sa zvýšilo riziko nežiaducich udalostí v porovnaní s liečbou príslušnými terapiami (pozri časti 4.2 a 5.1). Preto sa kombinácia valsartanu s inhibítorom angiotenzín konvertujúceho enzýmu (*angiotensin converting enzyme*, ACE) neodporúča.

Na začiatku liečby pacientov po infarkte myokardu je potrebná opatrnosť. Vyšetrenie pacientov po infarkte myokardu má vždy zahŕňať vyšetrenie funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Používanie valsartanu u pacientov po infarkte myokardu často spôsobuje určité zníženie krvného tlaku, ale prerušenie liečby z dôvodu pretrvávajúcej symptomatickej hypotenzie zvyčajne nie je potrebné, ak sa dodržiavajú pokyny na dávkovanie (pozri časť 4.2).

Srdcové zlyhávajú

Riziko nežiaducich účinkov, najmä hypotenzie, hyperkaliémie a zníženej funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhávania obličiek) sa môže zvýšiť, ak sa valsartan používa v kombinácii s ACE inhibítorom. Trojkombinácia ACE inhibítora, betablokátora a valsartanu nepreukázala žiadny klinický prínos u pacientov so srdcovým zlyhávaním (pozri časť 5.1). Táto kombinácia zjavne zvyšuje riziko nežiaducich udalostí, a preto sa neodporúča. Trojkombinácia ACE inhibítora, antagonistu receptorov mineralokortikoidov a valsartanu sa tiež neodporúča. Používanie týchto kombinácií má byť pod dohľadom lekára špecialistu a má sa často a dôkladne monitorovať funkcia obličiek, hodnoty elektrolytov a krvný tlak.

Na začiatku liečby pacientov so srdcovým zlyhávaním je potrebná opatrnosť. Vyšetrenie pacientov so srdcovým zlyhaním má vždy zahŕňať vyšetrenie funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Používanie valsartanu u pacientov so srdcovým zlyhávaním často spôsobuje určité zníženie krvného tlaku, ale prerušenie liečby z dôvodu pretrvávajúcej symptomatickej hypotenzie zvyčajne nie je potrebné, ak sa dodržiavajú pokyny na dávkovanie (pozri časť 4.2).

U pacientov, ktorých funkcia obličiek môže závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti so závažným kongestívnym zlyhávaním srdca), bola liečba ACE inhibítormi asociovaná s oligúriou a/alebo progresívnou azotémiou a v zriedkavých prípadoch s akútnym zlyhávaním obličiek a/alebo smrťou. Keďže valsartan je blokátor receptorov angiotenzínu II (ARB), nedá sa vylúčiť súvislosť s poruchou funkcie obličiek počas užívania valsartanu.

ACE inhibítory a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú užívať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Anamnéza angioedému

U pacientov liečených valsartanom bol hlásený angioedém vrátane opuchu hrtana a hlasiviek, ktorý spôsobuje obštrukciu dýchacích ciest a/alebo opuch tváre, pier, hltana a/alebo jazyka. U niektorých z týchto pacientov sa v minulosti vyskytol angioedém pri užívaní iných liekov vrátane ACE inhibítorov. Ak sa u pacienta vyskytne angioedém, liečba valsartanom sa má okamžite ukončiť a valsartan sa nemá znovu podávať (pozri časť 4.8).

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených blokátormi receptorov angiotenzínu II (vrátane valsartanu) bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). Títo pacienti sa sťažovali na bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie a hnačku. Príznaky ustúpili po ukončení užívania blokátorov receptorov angiotenzínu II. Ak

sa diagnostikuje intestinálny angioedém, liečba liekom Yndivan sa má ukončiť a má sa začať primerané pozorovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné užívanie ACE inhibítorov, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhávania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným užívaním ACE inhibítorov, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa duálna inhibícia považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa vykonávať iba pod dohľadom lekára špecialistu a má sa často a dôkladne monitorovať funkcia obličiek, hladina elektrolytov a krvný tlak. ACE inhibítory a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú užívať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Súvisiace s indapamidom

Osobitné upozornenia

Pri poruche funkcie pečene môžu tiazidové diuretiká spôsobiť, najmä v prípade elektrolytovej dysbalancie, hepatálnu encefalopatiu, ktorá môže viesť k hepatálnej kóme. Podávanie diuretík sa musí okamžite ukončiť, ak sa vyskytnú príznaky hepatálnej encefalopatie.

Fotosenzitivita

Pri užívaní tiazidových diuretík a tiazidom podobných diuretík boli hlásené prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby vyskytne fotosenzitívna reakcia, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podanie diuretík považuje za nevyhnutné, odporúča sa chrániť exponované oblasti pred slnečným žiarením alebo umelým zdrojom UVA žiarenia.

Osobitné opatrenia pri užívaní

Sodík v plazme

Pred začiatkom liečby sa má stanoviť hodnota sodíka v plazme a následne v pravidelných intervaloch. Akákoľvek liečba diuretikami môže spôsobiť hyponatriémiu, niekedy s veľmi závažnými následkami. Pokles hladín sodíka v plazme môže byť na začiatku asymptomatický, a preto je nevyhnutné pravidelné monitorovanie, ktoré má byť častejšie u starších pacientov a pacientov s cirhózou (pozri časti 4.8 a 4.9).

Draslík v plazme

Hlavným rizikom tiazidových diuretík a tiazidom podobných diuretík je deplécia draslíka s hypokaliémiou. Hypokaliémia môže spôsobiť poruchy svalov. Boli hlásené prípady rabdomyolýzy, najmä v súvislosti so závažnou hypokaliémiou. Riziku vzniku hypokaliémie ($< 3,4$ mmol/l) sa musí predchádzať v určitých vysoko rizikových populáciách, napr. u starších ľudí, podvyživených a/alebo u pacientov užívajúcich viacero liekov, u pacientov s cirhózou, ktorí majú edém a ascitus, u pacientov s ischemickou chorobou srdca a srdcovým zlyháváním. V tejto situácii hypokaliémia zvyšuje srdcovú toxicitu digitalisových liečiv a riziko arytmií.

Riziková sú aj pacienti s predĺženým QT intervalom, či už je jeho príčina vrodená alebo iatrogénna. Hypokaliémia, ako aj bradykardia je následne predisponujúcim faktorom vzniku závažných arytmií, najmä potenciálne fatálnych *torsades de pointes*.

Vo všetkých vyššie uvedených situáciách je potrebné častejšie monitorovanie draslíka v plazme. Prvé vyšetrenie draslíka v plazme sa má vykonať počas prvého týždňa po začatí liečby. Ak sa diagnostikuje hypokaliémia, je potrebná suplementácia draslíka. Hypokaliémia zistená v súvislosti s nízkou koncentráciou horčíka v sére, môže byť refraktérna na liečbu, pokiaľ sa hladina horčíka v sére neupraví.

Koncentrácia horčíka v plazme

Preukázalo sa, že tiazidové diuretiká a tiazidom podobné diuretiká vrátane indapamidu zvyšujú vylučovanie horčíka močom, čo môže viesť k hypomagneziémii (pozri časť 4.5 a 4.8).

Koncentrácia vápnika v plazme

Tiazidové diuretiká a tiazidom podobné diuretiká môžu znižovať vylučovanie vápnika močom a spôsobiť mierne a prechodné zvýšenie vápnika v plazme. Zjavná hyperkalcémia môže byť spôsobená predtým nerozpoznanou hyperparatyreózou.

Liečba sa má ukončiť pred vyšetrením funkcie prištítnych teliesok.

Koncentrácia glukózy v krvi

Monitorovanie hladiny glukózy v krvi je dôležité u diabetikov, najmä v prípade hypokaliémie.

Kyselina močová

U pacientov s hyperurikémiou môže byť zvýšená náchylnosť na záchvaty dny.

Funkcia obličiek a diuretiká

Tiazidové diuretiká a tiazidom podobné diuretiká sú plne účinné iba pri normálnej funkcii obličiek alebo minimálnej poruche funkcie obličiek (plazmatický kreatinín rádovo nižší ako 2,5 mg/dl, t. j. 220 μ mol/l u dospelého). U starších ľudí sa musí tento plazmatický kreatinín upraviť podľa veku, pohlavia a telesnej hmotnosti.

Hypovolémia, sekundárne spôsobená stratou vody a sodíka, indukovaná diuretikom na začiatku liečby, spôsobuje zníženie glomerulárnej filtrácie. To môže viesť k zvýšeniu močoviny v krvi a kreatinínu v plazme. U pacientov s normálnou funkciou obličiek nemá toto prechodné zhoršenie renálnej funkcie žiadne následky, ale môže zhoršiť už existujúcu renálnu insuficienciu.

Športovci

Športovcov je potrebné upozorniť, že tento liek obsahuje liečivo, ktoré môže spôsobiť pozitívnu reakciu pri dopingových testoch.

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

Lieky obsahujúce sulfónamidy alebo ich deriváty môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu, ktorá vedie k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, prechodnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú náhle zníženie zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a zvyčajne sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín alebo týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je čo najrýchlejšie ukončenie užívania lieku. Ak vnútroočný tlak zostáva nekontrolovaný, môže byť potrebné zvážiť okamžitú lekársku alebo chirurgickú liečbu. Rizikové faktory vzniku akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať pozitívnu alergickú anamnézu na sulfónamidy alebo penicilín.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli vykonané žiadne štúdie liekových interakcií s liekom Yndivan. Keďže Yndivan obsahuje valsartan a indapamid, akékoľvek interakcie, ktoré boli identifikované s týmito liečivami jednotlivito, sa môžu vyskytnúť aj s liekom Yndivan.

Súvisiace s valsartanom

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) pomocou ARB, ACEI alebo aliskirénu

Údaje z klinických skúšaní preukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) prostredníctvom kombinovaného užívania inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu je spájaná s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako je hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhávania obličiek) v porovnaní s užívaním jedného liečiva účinkujúceho na RAAS (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Súbežné užívanie sa neodporúča

Lítium

Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II vrátane valsartanu bolo hlásené reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity. Ak je použitie tejto kombinácie nevyhnutné, odporúča sa dôkladné sledovanie hladín lítia v sére. Ak sa používa aj diuretikum, riziko toxicity lítia sa pravdepodobne môže ešte zvýšiť.

Draslík šetriace diuretiká, doplnky stravy s obsahom draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík a iné liečivá, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka

Ak sa užívanie lieku ovplyvňujúceho hladiny draslíka v kombinácii s valsartanom považuje za nevyhnutné, odporúča sa monitorovanie plazmatických hladín draslíka.

Pri súbežnom užívaní je potrebná opatrnosť

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

Pri súbežnom podávaní blokátorov receptorov angiotenzínu II s NSAID môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Okrem toho súbežné užívanie blokátorov receptorov angiotenzínu II a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia funkcie obličiek a zvýšeniu hladiny draslíka v sére. Preto sa odporúča monitorovanie funkcie obličiek spolu s dostatočnou hydratáciou pacienta na začiatku liečby.

Transportéry

Údaje *in vitro* naznačujú, že valsartan je substrátom pečenevého transportéra spätného vychytávania OATP1B1/OATP1B3 a pečenevého efluxného transportéra MRP2. Klinický význam tohto zistenia nie je známy. Súbežné podávanie inhibítorov transportéra spätného vychytávania (napr. rifampicín, cyklosporín) alebo efluxného transportéra (napr. ritonavir) môže zvýšiť systémovú expozíciu valsartanu. Pri začatí alebo ukončení súbežnej liečby takýmito liekmi je potrebná opatrnosť.

Iné

V štúdiách liekových interakcií s valsartanom sa nezistili žiadne klinicky významné interakcie s valsartanom ani so žiadnym z nasledujúcich liečiv: cimetidín, warfarín, furosemid, digoxín, atenolol, indometacín, hydrochlórtiazid, amlodipín, glibenklamid.

Súvisiace s indapamidom

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú

Lítium

Zvýšené plazmatické hladiny lítia s prejavmi predávkovania, ako napríklad pri diéte bez soli (znížené vylučovanie lítia močom). Ak je však použitie diuretík nevyhnutné, je potrebné dôkladne monitorovať plazmatické hladiny lítia a v prípade potreby podľa toho upraviť dávku.

Kombinácie vyžadujúce opatrnosť pri používaní:

Lieky indukujúce torsades de pointes, ako napríklad (ale nielen):

- antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid),
- antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid, bretylium),
- niektoré antipsychotiká:
 - fenotiazíny (napr. chlórpromazín, cyamemazín, levomepromazín, tioridazín, trifluoperazín),
 - benzamidy (napr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),
 - butyrofenóny (napr. droperidol, haloperidol),
 - iné antipsychotiká (napr. pimozid),
- iné liečivá: bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín podávaný intravenózne, halofantrín, mizolastín, pentamidín, sparfloxacín, moxifloxacín, vinkamín podávaný intravenózne, metadón, astemizol, terfenadín.

Hypokaliémia je rizikovým faktorom zvyšujúcim riziko ventrikulárnych arytmií, najmä *torsade de pointes*.

Ak je súbežné užívanie týchto liekov nevyhnutné, pacient má byť sledovaný z dôvodu rozvoja hypokaliémie a v prípade potreby má byť upravená hladina draslíka. Majú sa monitorovať hladiny elektrolytov v plazme a vykonať EKG.

Používajte liečivá, ktoré u pacientov s hypokaliémiou nespôsobujú torsades de pointes.

Nesteroidné protizápalové lieky (systémové podávanie) vrátane selektívnych inhibítorov COX-2, vysoká dávka kyseliny acetylsalicylovej (≥ 3 g/deň)

Možné zníženie antihypertenzného účinku indapamidu.

Riziko akútneho zlyhávania obličiek u dehydratovaných pacientov (znížená glomerulárna filtrácia).

Paacient má byť hydratovaný a funkcia obličiek monitorovaná od začiatku liečby.

Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE)

Riziko náhleho hypotenzie a/alebo akútneho zlyhávania obličiek, ak sa liečba ACE inhibítorom začne pri existujúcej deplécii sodíka (najmä u pacientov so stenózou renálnej artérie).

Pri *hypertenzii*, keď predchádzajúca diuretická liečba mohla spôsobiť depléciu sodíka, je potrebné:

- buď 3 dni pred začiatkom liečby inhibítorom ACE ukončiť liečbu diuretikom a v prípade potreby znova začať s hypokaliemickým diuretikom,
- alebo podať nízke začiatkové dávky inhibítora ACE a dávku postupne zvyšovať.

Pri *kongestívnom zlyhávaní srdca* sa začína s veľmi nízkou dávkou inhibítora ACE, podľa možnosti až po znížení dávky súbežne podávaného hypokaliemického diuretika.

Vo všetkých prípadoch počas prvých týždňov liečby inhibítorom ACE sa má monitorovať funkcia obličiek (plazmatický kreatinín).

Iné liečivá spôsobujúce hypokaliémiu, amfotericín B (i.v.), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podanie), tetrakosaktid, stimulačné laxatíva

Zvýšené riziko hypokaliémie (aditívny účinok).

Hladiny draslíka v plazme sa majú monitorovať a upravovať, najmä počas súbežnej liečby s glykozidmi náprstníka.

Majú sa používať nestimulačné laxatíva.

Baklofén

Zvýšený antihypertenzný účinok indapamidu.

Pacient má byť hydratovaný a funkcia obličiek monitorovaná na začiatku liečby.

Lieky s obsahom glykozidov náprstníka

Hypokaliémia a/alebo hypomagneziémia predisponujú k toxickým účinkom glykozidov náprstníka.

Odporúča sa monitorovanie plazmatického draslíka, horčíka a EKG a v prípade potreby úprava liečby.

Kombinácie vyžadujúce osobitnú pozornosť

Alopurinol

Súbežná liečba s indapamidom môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na alopurinol.

Kombinácie, ktoré treba zvážiť

Diabetiká šetriace draslík (amilorid, spironolaktón, triamterén)

Racionálna kombinácia týchto liekov, ktorá je pre niektorých pacientov prínosná, nevylučuje riziko hypokaliémie alebo hyperkaliémie. Plazmatický draslík a EKG sa majú monitorovať a v prípade potreby sa má liečba prehodnotiť.

Metformín

Zvýšené riziko laktátovej acidózy vyvolanej metformínom v dôsledku možnosti funkčného zlyhávania obličiek spojeného s diuretikami, a najmä so slučkovými diuretikami. Metformín sa nemá používať metformín, ak plazmatický kreatinín je vyšší ako 1,5 mg/dl (135 µmolov/l) u mužov a 1,2 mg/dl (110 µmolov/l) u žien.

Jódované kontrastné látky

V prípade dehydratácie spôsobenej diuretikami je zvýšené riziko akútneho zlyhávania obličiek, najmä pri použití veľkých dávok jódovaných kontrastných látok. Pacient má byť pred podaním jódovanej kontrastnej látky rehydratovaný.

Tricyklické antidepresíva, neuroleptiká

Zvýšený antihypertenzný účinok a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie (aditívny účinok).

Vápnik (soli vápnika)

Riziko hyperkalcémie v dôsledku zníženého vylučovania vápnika močom.

Cyklosporín, takrolimus

Riziko zvýšenia plazmatického kreatinínu bez akejkoľvek zmeny hladín cyklosporínu v krvnom obehú a to aj bez deplécie vody/sodíka.

Kortikosteroidy, tetrakosaktid (systémové podanie)

Znížený antihypertenzný účinok - retencia vody/sodíka spôsobené kortikosteroidmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Používanie blokátorov receptorov angiotenzínu II (ARB) sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Používanie ARB je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity neboli presvedčivé. Malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Aj keď nie sú k dispozícii žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku pri ARB, aj pre túto skupinu liečiv môžu existovať podobné riziká. Ak nie je pokračovanie v liečbe ARB považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce otehotnieť majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil na použitie v gravidite.

Ak sa gravidita potvrdí, liečba ARB sa má okamžite ukončiť a v prípade potreby sa má začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia ARB počas druhého a tretieho trimestra spôsobuje u ľudí toxicitu plodu (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu

(zlyhávajúce obličky, hypotenzia, hyperkaliémia). Pozri tiež časť 5.3 „Predklinické údaje o bezpečnosti“.

Ak k expozícii ARB došlo od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a ľavky.

Dojčatá, ktorých matky užívali ARB, sa majú dôkladne sledovať kvôli nožnej hypotenzii (pozri tiež časti 4.3 a 4.4).

Nie sú k dispozícii žiadne alebo len obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití indapamidu u gravidných žien. Dlhodobá expozícia tiazidového diuretika počas tretieho trimestra gravidity môže znížiť objem plazmy matky, ako aj uteroplacentárny prietok krvi, čo môže spôsobiť fetoplacentárnu ischémiu a spomalenie rastu plodu.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Yndivan sa nesmie používať u dojčiacich žien.

Keďže nie sú k dispozícii žiadne informácie o používaní valsartanu v období dojčenia, valsartan sa neodporúča a odporúčajú sa alternatívne liečby s lepšie preukázaným bezpečnostným profilom v období dojčenia, najmä v období dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Nie sú k dispozícii dostatočné informácie o vylučovaní indapamidu/metabolitov do ľudského mlieka. Môže sa vyskytnúť precitlivenosť na liečivá odvodené od sulfónamidov a hypokaliémia. Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Indapamid je liečivo podobné tiazidovým diuretikám, ktoré sa v období dojčenia spájajú so znížením alebo dokonca potlačením laktácie.

Fertilita

Valsartan nemal žiadne nežiaduce účinky na reprodukčnú schopnosť samcov alebo samíc potkanov pri perorálnych dávkach do 200 mg/kg/deň. Táto dávka je 6-násobkom maximálnej odporúčanej dávky u ľudí na základe mg/m² (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s telesnou hmotnosťou 60 kg).

Štúdie reprodukčnej toxicity s indapamidom nepreukázali žiadny vplyv na fertilitu samíc a samcov potkanov (pozri časť 5.3). Neočakávajú sa žiadne účinky na fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Valsartan/indapamid môže v jednotlivých prípadoch, najmä na začiatku liečby, spôsobiť rôzne reakcie súvisiace so znížením krvného tlaku. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že sa môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, s použitím nasledujúcej konvencie:

- veľmi časté ($\geq 1/10$)
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)
- neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

V kontrolovaných klinických štúdiách s valsartanom u dospelých pacientov s hypertenziou bol celkový výskyt nežiaducich účinkov (*adverse drug reaction*, ADR) porovnateľný s placebom a je v súlade s farmakologickými vlastnosťami valsartanu. Zdá sa, že výskyt ADR nesúvisí s dávkou alebo trvaním liečby a tiež nepreukázal žiadnu súvislosť s pohlavím, vekom alebo rasou. ADR hlásené

z klinických štúdií s valsartanom, skúseností po uvedení lieku na trh a laboratórnych nálezov sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami pri liečbe indapamidom sú hypokaliémia, reakcie z precitlivenosti, najmä dermatologické, u pacientov s predispozíciou na alergické a astmatické reakcie a makulopapulárne vyrážky. V klinických skúšaníach sa hypokaliémia (plazmatický draslík < 3,4 mmol/l) pozorovala u 10 % pacientov, pričom 4 % pacientov malo draslík < 3,2 mmol/l po 4 až 6 týždňoch liečby. Po 12 týždňoch liečby bol priemerný pokles plazmatického draslíka 0,23 mmol/l.

Väčšina nežiaducich účinkov týkajúcich sa klinických alebo laboratórnych parametrov je závislá od dávky.

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

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

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		valsartan	indapamid
Poruchy krvi a lymfatického systému	agranulocytóza	–	veľmi zriedkavé
	aplastická anémia	–	veľmi zriedkavé
	hemolytická anémia	–	veľmi zriedkavé
	leukopénia	–	veľmi zriedkavé
	trombocytopénia	neznáme	veľmi zriedkavé
	pokles hemoglobínu, pokles hematokritu, neutropénia	neznáme	–
Poruchy imunitného systému	hypersenzitívnosť vrátane sérovej choroby	neznáme	–
Poruchy metabolizmu a výživy	hyperkalcémia	–	veľmi zriedkavé
	hypokaliémia (pozri časť 4.4)	–	časté
	hyponatriémia (pozri časť 4.4)	neznáme	menej časté
	hypochlorémia	–	zriedkavé
	hypomagneziémia	–	zriedkavé
	zvýšenie hladiny draslíka v sére	neznáme	–
Poruchy nervového systému	vertigo	menej časté	zriedkavé
	únava	–	zriedkavé
	bolesť hlavy	–	zriedkavé
	parestézia	–	zriedkavé
	synkopa	–	neznáme
Poruchy oka	myopia	–	neznáme
	rozmazané videnie	–	neznáme
	porucha zraku	–	neznáme
	akútny glaukóm s uzavretým uhlom	–	neznáme
	choroidálna efúzia	–	neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	arytmia	–	veľmi zriedkavé
	<i>torsade de pointes</i> (potenciálne fatálna) (pozri časti 4.4 a 4.5)	–	neznáme
Poruchy ciev	hypotenzia	–	veľmi zriedkavé
	vaskulitída	neznáme	–
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	kašeľ	menej časté	–
	vracanie	–	menej časté

Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	–	zriedkavé
	zápcha	–	zriedkavé
	sucho v ústach	–	zriedkavé
	pankreatitída	–	veľmi zriedkavé
	abdominálna bolesť	menej časté	–
	intestinálny angioedém	veľmi zriedkavé	–
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšenie hodnôt vyšetrení funkcie pečene vrátane zvýšenej hodnoty bilirubínu v sére	neznáme	–
	abnormálna funkcia pečene	–	veľmi zriedkavé
	možnosť vzniku hepatálnej encefalopatie v prípade hepatálnej insuficiencie (pozri časti 4.3 a 4.4)	–	neznáme
	hepatitída	–	neznáme
	reakcie z precitlivenosti	–	časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	makulopapulózna vyrážka	–	časté
	purpura	–	menej časté
	angioedém	neznáme	veľmi zriedkavé
	urtikária	–	veľmi zriedkavé
	toxická epidermálna nekrolýza	–	veľmi zriedkavé
	Stevensov-Johnsonov syndróm	–	veľmi zriedkavé
	možné zhoršenie existujúceho akútneho systémového lupusu erythematosus	–	neznáme
	fotosenzitívne reakcie (pozri časť 4.4)	–	neznáme
	bulózna dermatitída, vyrážka, pruritus	neznáme	–
	svalové kŕče	–	neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalová slabosť	–	neznáme
	myalgia	neznáme	neznáme
	rabdomyolýza	–	neznáme
	zlyhávanie obličiek	neznáme	veľmi zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	zvýšená hladina kreatinínu v sére	neznáme	–
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	erektilná dysfunkcia	–	menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únavu	menej časté	–
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	predĺženie QT intervalu na EKG (pozri časti 4.4 a 4.5)	–	neznáme
	zvýšenie hladiny glukózy v krvi (pozri časť 4.4)	–	neznáme
	zvýšenie kyseliny močovej v krvi (pozri časť 4.4)	–	neznáme
	zvýšenie hladín pečeňových enzýmov	–	neznáme

Opis niektorých nežiaducich účinkov

Počas štúdií fázy II a III porovnávajúce 1,5 mg a 2,5 mg indapamidu preukázala analýza draslíka v plazme účinok indapamidu závislý od dávky:

- 1,5 mg indapamidu: Po 4 až 6 týždňoch liečby bola hladina draslíka v plazme < 3,4 mmol/l pozorovaná u 10 % pacientov a < 3,2 mmol/l u 4 % pacientov. Po 12 týždňoch liečby bol priemerný pokles hladiny draslíka v plazme 0,23 mmol/l.
- 2,5 mg indapamidu: Po 4 až 6 týždňoch liečby bola hladina draslíka v plazme < 3,4 mmol/l pozorovaná u 25 % pacientov a < 3,2 mmol/l u 10 % pacientov. Po 12 týždňoch liečby bol priemerný pokles hladiny draslíka v plazme 0,41 mmol/l.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Súvisiace s valsartanom

Príznaky

Predávkovanie valsartanom môže viesť do výraznej hypotenzie, ktorá môže spôsobiť zníženie úrovne vedomia, zlyhanie obehovej sústavy a/alebo šok.

Liečba

Liečebné postupy závisia od času, ktorý uplynul od predávkovania a od typu a závažnosti príznakov, pričom stabilizácia obehovej sústavy má najvyššiu prioritu.

Ak dôjde k hypotenzii, pacient má byť uložený do ležiacej polohy na chrbát a má sa vykonať korekcia objemu krvi.

Valsartan sa nedá odstrániť hemodialýzou.

Súvisiace s indapamidom

Príznaky

Pri indapamide sa toxické účinky nepozorovali až do dávky 40 mg, t. j. približne 27-násobok terapeutickú dávku. Prejavy akútnej intoxikácie sú najmä poruchy rovnováhy vody/elektrolytov (hyponatriémia, hypokaliémia). Možno sa vyskytnúť nevoľnosť, vracanie, hypotenzia, kŕče, vertigo, ospalosť, zmätenosť, polyúria alebo oligúria až do stavu anúrie (v dôsledku hypovolémie).

Liečba

Prvá pomoc spočíva v rýchlej eliminácii požitého liečiva gastrickou lavážou a/alebo podaním aktívneho uhlia s následným obnovením rovnováhy vody/elektrolytov k normálnym hodnotám v zdravotníckom zariadení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, blokátory receptorov angiotenzínu II (ARBs) a diuretiká. ATC kód: C09DA03.

Valsartan

Mechanizmus účinku

Valsartan je perorálne účinný, silný a špecifický blokátor receptorov angiotenzínu II (Ang II). Selektívne účinkuje na podtyp receptora AT1, ktorý je zodpovedný za známe účinky angiotenzínu II. Zvýšené plazmatické hladiny Ang II po blokáde receptora AT1 valsartanom môžu stimulovať neblokovaný receptor AT2, čo zrejme vyvažuje účinok receptora AT1. Valsartan nevykazuje žiadnu čiastočnú agonistickú aktivitu na receptore AT1 a má oveľa (približne 20 000-násobne) väčšiu afinitu k receptoru AT1 ako k receptoru AT2. Nie je známe, že by sa valsartan viazal alebo blokoval iné hormonálne receptory alebo iónové kanály, dôležité v regulácii kardiovaskulárneho systému. Valsartan neinhibuje ACE (tiež známy ako kinináza II), ktorý konvertuje Ang I na Ang II a degraduje bradykinín. Keďže neexistuje žiadny vplyv na ACE a žiadna potenciácia bradykinínu alebo substancie P, je nepravdepodobné, že by blokátory receptorov angiotenzínu II boli spojené s kašľom. V klinických skúšaniach, kde sa valsartan porovnával s ACE inhibítorom, bol výskyt suchého kašľa signifikantne ($p < 0,05$) nižší u pacientov liečených valsartanom ako u pacientov liečených ACE inhibítorom (2,6 % oproti 7,9 %). V klinickom skúšaní s pacientmi s anamnézou suchého kašľa počas liečby ACE inhibítorom malo kašeľ 19,5 % pacientov v štúdiu užívajúcich valsartan a 19,0 % tých, ktorí užívali tiazidové diuretikum, v porovnaní so 68,5 % tých, ktorí boli liečení ACE inhibítorom ($p < 0,05$).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Podávanie valsartanu pacientom s hypertenziou vedie k zníženiu krvného tlaku bez ovplyvnenia tepovej frekvencie.

U väčšiny pacientov po podaní jednorazovej perorálnej dávky dochádza k nástupu antihypertenzného účinku do 2 hodín a maximálne zníženie krvného tlaku sa dosiahne do 4 až 6 hodín. Antihypertenzný účinok pretrváva viac ako 24 hodín po podaní dávky. Antihypertenzný účinok pri opakovanom podávaní podstatne pretrváva do 2 týždňov a maximálne účinky sa dosiahnu do 4 týždňov a pretrvávajú počas dlhodobej liečby. V kombinácii s hydrochlórtiazidom sa dosahuje významné dodatočné zníženie krvného tlaku.

Náhle ukončenie podávania valsartanu sa nespájalo s rýchlym vzostupom krvného tlaku („rebound“ hypertenziou) ani s inými nežiaducimi klinickými udalosťami.

U hypertenzných pacientov s diabetes mellitus 2. typu a mikroalbuminúriou sa preukázalo, že valsartan znižuje vylučovanie albumínu močom. Štúdia MARVAL (*Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) hodnotila zníženie vylučovania albumínu močom (*urinary albumin excretion, UAE*) pri valsartane (80 – 160 mg/dávka) v porovnaní s amlodipínom (5 – 10 mg/dávka) u 332 pacientov s diabetes mellitus 2. typu (priemerný vek: 58 rokov; 265 mužov) s mikroalbuminúriou (valsartan: 58 mikrogramov/min; amlodipín: 55,4 mikrogramov/min), normálnym alebo vysokým krvným tlakom a so zachovanou funkciou obličiek (kreatinín v krvi < 120 mikromolov/l). Po 24 týždňoch sa UAE znížila ($p < 0,001$) o 42 % ($-24,2$ mikrogramov/min; 95 % IS: $-40,4$ až $-19,1$) pri valsartane a približne o 3 % ($-1,7$ mikrogramov/min; 95 % IS: $-5,6$ až $14,9$) pri amlodipíne napriek podobnej miere zníženia krvného tlaku v oboch skupinách. Štúdia *Diovan Reduction of Proteinuria (DROP)* ďalej skúmala účinnosť valsartanu pri znižovaní UAE u 391 pacientov s hypertenziou (krvný tlak = 150/88 mmHg) s diabetes mellitus 2. typu, albuminúriou (priemer = 102 mikrogramov/min; 20 700 mikrogramov/min) a zachovanou funkciou obličiek (priemerný kreatinín v sére = 80 mikromolov/l). Pacienti boli randomizovaní do jednej z 3 dávok valsartanu (160, 320 a 640 mg/dávka) a liečení počas 30 týždňov. Cieľom štúdie bolo určiť optimálnu dávku valsartanu na zníženie UAE u pacientov s hypertenziou a diabetes mellitus 2. typu. Po 30 týždňoch sa percentuálna zmena UAE významne znížila o 36 % oproti východiskovej hodnote pri valsartane 160 mg (95 % IS: 22 až 47 %) a o 44 % pri valsartane 320 mg (95 % IS: 31 až 54 %). Dospelo sa k záveru, že 160 – 320 mg valsartanu viedlo k klinicky významnému zníženiu UAE u pacientov s hypertenziou a diabetes mellitus 2. typu.

Dvojité inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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

ONTARGET bola štúdia vykonaná u pacientov s anamnézou kardiovaskulárneho alebo cerebrovaskulárneho ochorenia alebo diabetes mellitus 2. typu sprevádzaný so známami poškodenia cieľových orgánov. VA NEPHRON-D bola štúdia u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto štúdie nepreukázali žiadny významný priaznivý vplyv na renálne a/alebo kardiovaskulárne výsledky a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na ich podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre iné ACE inhibítory a blokátory receptorov angiotenzínu II.

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

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) bola štúdia navrhnutá na testovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe ACE inhibítormi alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením alebo oboma ochoreniami. Štúdia bola predčasne ukončená z dôvodu zvýšeného rizika nežiaducich udalostí. Kardiovaskulárne úmrtia a mozgová príhoda boli počtom častejšie v skupine s aliskírom ako v skupine s placebom a nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) boli častejšie hlásené v skupine s aliskírom ako v skupine s placebom.

Pediatrická populácia

Hypertenzia

Antihypertenzný účinok valsartanu bol hodnotený v štyroch randomizovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách u 561 pediatrických pacientov vo veku od 6 do menej ako 18 rokov a 165 pediatrických pacientov vo veku od 1 do 6 rokov. Poruchy funkcie obličiek a močových ciest a obezita boli najčastejšími základnými zdravotnými problémami, ktoré potenciálne prispievali k hypertenzii u detí zaradených do týchto štúdií.

Klinické skúsenosti u detí vo veku od 6 rokov

V klinickej štúdii zahŕňajúcej 261 pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku od 6 do 16 rokov, pacienti s telesnou hmotnosťou < 35 kg dostávali tablety s 10, 40 alebo 80 mg valsartanu denne (nízke, stredne vysoké a vysoké dávky) a pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 35 kg dostávali tablety s 20, 80 a 160 mg valsartanu denne (nízke, stredne vysoké a vysoké dávky). Po 2 týždňoch valsartan znížil systolický aj diastolický krvný tlak v závislosti od dávky. Celkovo tri úrovne dávok valsartanu (nízka, stredne vysoká a vysoká) významne znížili systolický krvný tlak o 8, 10 a 12 mmHg oproti východiskovej hodnote v uvedenom poradí. Pacienti boli opätovne randomizovaní buď na pokračovanie v užívaní rovnakej dávky valsartanu, alebo na zmenu na placebo. U pacientov, ktorí pokračovali v užívaní stredne vysokej a vysokej dávky valsartanu, bol systolický krvný tlak v čase minimálnej hodnoty o -4 a -7 mmHg nižší ako u pacientov, ktorí dostávali placebo. U pacientov, ktorí dostávali nízku dávku valsartanu, bol systolický krvný tlak v čase minimálnej hodnoty podobný ako u pacientov, ktorí dostávali placebo. Celkovo bol antihypertenzný účinok valsartanu závislý od dávky konzistentný vo všetkých demografických podskupinách.

V druhej klinickej štúdii zahŕňajúcej 300 pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku od 6 do menej ako 18 rokov boli vhodní pacienti randomizovaní na užívanie tabliet valsartanu alebo enalaprilu počas 12 týždňov. Deti s telesnou hmotnosťou od ≥ 18 kg do < 35 kg dostávali 80 mg valsartanu alebo 10 mg enalaprilu; s telesnou hmotnosťou v rozmedzí ≥ 35 kg a < 80 kg dostávali 160 mg valsartanu alebo 20 mg enalaprilu; s telesnou hmotnosťou ≥ 80 kg dostávali 320 mg valsartanu alebo 40 mg enalaprilu. Zníženie systolického krvného tlaku bolo porovnateľné u pacientov užívajúcich valsartan (15 mmHg) a enalapril (14 mmHg) (p-hodnota non-inferiority < 0,0001). Konzistentné výsledky sa pozorovali aj pri diastolickom krvnom tlaku so znížením o 9,1 mmHg pri valsartane a 8,5 mmHg pri enalaprile.

V tretej nezaslepenej klinickej štúdii, do ktorej bolo zaradených 150 pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku 6 až 17 rokov, vhodní pacienti (systolický krvný tlak ≥ 95. percentil pre vek,

pohlavie a výšku) dostávali valsartan počas 18 mesiacov na vyhodnotenie bezpečnosti a znášanlivosti. Zo 150 zaradených pacientov do tejto štúdie 41 pacientov dostávalo súbežne aj antihypertenzíva. Pacientom boli dávky stanovené na základe kategórii podľa ich telesnej hmotnosti pre začiatočnú a udržiavaciu dávku. Pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 18 až < 35 kg, ≥ 35 až < 80 kg a ≥ 80 až < 160 kg dostávali 40 mg, 80 mg a 160 mg a dávky boli titrované na 80 mg, 160 mg a 320 mg po jednom týždni v uvedenom poradí. Polovica zaradených pacientov (50,0 %, n = 75) mala chronické poškodenie obličiek (*chronic kidney disease*, CKD), pričom 29,3 % (44) pacientov malo CKD 2. štádia (GFR 60 – 89 ml/min/1,73 m²) alebo 3. štádia (GFR 30 – 59 ml/min/1,73 m²). Priemerné zníženie systolického krvného tlaku bolo u všetkých pacientov 14,9 mmHg (východisková hodnota 133,5 mmHg), 18,4 mmHg u pacientov s CKD (východisková hodnota 131,9 mmHg) a 11,5 mmHg u pacientov bez CKD (východisková hodnota 135,1 mmHg). Percento pacientov, ktorí dosiahli celkovú kontrolu krvného tlaku (systolický aj diastolický krvný tlak < 95 . percentil), bolo mierne vyššie v skupine s CKD (79,5 %) v porovnaní so skupinou bez CKD (72,2 %).

Klinické skúsenosti u detí vo veku menej ako 6 rokov

Boli vykonané tri klinické štúdie u 291 pacientov vo veku 1 až 5 rokov. Do týchto štúdií neboli zaradené žiadne deti vo veku menej ako 1 rok.

V prvej štúdii u 90 pacientov sa nedal preukázať vzťah medzi dávkou a odpoveďou, ale v druhej štúdii so 75 pacientmi boli vyššie dávky valsartanu spájané s vyšším znížením krvného tlaku.

Tretia štúdia bola 6-týždňová, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia na vyhodnotenie vzťahu medzi dávkou a odpoveďou valsartanu u 126 detí vo veku 1 až 5 rokov s hypertenziou, s CKD alebo bez neho, randomizovaných na dávku 0,25 mg/kg alebo 4 mg/kg telesnej hmotnosti. V cieľovom ukazovateli bolo zníženie priemerného systolického krvného tlaku (*Mean systolic blood pressure*, MSBP)/priemerného diastolického krvného tlaku (*Mean diastolic blood pressure*, MDBP) 8,5/6,8 mmHg pri dávke valsartanu 4,0 mg/kg v porovnaní s 4,1/0,3 mmHg pri dávke valsartanu 0,25 mg/kg ($p=0,0157/p<0,0001$). Podobne aj podskupina s CKD preukázala zníženie MSBP/MDBP pri dávke valsartanu 4,0 mg/kg v porovnaní s dávkou 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg v porovnaní s 1,2/+1,3 mmHg).

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

Indapamid

Mechanizmus účinku

Indapamid je sulfónamidový derivát s indolovým kruhom, farmakologicky podobný tiazidovým diuretikám, ktorý účinkuje inhibíciou reabsorpcie sodíka v kortikálnom dilučnom segmente. Zvyšuje vylučovanie sodíka a chloridov močom a v menšej miere vylučovanie draslíka a horčíka, čím zvyšuje výdaj moču a má antihypertenzný účinok.

Farmakodynamické účinky

Štúdie fázy II a III s použitím monoterapie preukázali antihypertenzný účinok trvajúci 24 hodín. Tento účinok sa prejavoval pri dávkach, kde bol diuretický účinok miernej intenzity.

Antihypertenzný účinok indapamidu súvisí so zlepšením arteriálnej poddajnosti a znížením ateriálnej a celkovej periférnej rezistencie.

Indapamid znižuje hypertrofiu ľavej komory.

Tiazidové diuretiká a diuretiká podobné tiazidovým diuretikám dosahujú po určitej dávke maximálny terapeutický účinok, zatiaľ čo výskyt nežiaducich účinkov sa naďalej zvyšuje. Dávka sa nemá zvyšovať, ak je liečba neúčinná.

Pri krátkodobej, stredne dlhej a dlhodobej liečbe pacientov s hypertenziou sa tiež preukázalo, že indapamid:

- neovplyvňuje metabolizmus lipidov: triacylglyceridov, LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu;
- neovplyvňuje metabolizmus sacharidov, a to ani u diabetických pacientov s hypertenziou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Valsartan

Absorpcia

Po samostatnom perorálnom podaní valsartanu sa maximálne plazmatické koncentrácie valsartanu dosiahnu za 2–4 hodiny vo forme tabliet a za 1–2 hodiny vo forme roztoku. Priemerná absolútna biologická dostupnosť je 23 % pri tabletách a 39 % pri roztoku. Systémová expozícia a maximálna plazmatická koncentrácia valsartanu sú približne 1,7-násobne až 2,2-násobne vyššie vo forme roztoku v porovnaní s tabletami.

Jedlo znižuje expozíciu (meranú pomocou AUC) valsartanu približne o 40 % a maximálnu plazmatickú koncentráciu ($c_{\max}$) približne o 50 %, hoci približne od 8 hodín po podaní dávky sú plazmatické koncentrácie valsartanu podobné v skupinách, ktoré ho užili buď s jedlom, alebo nalačno. Toto zníženie AUC však nie je sprevádzané klinicky významným znížením terapeutického účinku, a preto sa valsartan môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Distribučný objem valsartanu v rovnovážnom stave po intravenóznom podaní je približne 17 litrov, čo znamená, že valsartan sa nedistribuuje extenzívne do tkanív. Valsartan sa vo veľkej miere viaže na sérové proteíny (94–97 %), najmä na sérový albumín.

Biotransformácia

Valsartan sa biotransformuje vo veľkej miere, pretože iba približne 20 % dávky sa vylúči vo forme metabolitov. V plazme bol identifikovaný hydroxylový metabolit v nízkych koncentráciách (menej ako 10 % AUC valsartanu). Tento metabolit je farmakologicky neaktívny.

Eliminácia

Valsartan vykazuje multiexponenciálnu kinetiku rozpadu ($t_{1/2\alpha} < 1$ h a $t_{1/2\beta}$ približne 9 h). Valsartan sa primárne eliminuje žľou do stolice (približne 83 % dávky) a renálne močom (približne 13 % dávky), prevažne ako nezmenené liečivo. Po intravenóznom podaní je plazmatický klírens valsartanu približne 2 l/h a jeho renálny klírens je 0,62 l/h (približne 30 % celkového klírensu). Polčas rozpadu valsartanu je 6 hodín.

Osobitné populácie

Staršie osoby

U niektorých starších pacientov sa pozorovala o niečo vyššia systémová expozícia valsartanu ako u mladých pacientov. Nepreukázalo sa však, že by to malo nejaký klinický význam.

Porucha funkcie obličiek

Ako sa očakávalo u zlúčeniny, ktorej renálny klírens predstavuje iba 30 % celkového plazmatického klírensu, nepozorovala sa žiadna korelácia medzi funkciou obličiek a systémovou expozíciou valsartanu. Úprava dávky preto nie je potrebná u pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu > 10 ml/min). V súčasnosti nie sú skúsenosti s bezpečným používaním u pacientov s klírensom kreatinínu < 10 ml/min a u pacientov podstupujúcich dialýzu, preto sa má valsartan u týchto pacientov používať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 4.4). Valsartan sa vo veľkej miere viaže na plazmatické proteíny a je nepravdepodobné, že by sa odstránil dialýzou.

Porucha funkcie pečene

Približne 70 % absorbovanej dávky sa vylučuje žľou, najmä v nezmenenej forme. Valsartan nepodlieha žiadnej významnej biotransformácii. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa v porovnaní so zdravými osobami pozorovalo zdvojnásobenie expozície (AUC). Nepozorovala sa však žiadna korelácia medzi plazmatickou koncentráciou valsartanu a stupňom poruchy funkcie pečene. Valsartan sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

V štúdií s 26 pediatrickými pacientmi s hypertenziou (vo veku 1 až 16 rokov), ktorým bola podaná jednorazová dávka suspenzie valsartanu (priemer: 0,9 až 2 mg/kg, s maximálnou dávkou 80 mg), bol klírens (litre/h/kg) valsartanu porovnateľný v celom vekovom rozmedzí 1 až 16 rokov a podobný ako u dospelých, ktorí dostávali rovnakú liekovú formu.

Porucha funkcie obličiek

Použitie u pediatrických pacientov s klírensom kreatinínu < 30 ml/min a u pediatrických pacientov podstupujúcich dialýzu sa neskúmalo, preto sa valsartan u týchto pacientov neodporúča.

U pediatrických pacientov s klírensom kreatinínu > 30 ml/min nie je potrebná úprava dávky. Funkcia obličiek a hladina draslíka v sére sa majú dôkladne monitorovať (pozri časti 4.2 a 4.4).

Indapamid

Absorpcia

Frakcia uvoľneného indapamidu sa rýchlo a úplne absorbuje cez gastrointestinálny trakt. Konzumácia jedla mierne zvyšuje rýchlosť absorpcie, ale nemá vplyv na množstvo absorbovaného lieku.

Maximálna hladina v sére po jednorazovej dávke sa dosiahne približne 12 hodín po užití. Opakované podávanie znižuje variabilitu sérových hladín medzi 2 dávkami. Existuje intraindividuálna variabilita.

Distribúcia

Väzba indapamidu na plazmatické proteíny je 79 %. Plazmatický eliminačný polčas je 14 až 24 hodín (priemerne 18 hodín). Rovnovážny stav sa dosiahne po 7 dňoch. Opakované podávanie nevedie k akumulácii.

Eliminácia

Eliminácia prebieha prevažne močom (70 % dávky) a stolicou (22 %) vo forme neaktívnych metabolitov.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetické vlastnosti sa u pacientov s renálnym zlyhávaním nemenia.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Valsartan

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

U potkanov viedli dávky toxické pre matku (600 mg/kg/deň) počas posledných dní gravidity a laktácie k nižšiemu preživaní, nižšiemu prírastku hmotnosti a oneskorenému vývoju (odlúčenie ušnice a otvorenie zvukovodu) u mláďat (pozri časť 4.6). Tieto dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) sú približne 18-násobkom maximálnej odporúčanej dávky u ľudí v prepočte na mg/m² (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s telesnou hmotnosťou 60 kg).

V predklinických štúdiách bezpečnosti vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg telesnej hmotnosti) spôsobili u potkanov zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit) a boli preukázané zmeny v renálnej hemodynamike (mierne zvýšená močovina v plazme a hyperplázia renálnych tubulov a bazofília u samcov). Tieto dávky u potkanov (200 a 600 mg/kg/deň) sú približne 6 a 18-násobkom maximálnej odporúčanej dávky u ľudí v prepočte na mg/m² (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s telesnou hmotnosťou 60 kg).

U kosmáčov došlo pri rovnakých dávkach k podobným, ale závažnejším zmenám, najmä na obličkách, kde tieto zmeny viedli k nefropatii so zvýšenou hladinou močoviny a kreatinínu.

U oboch druhov sa tiež pozorovala hypertrofia juxtaglomerulárnych buniek obličiek. Všetky zmeny sa považovali za spôsobené farmakologickým účinkom valsartanu, ktorý vyvoláva dlhodobú hypotenziu, najmä u kosmáčov. Pri terapeutických dávkach valsartanu u ľudí sa hypertrofia juxtaglomerulárnych buniek obličiek nezdá byť relevantná.

Pediatrická populácia

Denné perorálne podávanie valsartanu novorodeným/mladým potkanom (od 7. do 70. dňa po narodení) v dávkach už od 1 mg/kg/deň (približne 10 – 35 % maximálnej odporúčanej pediatrickej dávky 4 mg/kg/deň na základe systémovej expozície) spôsobilo pretrvávajúce, ireverzibilné poškodenie obličiek. Tieto vyššie uvedené účinky predstavujú očakávaný silný farmakologický účinok inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu a blokátorov receptorov angiotenzínu II typu 1. Takéto účinky sa pozorujú, ak sú potkany liečené počas prvých 13 dní života. Toto obdobie sa zhoduje s 36. týždňom gravidity u ľudí, ktoré môže u ľudí občas predĺžiť až na 44 týždňov po oplodnení. Mladé potkany v štúdií s valsartanom dostávali dávku do 70. dňa a účinky na dozrievanie obličiek (4 – 6 týždňov po narodení) nemožno vylúčiť. Funkčné dozrievanie obličiek je prebiehajúci proces v prvom roku života u ľudí. V dôsledku toho nemožno vylúčiť klinický význam u detí vo veku menej ako 1 rok, zatiaľ čo predklinické údaje nenaznačujú bezpečnostné problémy u detí vo veku viac ako 1 rok.

Indapamid

Indapamid mal negatívny výsledok testov na mutagénne a karcinogénne vlastnosti. Najvyššie perorálne dávky podávané rôznym druhom zvierat (40 až 8 000-násobok terapeutickej dávky) preukázali zhoršenie diuretických vlastností indapamidu. Hlavné príznaky intoxikácie počas štúdií akútnej toxicity s intravenózne alebo intraperitoneálne podávaným indapamidom súviseli s farmakologickým účinkom indapamidu, t. j. bradypnoe a periférna vazodilatácia. Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali embryonálnu toxicitu ani teratogenitu. Fertilita nebola ovplyvnená ani u samcov, ani u samic potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy
sodná soľ kroskarmelózy
povidón
hypromelóza
stearát horečnatý
koloidný bezvodý oxid kremičitý
mastenec

Filmovorný obal

ružové farbivo Opadry 03B34654:
hypromelóza (E 464)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol (E 1521)
žltý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)
mastenec (E 553b)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

30 alebo 90 tabliet s riadeným uvoľňovaním sú balené v Al/OPA/PVC/Al blistroch v papierovej škatuli.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Yndivan 80 mg/1,5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním: 58/0151/26-S

Yndivan 160 mg/1,5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním: 58/0152/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 06. júna 2026

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2026