

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Vasopentol 40 mg  
filmom obalené tablety  
valsartan

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 40 mg valsartanu.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta Vasopentol 40 mg obsahuje 21,11 mg monohydrátu laktózy a 0,126 mg lecitínu (obsahuje sójový olej).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Žlté oválne bikonvexné filmom obalené tablety, 9 x 4,5 mm, s deliacou ryhou na jednej strane a označením „V“ na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Hypertenzia

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

##### Nedávny infarkt myokardu

Liečba klinicky stabilných dospelých pacientov so symptomatickým srdcovým zlyháváním alebo asymptomatickou systolickou dysfunkciou ľavej komory po nedávnom (pred 12 hodinami – 10 dňami) infarkte myokardu (pozri časti 4.4 a 5.1).

##### Srdcové zlyhávanie

Liečba dospelých pacientov so symptomatickým srdcovým zlyháváním, ak neznášajú inhibítory ACE, alebo ako prídavná liečba k inhibítom ACE u pacientov, ktorí neznášajú betablokátory, ak sa nemôžu použiť antagonisty mineralokortikoidových receptorov (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### Nedávny infarkt myokardu

U klinicky stabilných pacientov možno začať liečbu už 12 hodín po infarkte myokardu. Po začiatocnej dávke 20 mg dvakrát denne sa má liečba valsartanom titrovať počas nasledujúcich niekoľko týždňov na 40 mg, 80 mg a 160 mg dvakrát denne. Na podanie začiatocnej dávky je určená 40 mg deliteľná

tableta. Cieľová maximálna dávka je 160 mg dvakrát denne. Všeobecne sa odporúča, aby pacienti dosiahli dávku 80 mg dvakrát denne do dvoch týždňov od začatia liečby a cieľovú maximálnu dávku 160 mg dvakrát denne do troch mesiacov, podľa toho, ako pacient liečbu znáša. Ak sa vyskytne symptomatická hypotenzia alebo porucha činnosti obličiek, má sa zvážiť zníženie dávkovania. Valsartan možno použiť u pacientov, ktorí dostávajú aj inú liečbu po infarkte myokardu, napr. trombolytiká, kyselinu acetylsalicylovú, betablokátory, statíny a diuretiká. Kombinácia s inhibítormi ACE sa neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.1).

Hodnotenie stavu pacientov po infarkte myokardu má vždy zahŕňať vyšetrenie funkcie obličiek.

#### Srdcové zlyhávanie

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

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

#### Hypertenzia

U dospelých pacientov je odporúčaná začiatková dávka Vasopentolu 80 mg raz denne.

Antihypertenzný účinok sa v zásade dosiahne do 2 týždňov a maximálne účinky sa dosahujú do 4 týždňov. U niektorých pacientov, ktorých krvný tlak nie je primerane kontrolovaný, možno dávku zvýšiť na 160 mg a maximálne na 320 mg.

Vasopentol možno podávať aj s inými antihypertenzívami (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Pridanie diuretika, napr. hydrochlorotiazidu, u týchto pacientov krvný tlak ešte viac zníži.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### Starší ľudia

U starších pacientov úprava dávky nie je potrebná.

##### Porucha funkcie obličiek

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

##### Diabetes mellitus

Súbežné užívanie valsartanu s aliskirenom je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus (pozri časť 4.3).

##### Porucha funkcie pečene

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

#### Pediatrická populácia

##### Hypertenzia v pediatrickej populácii

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

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

Vyššie ako uvedené dávky sa neskúmali, preto sa neodporúčajú.

Telesná hmotnosť	Maximálna dávka tablety skúmaná v klinických skúšaníach
≥ 18 kg to < 35 kg	80 mg

≥ 35 kg to < 80 kg	160 mg
≥ 80 kg to ≤ 160 kg	320 mg

#### *Deti vo veku menej ako 6 rokov*

Pre deti mladšie ako 6 rokov a pre osoby, ktoré majú ťažkosti s prehĺtaním tablety, sa odporúča iná vhodná lieková forma valsartanu. Dostupné údaje sú popísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2. Bezpečnosť a účinnosť valsartanu u detí vo veku menej ako 1 rok neboli doteraz stanovené.

#### *Použitie u pediatrických pacientov vo veku od 6 do menej ako 18 rokov s poruchou funkcie obličiek*

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

#### *Použitie u pediatrických pacientov vo veku od 6 do menej ako 18 rokov s poruchou funkcie pečene*

Tak ako u dospelých, je Vasopentol kontraindikovaný u pediatrických pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, biliárnou cirhózou a u pacientov s cholestázou (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2). Klinické skúsenosti s použitím Vasopentolu u pediatrických pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sú obmedzené. U týchto pacientov dávka valsartanu nemá prekročiť 80 mg.

#### Srdcové zlyhávanie a nedávny infarkt myokardu v pediatrickej populácii

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

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

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

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo, sójový olej, arašidový olej alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ťažká porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Súbežné užívanie Vasopentolu s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časti 4.5 a 5.1).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Hyperkaliémia

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

#### Porucha funkcie obličiek

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

Súbežné užívanie ARB – vrátane valsartanu – alebo ACE inhibítorov s aliskirenom je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časti 4.4 a 4.5).

#### Porucha funkcie pečene

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

#### Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu

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

#### Stenóza renálnej artérie

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

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

#### Transplantácia obličky

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

#### Primárny hyperaldosteronizmus

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

#### Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

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

#### Gravidita

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

#### Nedávny infarkt myokardu

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

Pri začatí liečby u pacientov po infarkte myokardu je potrebná opatrnosť. Hodnotenie stavu pacientov po infarkte myokardu má vždy zahŕňať vyšetrenie funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

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

#### Srdcové zlyhávanie

Riziko nežiaducich reakcií, najmä hypotenzie, hyperkaliémie a zníženej funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) sa môže zvýšiť, keď sa Vasopentol používa v kombinácii s inhibítorom ACE. Trojkombinácia inhibítora ACE, betablokátora a valsartanu neukázala u pacientov so srdcovým zlyhávaním žiadny klinický prínos (pozri časť 5.1). Táto kombinácia zjavne zvyšuje riziko nežiaducich udalostí, preto sa neodporúča. Trojkombinácia inhibítora ACE, antagonistu receptorov mineralokortikoidov a valsartanu sa tiež neodporúča. Tieto kombinácie sa majú použiť pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

Pri začatí liečby pacientov so srdcovým zlyháváním je potrebná opatrnosť. Hodnotenie stavu pacientov so srdcovým zlyháváním má vždy zahŕňať vyšetrenie funkcie obličiek (pozri časť 4.2). Použitie Vasopentolu u pacientov so srdcovým zlyháváním má často za následok určitý pokles krvného tlaku, ale ukončenie liečby pre pretrvávajúcu symptomatickú hypotenziu zvyčajne nie je potrebné, ak sa dodržiavajú pokyny pre dávkovanie (pozri časť 4.2).

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

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

#### Angioedém v anamnéze

Angioedém, vrátane opuchu hrtana a hlasiviek, spôsobujúci obštrukciu dýchacích ciest a /alebo opuch tváre, pier, hltana a/alebo jazyka bol hlásený u pacientov liečených valsartanom; u niektorých z týchto pacientov sa už v minulosti, v súvislosti s liečbou inými liekmi (napr. ACE inhibítormi), angioedém vyskytol.

Vasopentol má byť okamžite vysadený u pacientov s vyvíjajúcim sa angioedémom a Vasopentol sa im nemá znovu podávať (pozri časť 4.8).

#### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

#### Pediatrická populácia

##### Porucha funkcie obličiek

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

Súbežné užívanie ARB – vrátane valsartanu – alebo ACE inhibítorov s aliskirenom je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.3 a 4.5).

##### Porucha funkcie pečene

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

##### Vasopentol obsahuje monohydrát laktózy

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

##### Vasopentol obsahuje lecitín (obsahuje sójový olej)

Ak je pacient precitlivý na arašidy alebo sóju, tento liek je kontraindikovaný.

#### Vasopentol obsahuje sodík

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**

*Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín blokátormi angiotenzínových receptorov (ARB), ACE inhibítormi (ACEI) alebo aliskirenom:*

Súbežné užívanie antagonistov angiotenzínových receptorov (ARB) – vrátane valsartanu – alebo inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI) s aliskirenom u pacientov s diabetom mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je kontraindikované (pozri časť 4.3).

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

#### Súbežné použitie sa neodporúča

##### *Lítium*

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

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

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

#### Súbežné použitie vyžadujúce opatrnosť

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

Pri antagonistoch angiotenzínu II podávaných súbežne s NSAID môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Okrem toho súbežné používanie antagonistov angiotenzínu II a NSAID môže mať za následok väčšie riziko zhoršovania funkcie obličiek a zvýšenie draslíka v sére. Preto sa odporúča sledovanie funkcie obličiek na začiatku liečby, ako aj náležitá hydratácia pacienta.

##### *Transportéry*

Výsledky štúdie *in vitro* ukazujú, že valsartan je substrátom pečeneového transportéra vychytávania OATP1B1/OATP1B3 a pečeneového efluxného transportéra MRP2. Klinický význam tohto nálezu nie je známy. Súbežné podávanie inhibítorov transportéra vychytávania (napr. rifampicínu, cyklosporínu) alebo efluxného transportéra (napr. ritonaviru) môže zvýšiť systémovú expozíciu valsartanu. Treba dodržiavať vhodné opatrenia na začiatku alebo pri ukončovaní súbežnej liečby týmito liekmi.

##### *Iné*

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

#### Pediatrická populácia

Pri hypertenzii u detí a dospelých, pri ktorej sú častým základným ochorením renálne abnormality, sa odporúča postupovať opatrne pri súbežnom podávaní valsartanu a iných látok, ktoré

inhibujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, čo môže zvyšovať draslík v sére. Funkcia obličiek a draslík v sére sa majú starostlivo sledovať.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

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

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity neposkytli jednoznačné závery, malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Zatiaľ čo nie sú kontrolované epidemiologické údaje o riziku pri inhibítoroch receptorov angiotenzínu II, podobné riziká pre túto skupinu liekov môžu existovať. Ak sa nepretržitá liečba AIIRA nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu je potrebné previesť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Keď sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť, a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba. Je známe, že expozícia AIIRA pri liečbe počas druhého a tretieho trimestra vyvoláva u ľudí fetotoxické účinky (zníženie funkcie obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a toxické účinky u novorodencov (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia); pozri tiež časť 5.3 „Predklinické údaje o bezpečnosti“.

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

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

##### Dojčenie

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

##### Fertilita

Valsartan nemal nežiaduce účinky na reprodukčnú schopnosť samcov a samíc potkana pri perorálnych dávkach do 200 mg/kg/deň. Táto dávka je 6-krát vyššia než maximálna odporúčaná dávka u ľudí pri prepočte na mg/m<sup>2</sup> (výpočty vychádzajú z perorálnej dávky 320 mg/deň u pacienta s telesnou hmotnosťou 60 kg).

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

#### 4.8 Nežiaduce účinky

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

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

##### **Nežiaduce reakcie**

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, pomocou nasledovnej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ );

zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (frekvenciu nemožno určiť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

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

#### ▪ Hypertenzia

##### **Poruchy krvi a lymfatického systému**

Neznáme Pokles hemoglobínu, pokles hematokritu, neutropénia, trombocytopenia

##### **Poruchy imunitného systému**

Neznáme Precitlivosť vrátane sérovej choroby

##### **Poruchy metabolizmu a výživy**

Neznáme Zvýšenie hladiny draslíka v sére, hyponatriémia

##### **Poruchy ucha a labyrintu**

Menej časté Vertigo

##### **Poruchy ciev**

Neznáme Vaskulitída

##### **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína**

Menej časté Kašeľ

##### **Poruchy gastrointestinálneho traktu**

Menej časté Bolesť brucha

##### **Poruchy pečene a žľazových ciest**

Neznáme Zvýšenie hodnôt funkcie pečene vrátane zvýšenia hodnoty bilirubínu v sére

##### **Poruchy kože a podkožného tkaniva**

Neznáme Angioedém, bulózna dermatitída, exantém, pruritus

##### **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva**

Neznáme Myalgia

##### **Poruchy obličiek a močových ciest**

Neznáme Zlyhanie a porucha funkcie obličiek, zvýšenie hladiny kreatinínu v sére

##### **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania**

Menej časté Únava

#### Pediatrická populácia

##### Hypertenzia

Antihypertenzný účinok valsartanu sa vyhodnotil v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách (každú nasledovala pokračovacia fáza alebo štúdia) a v jednej otvorenej štúdii. Tieto štúdie zahŕňali 711 pediatrických pacientov vo veku od 6 do menej ako 18 rokov s chronickým ochorením obličiek (CKD - chronic kidney disease) alebo bez neho, z ktorých 560 pacientov dostávalo valsartan. s výnimkou ojedinelých porúch gastrointestinálneho traktu (ako sú bolesť brucha, nauzea, vracanie) a závratov sa nezistili žiadne významné rozdiely v type, frekvencii a závažnosti nežiaducich reakcií v bezpečnostnom profile u pediatrických pacientov vo veku od 6 do menej ako 18 rokov a bezpečnostnom profile predtým hlásenom u dospelých pacientov.

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



Uskutočnila sa súhrnná analýza 560 pediatrických pacientov s hypertenziou (vo veku 6 – 17 rokov), ktorí dostávali buď valsartan v monoterapii [n = 483] alebo kombinovanú antihypertenznú terapiu zahŕňajúcu valsartan [n = 77]. z 560 pacientov malo 85 (15,2 %) CKD (východisková hodnota GFR < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Celkovo 45 (8 %) pacientov ukončilo štúdiu kvôli nežiaducim udalostiam. Celkovo 111 (19,8 %) pacientov malo nežiaducu reakciu na liek (ADR), pričom najčastejšími boli bolesť hlavy (5,4 %), závrat (2,3 %) a hyperkaliémia (2,3 %). U pacientov s CKD boli najčastejšími ADR hyperkaliémia (12,9 %), bolesť hlavy (7,1 %), zvýšená hladina kreatinínu v krvi (5,9 %) a hypotenzia (4,7 %). U pacientov bez CKD boli najčastejšími ADR bolesť hlavy (5,1 %) a závrat (2,7 %). ADR boli pozorované častejšie u pacientov, ktorí dostávali valsartan v kombinácii s inými antihypertenznými liekmi ako u valsartanu samotného.

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

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

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

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

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

**Poruchy krvi a lymfatického systému**

Neznáme

Trombocytopenia

**Poruchy imunitného systému**

Neznáme

Precitlivosť vrátane sérovej choroby

**Poruchy metabolizmu a výživy**

Menej časté

Hyperkaliémia

Neznáme

Zvýšenie hladiny draslíka v sére, hyponatriémia

**Poruchy nervového systému**

Časté

Závraty, polohové závraty

Menej časté

Synkopa, bolesť hlavy

**Poruchy ucha a labyrintu**

Menej časté	Vertigo
<b>Srdcové poruchy</b>	
Menej časté	Srdcové zlyhávanie
<b>Poruchy ciev</b>	
Časté	Hypotenzia, ortostatická hypotenzia
Neznáme	Vaskulitída
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Menej časté	Kašeľ
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Menej časté	Nauzea, hnačka
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
Neznáme	Zvýšenie hodnôt funkcie pečene
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Menej časté	Angioedém
Neznáme	Bulózna dermatitída, exantém, pruritus
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Neznáme	Myalgia
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Časté	Zlyhanie a porucha funkcie obličiek
Menej časté	Akútne zlyhanie obličiek, zvýšenie hladiny kreatinínu v sére
Neznáme	Zvýšenie dusíka močoviny v krvi
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Menej časté	Únava, malátnosť

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## 4.9 Predávkovanie

### Symptómy

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

### Liečba

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

Ak vznikne hypotenzia, pacienta je potrebné uložiť na chrbát a má sa mu doplniť objem krvi. Odstránenie valsartanu hemodialýzou nie je pravdepodobné.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Valsartan je perorálne účinný, silne pôsobiaci a špecifický antagonista receptorov angiotenzínu II (Ang II). Pôsobí selektívne na podtyp receptora AT<sub>1</sub>, ktorý zodpovedá za známe účinky angiotenzínu II. Zvýšené plazmatické hladiny angiotenzínu II po blokáde receptorov AT<sub>1</sub> valsartanom môžu stimulovať neblokovaný receptor AT<sub>2</sub>, čo zjavne vyvažuje účinok receptora AT<sub>1</sub>.

Valsartan nemá žiadnu čiastočnú agonistickú aktivitu na receptore AT<sub>1</sub> a má mnohonásobne (asi 20 000-krát) väčšiu afinitu k receptoru AT<sub>1</sub> ako k receptoru AT<sub>2</sub>. O valsartane nie je známe, že by sa

viazal alebo blokoval iné receptory hormónov alebo iónové kanály, o ktorých sa vie, že sú významné v kardiovaskulárnej regulácii.

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

#### Nedávny infarkt myokardu

VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial (VALIANT) bolo randomizované, kontrolované, medzinárodné, dvojito zaslepené klinické skúšanie so 14 703 pacientmi s akútnym infarktom myokardu a príznakmi, prejavmi alebo rádiologicky potvrdením kongestívneho srdcového zlyhávania a/alebo potvrdením systolickej dysfunkcie ľavej komory (prejavujúcej sa ako ejekčná frakcia  $\leq 40$  % pri rádionuklidovej ventrikulografii alebo  $\leq 35$  % pri echokardiografii alebo ventrikulárnej kontrastnej angiografii). Pacienti boli randomizovaní v priebehu 12 hodín až 10 dní od nástupu symptómov infarktu myokardu do skupín buď valsartanu, kaptoprilu alebo kombinácie oboch. Priemerné trvanie liečby bolo 2 roky. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola mortalita zo všetkých príčin. Valsartan bol pri znižovaní mortality zo všetkých príčin po infarkte myokardu rovnako účinný ako kaptopril. Mortalita zo všetkých príčin bola podobná v skupine valsartanu (19,9 %), kaptoprilu (19,5 %) a valsartanu + kaptoprilu (19,3 %). Kombinovanie valsartanu s kaptoprilom nezvýšilo prínos liečby oproti samotnému kaptoprilu.

Medzi valsartanom a kaptoprilom nebol rozdiel v mortalite zo všetkých príčin v závislosti od veku, pohlavia, rasy, základnej liečby alebo základného ochorenia. Valsartan bol tiež účinný v predĺžení času do úmrtia z kardiovaskulárnych príčin a znížení kardiovaskulárnej mortality, hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie, ďalšieho infarktu myokardu, zastavenia srdca s resuscitáciou a nefatálnej cievnej mozgovej príhody (sekundárny zložený cieľový ukazovateľ).

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

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

#### Srdcové zlyhávanie

Val-HeFT bolo randomizované, kontrolované, medzinárodné klinické skúšanie porovnávajúce morbiditu a mortalitu pri valsartane a placebe u 5 010 pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy II podľa NYHA (62 %), III (36 %) a IV (2 %), s LVEF  $< 40$  % a vnútorným diastolickým priemerom ľavej komory (LVIDD)  $> 2,9$  cm/m<sup>2</sup>, ktorí dostávali zvyčajnú liečbu. Základná liečba zahŕňala inhibítory ACE (93 %), diuretiká (86 %), digoxín (67 %) a betablokátory (36 %). Priemerné následné sledovanie trvalo takmer 2 roky. Priemerná denná dávka valsartanu v štúdií Val-HeFT predstavovala 254 mg. Skúšanie malo dva primárne cieľové ukazovatele: mortalitu zo všetkých príčin (čas úmrtia) a morbiditu súvisiacu so srdcovým zlyhávaním (čas do prvej chorobnej udalosti), definovanú ako úmrtie, náhle úmrtie s resuscitáciou, hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie alebo intravenózne podanie liekov s inotropným alebo vazodilatačným účinkom počas štyroch alebo viac hodín bez hospitalizácie. Mortalita zo všetkých príčin bola podobná ( $p = \text{NS}$ ) v skupinách valsartanu (19,7 %) a placeba (19,4 %). Primárnym prínosom liečby bolo zníženie rizika pre čas do prvej hospitalizácie pre srdcové

zlyhávanie o 27,5 % (95 % CI: 17 až 37 %) (13,9 % oproti 18,5 %). Výsledky naznačujúce prínos placebo (zložená mortalita a morbidita bola 21,9 % pri placebe oproti 25,4 % v skupine valsartanu) sa pozorovali u pacientov, ktorí dostávali trojkombináciu inhibítora ACE, betablokátora a valsartanu. Prínos liečby vzhľadom na morbiditu bol najvyšší v podskupine pacientov, ktorí nedostávali inhibítor ACE (n = 366). V tejto podskupine sa mortalita zo všetkých príčin valsartanom významne znížila v porovnaní s placebom, o 33 % (95 % CI: -6 % až 58 %) (17,3 % pri valsartane oproti 27,1 % pri placebe) a zložené riziko mortality a morbidity sa významne znížilo o 44 % (24,9 % pri valsartane oproti 42,5 % pri placebe). U pacientov, ktorí dostávali inhibítor ACE bez betablokátora, bola mortalita zo všetkých príčin podobná (p = NS) v skupine valsartanu (21,8 %) a placebo (22,5 %). Zložené riziko mortality a morbidity sa významne znížilo o 18,3 % (95 % CI: 8 % až 28 %) pri valsartane v porovnaní s placebom (31,0 % oproti 36,3 %).

V celkovej populácii klinického skúšania Val-HeFT sa u pacientov liečených valsartanom preukázalo v porovnaní s placebom významné zlepšenie triedy NYHA a príznakov a prejavov srdcového zlyhávania vrátane dyspnoe, únavy, edémov a šelestov. Pacienti liečení valsartanom mali v porovnaní s placebom lepšiu kvalitu života, ako ukázala zmena skóre Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life v koncovom bode oproti východiskovej hodnote. U pacientov liečených valsartanom sa v porovnaní s placebom významne zvýšila ejekčná frakcia a významne sa znížil vnútorný diastolický priemer ľavej komory (LVIDD) v koncovom bode oproti východiskovej hodnote.

### Hypertenzia

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

U väčšiny pacientov po podaní jednotlivej perorálnej dávky nastupuje antihypertenzný účinok v priebehu 2 hodín a maximálne zníženie krvného tlaku sa dosiahne počas 4 – 6 hodín.

Antihypertenzný účinok pretrváva viac ako 24 hodín po podaní dávky. Počas opakovaného podávania antihypertenzný účinok je v zásade prítomný do 2 týždňov a maximálny účinok sa dosahuje do 4 týždňov a pretrváva počas dlhodobej liečby. V kombinácii s hydrochlorotiazidom sa dosahuje významné ďalšie zníženie krvného tlaku.

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

U pacientov s hypertenziou a s diabetom typu 2 a mikroalbuminúriou sa preukázalo, že valsartan znižoval vylučovanie albumínu močom. Štúdia MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) hodnotila znižovanie vylučovania albumínu močom (UAE) valsartanom (80 – 160 mg/raz denne) oproti amlodipínu (5 – 10 mg/raz denne) u 332 pacientov s diabetom typu 2 (priemerný vek: 58 rokov; 265 mužov) s mikroalbuminúriou (valsartan: 58 mikrogram/min; amlodipín:

55,4 mikrogram/min), normálnym alebo vysokým krvným tlakom a zachovanou funkciou obličiek (kreatinín v krvi < 120 mikromol/l). Po 24 týždňoch sa UAE znížilo (p < 0,001) o 42 % (-24,2 mikrogram/min; 95 % CI: -40,4 až -19,1) pri valsartane a asi o 3 % (-1,7 mikrogram/min; 95 % CI: -5,6 až 14,9) pri amlodipíne, napriek podobnej miere zníženia krvného tlaku v oboch skupinách.

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

### Výsledky z klinických skúšaní s duálnou inhibíciou systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS):

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

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

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

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

### Pediatriká populácia

#### Hypertenzia

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

#### *Klinické skúsenosti u detí vo veku 6 rokov alebo viac*

V klinickej štúdií, na ktorej sa zúčastnilo 261 pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku 6 až 16 rokov, pacienti s telesnou hmotnosťou < 35 kg dostávali tablety s 10, 40 alebo 80 mg valsartanu denne (nízka, stredná a vysoká dávka) a pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 35 kg dostávali tablety s 20, 80 a 160 mg valsartanu denne (nízka, stredná a vysoká dávka). Na konci 2. týždňa valsartan znížil systolický aj diastolický krvný tlak úmerne dávke. Vo všeobecnosti tri hladiny dávok valsartanu (nízka, stredná a vysoká) významne znížili systolický krvný tlak o 8, 10 a 12 mmHg oproti východiskovým hodnotám. Pacienti boli opätovne randomizovaní buď na pokračujúce podávanie rovnakej dávky valsartanu, alebo prešli na placebo. U pacientov, ktorí naďalej dostávali stredné a vysoké dávky valsartanu, bol minimálny systolický tlak krvi o -4 a -7 mmHg nižší než u pacientov, ktorí dostávali placebo. U pacientov liečených nízkou dávkou valsartanu bol minimálny systolický tlak krvi podobný ako u pacientov, ktorí dostávali placebo. Vo všeobecnosti sa antihypertenzný účinok valsartanu závislý od dávky zhodoval naprieč všetkými demografickými podskupinami.

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

V tretej, otvorenej klinickej štúdií zahŕňajúcej 150 pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku 6 až 17 rokov dostávali vhodní pacienti (systolický krvný tlak  $\geq$  95 percentil pre vek, pohlavie a výšku) 18 mesiacov valsartan na vyhodnotenie bezpečnosti a znášateľnosti. Zo 150 pacientov, ktorí sa zúčastnili tejto štúdie, 41 pacientov dostávalo aj súbežnú antihypertenznú liečbu. Začiatkové a udržiavacie dávky dostávali pacienti na základe ich hmotnostných kategórií. Pacienti s hmotnosťou  $> 18$  až  $< 35$  kg,  $\geq 35$  až  $< 80$  kg a  $\geq 80$  až  $< 160$  kg dostávali 40 mg, 80 mg and 160 mg a dávky boli titrované na 80 mg, 160 mg a 320 mg v uvedenom poradí po jednom týždni. Polovica zaradených pacientov (50,0 %, n = 75) mala CKD s 29,3 % (44) pacientov malo CKD 2. stupňa (GFR 60 – 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) alebo 3. stupňa (GFR 30 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Priemerné zníženia systolického krvného tlaku boli 14,9 mmHg u všetkých pacientov (východisková hodnota 133,5 mmHg), 18,4 mmHg u pacientov s CKD (východisková hodnota 131,9 mmHg) a 11,5 mmHg u pacientov bez CKD (východisková hodnota 135,1 mmHg). Percento pacientov, ktorí dosiahli celkovú kontrolu 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*

Uskutočnili sa tri klinické štúdie u 291 pacientov vo veku 1 až 5 rokov. Do týchto štúdií neboli zaradené deti mladšie ako 1 rok. V prvej štúdií s 90 pacientami sa odpoveď závislá od dávky nepreukázala, ale v druhej štúdií so 75 pacientami boli vyššie dávky valsartanu spojené s väčším poklesom krvného tlaku. Tretia štúdia bola 6-týždňová, randomizovaná dvojito zaslepená štúdia za účelom vyhodnotiť odpoveď závislú od dávky valsartanu u 126 detí vo veku od 1 do 5 rokov s hypertenziou, s CKD alebo bez CKD, randomizovaných buď do 0,25 mg/kg alebo 4 mg/kg telesnej hmotnosti. V rámci cieľového ukazovateľa pokles v priemernom systolickom krvnom tlaku (Mean systolic blood pressure, MSBP)/ priemernom diastolickom krvnom tlaku (Mean diastolic blood pressure, MDBP) u valsartanu 4,0 mg/kg v porovnaní s valsartanom 0,25 mg/kg bol 8,5/6,8 mmHg vs. 4,1/0,3 mmHg, v uvedenom poradí, ( $p = 0,0157/p < 0,0001$ ). Podobne CKD podskupina preukázala poklesy v MSBP/MDBP pri valsartane 4,0 mg/kg v porovnaní s 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg vs. 1,2/+1,3 mmHg).

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Po perorálnom podaní samotného valsartanu sa maximálne koncentrácie valsartanu v plazme dosahujú za 2 – 4 hodiny. Priemerná absolútna biologická dostupnosť je 23 %. Jedlo znižuje expozíciu (meranú ako AUC) valsartanu asi o 40 % a maximálnu koncentráciu v plazme ( $C_{max}$ ) asi o 50 %, hoci asi 8 hodín po podaní sú koncentrácie valsartanu v plazme podobné v skupinách, ktoré ho užíli s jedlom a nalačno. Toto zníženie AUC však nesprevádza klinicky významné zníženie terapeutického účinku, a valsartan sa preto môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

### Distribúcia

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

### Biotransformácia

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

### Eliminácia

Valsartan preukazuje multiexponenciálnu kinetiku rozkladu ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h a  $t_{1/2\beta}$  okolo 9 h). Valsartan sa eliminuje predovšetkým biliárnou exkréciou stolicou (asi 83 % dávky) a renálne močom (asi 13 %

dávky), hlavne ako nezmenené liečivo. Po intravenóznom podaní je plazmatický klírens valsartanu asi 2 l/hod a obličkový klírens je 0,62 l/hod (asi 30 % celkového klírnsu). Počas valsartanu je 6 hodín.

#### U pacientov so srdcovým zlyhávaním

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

#### Osobitné skupiny pacientov

##### Starší ľudia

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

##### Porucha funkcie obličiek

Ako sa dá predpokladať o látke, ktorej renálny klírens predstavuje iba 30 % celkového plazmatického klírnsu, nepozorovala sa žiadna korelácia medzi funkciou obličiek a systémovou expozíciou valsartanu. Preto sa úprava dávky u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek (klírens kreatinínu > 10 ml/min) nevyžaduje. V súčasnosti nie sú dostupné údaje o bezpečnom použití u pacientov s klírnsom kreatinínu < 10 ml/min a u dialyzovaných pacientov, preto sa valsartan má u týchto pacientov používať opatrne (pozri časti 4.2 a 4.4). Valsartan sa vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny a nie je pravdepodobné, že by sa odstránil dialýzou.

##### Porucha funkcie pečene

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

##### Pediatrická populácia

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

##### *Porucha funkcie obličiek*

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

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Maternálne toxické dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) počas posledných dní gestácie a laktácie viedli u potomkov k nižšiemu prežívaniu, nižšiemu prírastku hmotnosti a oneskorenému vývoju (oddelenie vonkajšej chrupavkovej časti ucha a otvorenie ušného kanála) (pozri časť 4.6). Tieto dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) sú približne 18-krát vyššie ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí na mg/m<sup>2</sup> (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg). V predklinických štúdiách bezpečnosti vyvolali vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg telesnej hmotnosti) u potkanov zníženie parametrov erytrocytov (erytrocytov, hemoglobínu, hematokritu)

a dokázané zmeny renálnej hemodynamiky (mierne zvýšenie močoviny v plazme a hyperpláziu obličkových tubulov a bazofiliu u samcov). Tieto dávky u potkanov (200 až 600 mg/kg/deň) sú približne 6 až 18-krát vyššie ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí na mg/m<sup>2</sup> (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

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

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

#### Pediatrická populácia

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### *Jadro tablety*

monohydrát laktózy  
mikrokryštalická celulóza  
sodná soľ kroskarmelózy  
povidón K29-K32  
mastenec  
stearát horečnatý  
koloidný oxid kremičitý bezvodý

#### *Obal tablety*

polyvinylalkohol  
makrogol 3350  
mastenec  
lecitín (obsahuje sójový olej) (E322)  
oxid titaničitý (E171)  
žltý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky pre tablety balené v PVC/PE/PVDC-Al blistroch  
3 roky pre tablety balené v polyetylénovom obale na tablety



#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

PVC/PE/PVDC-Al blistre: Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Polyetylénové obaly na tablety: Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PE/PVDC-Al blister.

Veľkosť balenia: 7, 14, 28, 30, 56, 98 a 280 filmom obalených tabliet

Polyetylénový obal na tablety (PE).

Veľkosť balenia: 7, 14, 28, 56, 98 a 100 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Egis Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.  
Maďarsko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

58/0278/08-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22. októbra 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. novembra 2016

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2021