

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Valsacor 80 mg  
Valsacor 160 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg valsartanu.  
Každá filmom obalená tableta obsahuje 160 mg valsartanu.

Pomocná látka so známym účinkom:

	80 mg filmom obalené tablety	160 mg filmom obalené tablety
Laktóza	28,5 mg/tableta	57 mg/tableta

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Vzhľad 80 mg filmom obalenej tablety: Ružové okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane.

Vzhľad 160 mg filmom obalenej tablety: Žltohnedé oválne bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane.

Tablety oboch síl sa môžu rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Hypertenzia

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

##### Nedávny infarkt myokardu

Liečba klinicky stabilných dospelých pacientov so symptomatickým zlyhávaním srdca alebo asymptomatickou systolickou dysfunkciou ľavej komory po nedávnom (12 hodín – 10 dní) infarkte myokardu (pozri časti 4.4 a 5.1).

##### Zlyhávanie srdca

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

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

#### Hypertenzia

Odporúčaná začiatková dávka valsartanu je 80 mg jedenkrát denne. Antihypertenzný účinok sa podstatne prejaví v priebehu 2 týždňov a maximálny účinok sa pozoruje po 4 týždňoch. U pacientov, ktorých krvný tlak nie je primerane kontrolovaný, možno dennú dávku zvýšiť na 160 mg a maximálne na 320 mg.

Valsartan sa môže podávať aj spolu s inými liekmi na liečbu hypertenzie (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Pridanie diuretika, ako je hydrochlorotiazid, ešte viac zníži krvný tlak týmto pacientom.

#### Nedávny infarkt myokardu

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

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

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

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

#### Zlyhávanie srdca

Odporúčaná začiatková dávka valsartanu 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 skúšaní bola 320 mg rozdelených na čiastkové dávky.

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

### Ďalšie informácie pre osobitné skupiny pacientov

#### Starší ľudia

U starších pacientov sa nevyžaduje úprava dávkovania.

#### Porucha funkcie obličiek

U dospelých pacientov s klírensom kreatinínu >10 ml/min sa nevyžaduje úprava dávkovania (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### Porucha funkcie pečene

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, biliárnou cirhózou a u pacientov s cholestázou je valsartan kontraindikovaný (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2). U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bez cholestázy nemá byť maximálna denná dávka valsartanu vyššia ako 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 dávky ako sú uvedené sa neskúmali, preto sa neodporúčajú.

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

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

Dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2. Bezpečnosť a účinnosť Valsacoru u detí vo veku do 1 roka sa nestanovovala.

#### 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 hladina draslíka 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, valsartan je 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 valsartanu u pediatrických pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sú obmedzené. U týchto pacientov dávka valsartanu nemá prekročiť 80 mg.

#### Zlyhávanie srdca a nedávny infarkt myokardu v pediatrickej populácii

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

#### Spôsob podávania

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

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ťažká porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Súbežné používanie Valsacoru s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1).

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

#### Hyperkaliémia

Súbežné používanie valsartanu s doplnkami draslíka, draslík šetriacimi diuretikami, náhradami soli obsahujúcimi draslík alebo inými liečivami, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka (heparín, atď.) sa neodporúča. Podľa potreby sa má monitorovať hladina draslíka.

#### Porucha funkcie obličiek

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

### Porucha funkcie pečene

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

### Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu

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

### Stenóza renálnej artérie

Bezpečnosť používania valsartanu nebola stanovená u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárnej obličky.

Krátkodobé podávanie valsartanu dvanástim pacientom s renovaskulárnou hypertenziou zapríčinenou jednostrannou stenózou renálnej artérie nespôsobilo žiadne významné zmeny renálnej hemodynamiky, kreatinínu v sére, alebo dusíka močoviny v krvi (blood urea nitrogen, BUN). Pretože iné liečivá účinkujúce na systém renín-angiotenzín-aldosterón môžu u pacientov s jednostrannou stenózou renálnej artérie zvyšovať hladinu močoviny v krvi a kreatinín v sére, u pacientov liečených valsartanom sa odporúča monitorovanie renálnych funkcií.

### Transplantácia obličky

V súčasnosti nie sú skúsenosti s bezpečným používaním 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, hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia

Tak ako pri všetkých ostatných vazodilatanciách, u pacientov so stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne alebo hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou (hypertrophic obstructive cardiomyopathy, HOCM) je potrebná zvláštna opatrosť.

### Gravidita

Počas gravidity sa nesmie začať liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II (AIIRA). Ak nie je pokračovanie liečby AIIRA považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu liečbu hypertenzie, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre použitie počas gravidity. Ak sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa musí 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 opatrosť. Pri hodnotení stavu pacientov po infarkte myokardu sa má vždy vyšetriť funkcia obličiek (pozri časť 4.2).

Používanie valsartanu u pacientov po infarkte myokardu často vedie k určitému poklesu krvného tlaku, avšak prerušenie liečby pre pretrvávajúcu symptomatickú hypotenziu zvyčajne nie je potrebné, pokiaľ sa dodržia pokyny pre dávkovanie (pozri časť 4.2).

### Zlyhávanie srdca

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

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

Pri začatí liečby u pacientov so zlyháváním srdca je potrebná opatrnosť. Pri hodnotení stavu pacientov so zlyháváním srdca sa má vždy vyšetriť funkcia obličiek (pozri časť 4.2).

Používanie Valsacoru u pacientov so zlyháváním srdca často vedie k určitému poklesu krvného tlaku, ale prerušenie 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. pacientov s ťažkým kongestívnym zlyháváním srdca), 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 Valsacoru môže byť spojené s poruchou funkcie obličiek.

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

#### Angioedém v anamnéze

U pacientov liečených valsartanom bol hlásený angioedém, vrátane opuchu hrtana a hlasiviek, spôsobujúci obštrukciu dýchacích ciest a/alebo opuch tváre, pier, hltana a/alebo jazyka; u niektorých z týchto pacientov sa už v minulosti vyskytol angioedém pri použití iných liečiv vrátane ACE inhibítorov. Ak sa u pacienta vyskytne angioedém, liečba Valsacoram sa má okamžite ukončiť a Valsacor sa nemá znovu začať podávať (pozri časť 4.8).

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

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu 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 stavov (horúčka, dehydratácia), ktoré pravdepodobne zhoršia funkciu obličiek.

##### Porucha funkcie pečene

Tak ako u dospelých, valsartan 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 valsartanu u pediatrických pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sú obmedzené. U týchto pacientov dávka valsartanu nemá prekročiť 80 mg.

Valsacor obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorbciou nesmú užívať tento liek. Valsacor obsahuje sodík. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

##### *Duálna inhibícia systému renín–angiotenzín (RAS) ARB, ACE inhibítormi alebo aliskirénom*

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

##### Súbežné užívanie sa neodporúča

##### *Lítium*

Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi ACE alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II vrátane valsartanu sa zaznamenalo reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity. Ak je použitie tejto kombinácie nevyhnutné, odporúča sa dôsledné monitorovanie hladiny lítia v sére. Ak sa používa aj diuretikum, riziko toxických účinkov lítia sa pravdepodobne môže ešte zvýšiť.

##### *Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka, náhrady solí obsahujúce draslík a iné liečivá, ktoré môžu zvyšovať hladiny draslíka*

Ak je užívanie lieku ovplyvňujúceho hladiny draslíka v kombinácii s valsartanom nevyhnutné, odporúča sa monitorovať plazmatické hladiny draslíka.

##### Súbežné používanie vyžadujúce opatrnosť

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

Pri súbežnom podávaní antagonistov angiotenzínu II s NSAID môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Navyše môže súbežné použitie antagonistov angiotenzínu II a NSAID viesť k zvýšenému riziku zhoršenia funkcie obličiek a k zvýšeniu hladín draslíka v sére. Preto sa na začiatku liečby, spolu s dostatočnou hydratáciou pacienta, odporúča monitorovanie funkcie obličiek.

##### *Transportéry*

Výsledky *in vitro* štúdie naznačujú, že valsartan je substrátom pečeňových transportérov vychytávania OATP1B1/OATP1B3 a pečeňového efluxného transportéra MRP2. Klinický význam tohto nálezu nie je známy. Súbežné podávanie inhibítorov transportérov vychytávania (napr. rifampicínu, cyklosporínu) alebo inhibítorov efluxných transportérov (napr. ritonaviru) môže zvýšiť systémovú expozíciu valsartanu. Pri začatí alebo ukončení súbežného podávania uvedených liečiv je potrebná náležitá opatrnosť.

##### *Ďalšie*

Pri štúdiách liekových interakcií s valsartanom neboli pozorované klinicky významné interakcie medzi valsartanom a nasledovnými liečivami: cimetidín, warfarín, furosemid, digoxín, atenolol, indometacín, hydrochlorotiazid, amlodipín a glibenklamid.

##### Pediatrická populácia

Pri hypertenzii u detí a dospelých, kde sú častým základným ochorením renálne abnormality, sa odporúča postupovať opatrne pri súbežnom podávaní valsartanu a iných liečiv inhibujúcich systém renín-angiotenzín-aldosterón, čo môže zvyšovať draslík v sére. Funkcia obličiek a draslík v sére sa majú starostlivo sledovať.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

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

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity pri podávaní ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity nie sú presvedčivé; avšak malý nárast rizika nemožno vylúčiť. Aj keď nie sú k dispozícii kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika spojeného s použitím AIIRA, môže pre túto triedu liečiv existovať podobné riziko. Ak nie je pokračovanie liečby AIIRA považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu liečbu hypertenzie, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRA sa musí okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia liečbe AIIRA počas druhého a tretieho trimestra gravidity spôsobuje u ľudí fetotoxicitu (zhoršenie funkcie obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia); pozri tiež časť 5.3 „Predklinické údaje o bezpečnosti“.

Ak by od druhého trimestra gravidity došlo k expozícii AIIRA, odporúča sa ultrazvuková kontrola funkcie obličiek a lebky.

Deti, ktorých matky užívali AIIRA, majú byť kvôli novej hypotenzii starostlivo sledované (pozri tiež časti 4.3 a 4.4).

### Dojčenie

Keďže nie sú dostupné informácie o používaní valsartanu počas dojčenia, valsartan sa neodporúča a uprednostňujú sa alternatívne liečby, ktoré majú lepšie preukázaný bezpečnostný profil 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 účinku na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel a obsluhu strojov treba vziať na vedomie, že sa môže vyskytnúť závrat alebo únava.

## 4.8 Nežiaduce účinky

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

Nežiaduce reakcie hlásené z klinických skúšaní, zo skúseností po uvedení lieku na trh a z laboratórnych nálezov sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie výskytu, najčastejšie sa vyskytujú najprv, 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 (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

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

Pre všetky nežiaduce reakcie hlásené zo skúseností po uvedení lieku na trh a z laboratórnych nálezov nie je možné uviesť žiadnu frekvenciu výskytu nežiaducich reakcií, a preto sú v tabuľke uvedené s frekvenciou výskytu „neznáme“.

## Hypertenzia

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

Neznáme pokles hemoglobínu, pokles hematokritu, neutropénia, trombocytopenia

### **Poruchy imunitného systému**

Neznáme hypersenzitivita 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 abdominálna bolesť

### **Poruchy pečene a žlčových ciest**

Neznáme zvýšenie hodnôt testov funkcie pečene vrátane zvýšenej hodnoty bilirubínu v sére

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

Neznáme angioedém, bulózna dermatitída, vyrážka, pruritus

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

Neznáme myalgia

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

Neznáme zlyhanie a porucha funkcie obličiek, zvýšená hladina 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 (obe pokračovali predĺžením obdobia alebo štúdiou) a v jednej otvorenej štúdií. Do týchto štúdií bolo zaradených 711 pediatrických pacientov vo veku od 6 do menej ako 18 rokov s chronickým ochorením obličiek (CKD) alebo bez neho, z nich 560 dostávalo valsartan. S výnimkou ojedinelých porúch gastrointestinálneho traktu (napr. bolesť brucha, nauzea, vracanie) a závratov sa nezistili žiadne významné rozdiely v type, frekvencii a závažnosti nežiaducich reakcií v bezpečnostnom profile u 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.



Bola vykonaná súhrnná analýza 560 pediatrických pacientov s hypertenziou (vo veku 6 - 17 rokov) užívajúcich buď valsartan v monoterapii [n = 483] alebo kombinovanú antihypertenznú liečbu s valsartanom [n = 77]. Z 560 pacientov malo 85 (15,2 %) CKD (s východiskovou hodnotou GFR <90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Celkovo 45 (8,0 %) pacientov prerušilo štúdiu z dôvodu nežiaducich udalostí. Celkovo 111 pacientov (19,8 %) malo nežiaducu reakciu, najčastejšie boli bolesť hlavy (5,4 %), závrat (2,3 %) a hyperkaliémia (2,3 %). U pacientov s CKD boli najčastejšie nežiaduce reakcie hyperkaliémia (12,9 %), bolesť hlavy (7,1 %), zvýšenie kreatinínu v krvi (5,9 %) a hypotenzia (4,7 %). U pacientov bez CKD boli najčastejšie nežiaduce reakcie bolesť hlavy (5,1 %) a závrat (2,7 %). Nežiaduce reakcie sa pozorovali častejšie u pacientov užívajúcich valsartan v kombinácii s inými antihypertenzívami ako samotný valsartan.

Antihypertenzný účinok valsartanu u detí vo veku od 1 do menej ako 6 rokov sa vyhodnotil v troch randomizovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách (po každej nasledovala extenzia obdobia). V prvej štúdií s 90 deťmi vo veku od 1 do menej ako 6 rokov sa zaznamenali dve úmrtia a ojedinelé prípady výrazného zvýšenia 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 placebom). Z toho 186 pacientov pokračovalo buď v predĺžení obdobia 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 fáze predĺženia štúdie štyria pacienti (2,1 %) ukončili z dôvodu nežiaducej udalosti. V dvojito zaslepenej fáze sa u 13 pacientov (7,0 %) vyvinula aspoň jedna nežiaduca reakcia na liek (ADR). Najčastejšie ADR boli vracanie n = 3 (1,6 %) a hnačka n = 2 (1,1 %). V skupine s CKD sa vyskytla jedna ADR (hnačka). 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 dospievajúcich vo veku od 1 do menej ako 18 rokov so základnou chronickou chorobou obličiek (CKD). Riziko hyperkaliémie môže byť vyššie u detí vo veku od 1 do 5 rokov v porovnaní s deťmi vo veku od 6 do menej ako 18 rokov.

Bezpečnostný profil pozorovaný v kontrolovaných klinických štúdiách u dospelých pacientov so stavom po infarkte myokardu a/alebo so zlyhávaním srdca sa líši od celkového bezpečnostného profilu pozorovaného u pacientov s hypertenziou. Táto odlišnosť môže súvisieť so základným ochorením pacienta. Nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli u dospelých pacientov po infarkte myokardu a/alebo so zlyhávaním srdca, sú uvedené nižšie.

#### Stav po infarkte myokardu a/alebo zlyhávanie srdca (sledované len u dospelých pacientov)

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

Neznáme trombocytopénia

##### **Poruchy imunitného systému**

Neznáme hypersenzitivita vrátane sérovej choroby

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

Menej časté hyperkaliémia

Neznáme zvýšenie hladiny draslíka v sére, hyponatriémia

##### **Poruchy nervového systému**

Časté závrat, posturálny závrat

Menej časté	synkopa, bolesť hlavy
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Menej časté	vertigo
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Menej časté	zlyhávanie srdca
<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 testov funkcie pečene
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Menej časté	angioedém
Neznáme	bulózna dermatitída, vyrážka, 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, zvýšená hladina kreatinínu v sére
Neznáme	zvýšená hladina močovínového dusíka v krvi
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Menej časté	asténia, únava

#### 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**

### Príznaky

Predávkovanie valsartanom môže spôsobiť výraznú hypotenziu, čo môže viesť k zníženiu stavu vedomia, cirkulačnému kolapsu a/alebo šoku.

### Liečba

Terapeutické opatrenia závisia od času požitia lieku, typu a závažnosti príznakov. Prvoradá je stabilizácia stavu cirkulácie.

Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient sa má uložiť do polohy ležmo a rýchlo sa má doplniť objem krvi. Odstránenie valsartanu hemodialýzou je nepravdepodobné.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

Valsartan je perorálne aktívny, silný a špecifický antagonista receptorov angiotenzínu II (Ang II). Účinkuje selektívne na podtyp AT<sub>1</sub>, ktorý zodpovedá za známe účinky angiotenzínu II. Zvýšené hladiny Ang II v plazme po blokáde receptorov AT<sub>1</sub> valsartanom môžu stimulovať nezablokované AT<sub>2</sub> receptory, čo

pravdepodobne vyvažuje účinok na receptoroch AT<sub>1</sub>. Valsartan nevykazuje žiadnu čiastočnú agonistickú aktivitu na AT<sub>1</sub> receptoroch a má mnohonásobne (asi 20 000-krát) vyššiu afinitu k AT<sub>1</sub> ako k AT<sub>2</sub> receptorom. Nie je známe, že by sa valsartan viazal na iné receptory hormónov alebo ich blokoval alebo sa viazal alebo blokoval iónové kanály, o ktorých je známe, že sú dôležité pri regulácii kardiovaskulárneho systému.

Valsartan neinhibuje ACE (známy tiež ako kinináza II), ktorý premieňa Ang I na Ang II a rozkladá bradykinín. Pretože účinok na ACE a potenciácia bradykinínu alebo substance P nie sú prítomné, antagonisti angiotenzínu II sa pravdepodobne nespájajú s kašľom. V klinických skúšaníach porovnávajúcich valsartan s ACE inhibítorom sa suchý kašeľ vyskytoval významne ( $P < 0,05$ ) v menšej miere 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 ACE inhibítormi malo kašeľ 19,5 % zúčastnených pacientov liečených valsartanom a 19,0 % liečených tiazidovým diuretikom v porovnaní so 68,5 % liečených ACE inhibítorom ( $P < 0,05$ ).

### Hypertenzia

Podávanie valsartanu pacientom s hypertenziou spôsobuje pokles krvného tlaku bez ovplyvnenia srdcovej frekvencie.

U väčšiny pacientov dochádza po podaní jednorazovej perorálnej dávky k nástupu antihypertenzného účinku v priebehu 2 hodín a najväčšie zníženie krvného tlaku sa dosiahne v priebehu 4–6 hodín. Antihypertenzný účinok pretrváva po dobu 24 hodín po podaní dávky. Počas opakovaného podávania sa podstatný antihypertenzný účinok dosiahne do 2 týždňov a maximálny účinok sa dosiahne do 4 týždňov a pretrváva počas dlhodobej liečby. Kombináciou s hydrochlorotiazidom sa dosahuje významné dodatočné zníženie krvného tlaku.

Náhle prerušenie liečby valsartanom sa nespájalo s rýchlym vzostupom krvného tlaku („rebound“ fenomén) alebo s inými nežiaducimi klinickými udalosťami.

U pacientov s hypertenziou a s diabetom 2. typu a mikroalbuminúriou valsartan znižoval vylučovanie albumínu močom.

Štúdia MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) hodnotila redukciu vylučovania albumínu močom (urinary albumin excretion, UAE) valsartanom (80-60 mg/raz denne) v porovnaní s amlodipínom (5–10 mg/raz denne) u 332 pacientov s diabetom 2. typu (priemerný vek: 58 rokov; 265 mužov) a s mikroalbuminúriou (valsartan: 58 µg/min; amlodipín: 55,4 µg/min), s normálnym alebo vysokým krvným tlakom a so zachovanou funkciou obličiek (kreatinín v krvi  $< 120$  µmol/l).

Po 24 týždňoch sa UAE znížilo ( $p < 0,001$ ) o 42 % ( $-24,2$  µg/min; 95 % CI:  $-40,4$  až  $-19,1$ ) pri valsartane a približne o 3 % ( $-1,7$  µg/min; 95 % CI:  $-5,6$  až  $-14,9$ ) pri amlodipíne, napriek podobnej miere zníženia krvného tlaku v oboch skupinách.

Štúdia zníženia proteinúrie Diovanom (Diovan Reduction of Proteinuria, DROP) ďalej skúmala účinnosť valsartanu v redukcii UAE u 391 pacientov s hypertenziou (TK = 150/88 mmHg) s diabetom 2. typu, albuminúriou (priemer = 102 µg/min; 20–700 µg/min) a zachovanou funkciou obličiek (priemerná hladina kreatinínu v sére = 80 µmol/l). Pacienti boli randomizovaní do skupín 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 redukciu UAE u pacientov s hypertenziou a s diabetom 2. typu.

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 mg–320 mg valsartanu u pacientov s hypertenziou a s diabetom 2. typu viedlo ku klinicky významnému zníženiu UAE.

### Nedávny infarkt myokardu

VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial) bolo randomizované, kontrolované, medzinárodné, dvojito zaslepené klinické skúšanie so 14 703 pacientmi s akútnym infarktom myokardu a prejavmi, príznakmi alebo rádiologickým dôkazom kongestívneho zlyhávania srdca a/alebo potvrdenou systolickou dysfunkciou ľavej komory (prejavujúcou 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 po nástupe príznakov infarktu myokardu do skupín

buď valsartanu, kaptoprilu alebo kombinácie oboch. Liečba trvala priemerne 2 roky. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola mortalita zo všetkých príčin.

Valsartan bol rovnako účinný ako kaptopril pri znižovaní mortality zo všetkých príčin po infarkte myokardu. 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 zlyhávanie srdca, 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. Čo sa týka funkcie obličiek, zdvojnásobenie hodnoty kreatinínu v sére sa pozorovalo u 4,2 % pacientov liečených valsartanom, 4,8 % pacientov liečených valsartanom + kaptoprilom a 3,4 % pacientov liečených kaptoprilom. Prerušenie liečby pre rôzne typy dysfunkcie obličiek sa vyskytlo u 1,1 % pacientov liečených valsartanom, 1,3 % pacientov liečených valsartanom + kaptoprilom a 0,8 % pacientov liečených kaptoprilom. Hodnotenie stavu pacientov po infarkte myokardu má zahŕňať vyšetrenie funkcie obličiek.

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

#### Zlyhávanie srdca

Val-HeFT bolo randomizované, kontrolované, medzinárodné klinické skúšanie porovnávajúce morbiditu a mortalitu pri valsartane a placebe u 5 010 pacientov so zlyhávaním srdca triedy II podľa NYHA (62 %), III (36 %) a IV (2 %) dostávajúcich zvyčajnú liečbu s ejekčnou frakciou ľavej komory (left ventricular ejection fraction, LVEF) <40 % a vnútorným diastolickým priemerom ľavej komory (left ventricular internal diastolic diameter, LVIDD) >2,9 cm/m<sup>2</sup>. Základná liečba zahŕňala ACE inhibítory (93 %), diuretiká (86 %), digoxín (67 %) a betablokátory (36 %). Priemerné sledovanie trvalo takmer 2 roky. Priemerná denná dávka valsartanu v štúdií Val-HeFT bola 254 mg. Skúšanie malo dva primárne cieľové ukazovatele: mortalita zo všetkých príčin (čas do úmrtia) a zložený ukazovateľ mortalita a morbidita súvisiaca so zlyhávaním srdca (čas do prvej chorobnej udalosti) definovaný ako úmrtie, náhle úmrtie s resuscitáciou, hospitalizácia pre zlyhávanie srdca alebo potreba intravenózneho podania liekov s inotropným alebo vazodilatačným účinkom počas 4 hodín a viac bez hospitalizácie.

Mortalita zo všetkých príčin bola podobná ( $p = \text{NS}$ ) v skupinách valsartanu (19,7 %) a placeba (19,4 %). Primárnym prínosom liečby bolo 27,5 % (95 % CI: 17 až 37 %) zníženie rizika pre čas do prvej hospitalizácie pre zlyhávanie srdca (13,9 % oproti 18,5 %). Výsledky naznačujúce prínos placeba (zložená mortalita a morbidita bola 21,9 % pri placebe oproti 25,4 % v skupine valsartanu) sa pozorovali u pacientov, ktorí dostávali trojkombináciu inhibítora ACE, betablokátora a valsartanu. Prínos liečby vzhľadom na morbiditu bol najvyšší v podskupine pacientov, ktorí nedostávali inhibítora ACE ( $n = 366$ ). V tejto podskupine sa mortalita zo všetkých príčin valsartanom významne znížila v porovnaní s placebom o 33 % (95 % CI: -6 % až 58 %) (17,3 % pri valsartane oproti 27,1 % pri placebe) a zložené riziko mortality a morbidity sa významne znížilo o 44 % (24,9 % pri valsartane oproti 42,5 % pri placebe).

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

V celkovej populácii klinického skúšania Val-HeFT sa u pacientov liečených valsartanom preukázalo v porovnaní s placebom významné zlepšenie triedy NYHA a príznakov a prejavov zlyhávania srdca vrátane dyspnoe, únavy, edémov a šelestov. Pacienti liečení valsartanom mali v porovnaní s placebom

lepšiu kvalitu života, ako ukázala zmena skóre Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life v koncovom bode oproti východiskovej hodnote. U pacientov liečených valsartanom sa v porovnaní s placebom významne zvýšila ejekčná frakcia a významne sa znížil LVIDD v koncovom bode oproti východiskovej hodnote.

#### Duálna inhibícia 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 blokátora 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 aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom 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 aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievných mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

#### Pediatričná 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 mm Hg v zodpovedajúcom poradí 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 mm Hg 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  $\geq 18$  kg až  $< 35$  kg dostávali 80 mg valsartanu alebo 10 mg enalaprilu; deti s telesnou hmotnosťou  $\geq 35$  kg až  $< 80$  kg dostávali 160 mg valsartanu alebo 20 mg enalaprilu; deti s telesnou hmotnosťou  $\geq 80$  kg dostávali 320 mg valsartanu alebo 40 mg enalaprilu. Pokles systolického tlaku krvi bol porovnateľný u pacientov užívajúcich valsartan (15 mm Hg) a enalapril (14 mm Hg) (hodnota p pre noninferioritu  $< 0,0001$ ). Zhodné výsledky sa pozorovali pri diastolickom tlaku krvi s poklesom o 9,1 mm Hg pri valsartane a 8,5 mm Hg pri enalapriľe.

V tretej otvorenej klinickej štúdií zahŕňajúcej 150 pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov s hypertenziou boli vhodní pacienti (systolický TK  $\geq 95$ . percentil pre vek, pohlavie a výšku) liečení valsartanom počas 18 mesiacov na vyhodnotenie bezpečnosti a znášanlivosti. Zo 150 pacientov, ktorí sa zúčastnili tejto štúdie, 41 pacientom boli tiež súbežne podávané antihypertenzíva. Pacientom boli podávané dávky podľa ich hmotnostných kategórií pre začiatkové a udržiavacie dávky. Pacienti s hmotnosťou  $\geq 18$  až  $< 35$  kg dostávali 40 mg, s hmotnosťou  $\geq 35$  až  $< 80$  kg dostávali 80 mg a s hmotnosťou  $\geq 80$  až  $< 160$  kg dostávali 160 mg a tieto dávky sa po jednom týždni titrovali na 80 mg, 160 mg a 320 mg v zodpovedajúcom poradí. Polovica pacientov zaradených do štúdie (50,0 %, n = 75) mala CKD pričom 29,3 % (44) pacientov malo CKD 2. štádium (GFR 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) alebo 3. štádium (GFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Priemerné zníženie systolického tlaku krvi bolo u všetkých pacientov 14,9 mmHg (východisková hodnota 133,5 mmHg), u pacientov s CKD 18,4 mmHg (východisková hodnota 131,9 mmHg) a u pacientov bez CKD 11,5 mmHg (východisková hodnota 135,1 mmHg). Percento pacientov, ktorí dosiahli celkové zníženie TK (systolický a diastolický TK  $< 95$ . 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 pacientmi sa závislosť odpovede od dávky sa nepreukázala, ale v druhej štúdií so 75 pacientmi boli vyššie dávky valsartanu spojené s väčším poklesom TK.

Tretia štúdia bola 6-týždňová randomizovaná dvojito zaslepená štúdia za účelom vyhodnotiť závislosť odpovede od dávky valsartanu u 126 detí vo veku od 1 do 5 rokov s hypertenziou, s CKD alebo bez CKD, randomizovaných na dávky buď 0,25 mg/kg alebo 4 mg/kg telesnej hmotnosti. V koncovom bode bol pokles v pomere priemerného systolického tlaku krvi (Mean systolic blood pressure, MSBP)/ priemerného diastolického tlaku krvi (Mean diastolic blood pressure, MDBP) 8,5/6,8 mmHg pri valsartane 4,0 mg/kg oproti 4,1/0,3 mmHg pri valsartane 0,25 mg/kg ( $p = 0,0157/ p < 0,0001$ ). Podobne podskupina s CKD preukázala poklesy v pomere MSBP/MDBP pri valsartane 4,0 mg/kg (9,2/6,5 mmHg) v porovnaní s valsartanom 0,25 mg/kg (1,2/ +1,3 mmHg).

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s valsartanom vo všetkých vekových podskupinách pediatrickej populácie so zlyhávaním srdca a so zlyhávaním srdca po nedávnom infarkte myokardu. Informácie o použití u detí a dospievajúcich pozri v časti 4.2.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Po perorálnom podaní samotného valsartanu sa maximálne plazmatické koncentrácie dosahujú pri tabletách za 2–4 hodiny a pri liekovej forme roztoku za 1–2 hodiny. Priemerná absolútna biologická dostupnosť valsartanu je 23 % pri tabletách a 39 % pri liekovej forme roztoku. Systémová expozícia a maximálna plazmatická koncentrácia valsartanu je približne 1,7- až 2,2-krát vyššia pri roztoku v porovnaní s tabletami.

Jedlo znižuje expozíciu (meranú ako AUC) valsartanu približne o 40 % a maximálnu plazmatickú koncentráciu ( $C_{max}$ ) približne o 50 %, hoci približne po 8 hodinách od podania dávky sú koncentrácie valsartanu v plazme podobné v skupinách, ktoré ho užíli s jedlom a nalačno. Toto zníženie AUC však nie je sprevádzané klinicky významným znížením terapeutického účinku, a preto sa valsartan môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

#### Distribúcia

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

#### Biotransformácia

Valsartan sa nemetabolizuje vo veľkej miere, pretože len asi 20 % dávky sa nachádza vo forme metabolitov. Hydroxymetabolit bol identifikovaný v plazme v nízkych koncentráciách (menej ako 10 % AUC valsartanu). Tento metabolit nie je farmakologicky aktívny.

#### Eliminácia

Valsartan preukazuje multiexponenciálnu kinetiku rozpadu ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h a  $t_{1/2\beta}$  približne 9 h). Valsartan sa primárne vylučuje žlčou do stolice (približne 83 % dávky) a obličkami do moču (približne 13 % dávky) prevažne ako nezmenený liek. Po intravenóznom podaní je plazmatický klírens valsartanu približne 2 l/h a jeho renálny klírens je 0,62 l/h (približne 30 % celkového klírnsu). Polčas valsartanu je 6 hodín.

#### U pacientov so zlyhávaním srdca

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

#### Osobitné skupiny pacientov

##### Starší ľudia

U niektorých starších osôb bola pozorovaná o trochu vyššia systémová expozícia valsartanu v porovnaní s mladšími osobami. Tento rozdiel však nemal žiaden klinický význam.

##### Porucha funkcie obličiek

Ako sa dá očakávať u liečiva, ktorého renálny klírens predstavuje iba 30 % celkového plazmatického klírnsu, nezistila sa žiadna korelácia medzi funkciou obličiek a systémovou expozíciou valsartanu. Preto nie je u pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $> 10$  ml/min) potrebná úprava dávky. V súčasnosti nie sú dostupné údaje o bezpečnom použití u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $< 10$  ml/min) a dialyzovaných pacientov, preto má byť valsartan týmto pacientom podávaný s opatrnosťou (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

Približne 70 % absorbovanej dávky valsartanu sa vylučuje žlčou, najmä v nezmenenej forme. Valsartan nepodlieha extenzívnej biotransformácii. Zdvojnásobenie expozície (AUC) v porovnaní so zdravými osobami bolo pozorované u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Napriek tomu nebola pozorovaná korelácia medzi koncentraciami valsartanu v plazme a stupňom poruchy funkcie pečene. Valsartan sa neskúmal 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 jednorazová dávka suspenzie valsartanu (priemer: 0,9 až 2 mg/kg, s maximálnou dávkou 80 mg), bol klírens (litre/h/kg) valsartanu porovnateľný naprieč vekovým rozmedzím 1 až 16 rokov a bol podobný klírensu u dospelých, ktorí dostali tú istú liekovú formu (pozri informácie o Absorpcii v časti 5.2).

### 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. 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 získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili osobitné riziko pre ľudí. Materské toxické dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) počas posledných dní gravidity a počas laktácie viedli u potomkov k nižšiemu preživanju, menším prírastkom hmotnosti a oneskorenému vývinu (oddelenie vonkajšej chrupavkovej časti ucha a otvorenie ušného kanála) (pozri časť 4.6). Tieto dávky podávané potkanom (600 mg/kg/deň) sú asi 18-násobkom maximálnej odporúčanej dávky u ľudí v prepočte na mg/m<sup>2</sup> (výpočet predpokladá perorálnu dávku 320 mg/deň u pacienta s telesnou hmotnosťou 60 kg).

V predklinických štúdiách bezpečnosti spôsobili vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg telesnej hmotnosti) u potkanov zníženie parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit) a boli preukázané zmeny v hemodynamike obličiek (mierne zvýšená hladina močoviny v plazme a hyperplázia obličkových tubulov a bazofília tubulov u samcov). Tieto dávky u potkanov (200 až 600 mg/kg/deň) sú približne 6- až 18-násobkom maximálnej odporúčanej dávky u ľudí v prepočte na mg/m<sup>2</sup> (výpočet predpokladá perorálnu dávku 320 mg/deň u 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.

Tiež bola u oboch druhov pozorovaná hypertrofia juxtaglomerulárnych buniek v obličkách. Predpokladá sa, že všetky zmeny sú spôsobené farmakologickým účinkom valsartanu, ktorý spôsobuje, predovšetkým u kosmáčov, dlhodobú hypotenziu. Pre použitie terapeutických dávok u ľudí nemá hypertrofia juxtaglomerulárnych buniek obličiek pravdepodobne žiadnu relevanciu.

### Pediatrická populácia

Každodenné perorálne podávanie valsartanu novorodeným/juvenilným potkanom (od 7. dňa 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 štúdií 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 tabliet*

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

*Filmový obal tabliet*

hypromelóza  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 4000  
červený oxid železitý (E172)  
žltý oxid železitý (E172) - *prítomný iba vo Valsacore 160 mg*

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

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

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

Blister PVC/PE/PVDC//Alu: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 120, 180 filmom obalených tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovinsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Valsacor 80 mg: 58/0197/07-S  
Valsacor 160 mg: 58/0198/07-S

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

Dátum prvej registrácie: 28. mája 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 3. februára 2012

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2021

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <http://www.sukl.sk>.