

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Valzap 80 mg  
Valzap 160 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Valzap 80 mg filmom obalené tablety: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 80 mg valsartanu  
Valzap 160 mg filmom obalené tablety: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 160 mg valsartanu

Pomocné látky so známym účinkom:

Valzap 80 mg filmom obalené tablety  
Jedna tableta obsahuje:  
sorbitol ..... 9,25 mg  
monohydrát laktózy ..... 0,33 mg

Valzap 160 mg filmom obalené tablety  
Jedna tableta obsahuje:  
sorbitol .....18,50 mg  
monohydrát laktózy .....0,95 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta  
Valzap 80 mg filmom obalené tablety: valcovité obalené, s deliacou ryhou na jednej strane, ružové filmom obalené tablety.  
Valzap 160 mg filmom obalené tablety: valcovité obalené, s deliacou ryhou na jednej strane, okrovožlté filmom obalené tablety.

Tablety 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 zlyhaním srdca alebo asymptomatickou systolickou dysfunkciou ľavej komory po nedávnom (pred 12 hodinami – 10 dňami) infarkte myokardu (pozri časti 4.4 a 5.1).

#### Zlyhanie srdca

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

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

### Dávkovanie

#### Hypertenzia

Odporúčaná začiatková dávka Valzapu je 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.

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

#### 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. Začiatková dávka je poskytovaná podaním 40 mg deliteľnej tablety.

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.

#### Zlyhanie srdca

Odporúčaná začiatková dávka Valzapu 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 súčasne podávaných diuretík. Maximálna denná dávka podávaná v klinických skúšaní bola 320 mg rozdelených na čiastkové dávky.

Valsartan sa môže podávať s inou liečbou zlyhania 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 srdcovým zlyhávaním má vždy zahŕňať vyšetrenie funkcie obličiek.

### Osobitné skupiny pacientov:

#### Starší ľudia

U starších pacientov úprava dávky nie je potrebná.

#### Porucha funkcie obličiek

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

#### Porucha funkcie pečene

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

### Pediatrická populácia

#### Hypertenzia v pediatrickej populácii

Pre deti a dospelých, ktorí nie sú schopní prehltnúť tablety sa odporúča použiť inú vhodnú formu dostupnú na trhu. Systémová expozícia a maximálna plazmatická koncentrácia valsartanu je približne 1,7 až 2,2-násobne vyššia pri roztoku v porovnaní s tabletami.

#### *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 skúšaní sa uvádzajú nižšie v tabuľke.

Vyššie ako uvedené dávky sa neskúmali, preto sa neodporúčajú.

Telesná hmotnosť	Maximálna dávka skúmaná v klinických skúšaní
≥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 vo veku od 1 do 5 rokov a pre deti, ktoré majú ťažkosti s prehltnutím tablety, sa odporúča iná vhodná forma dostupná na trhu. Dostupné údaje sú popísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2. Bezpečnosť a účinnosť valsartanu u detí do 1 roka nebola stanovená.

#### *Striedanie liečby perorálnym roztokom a tabletami Valzap*

Ak sa zmena liečby z perorálneho roztoku na tablety považuje za klinicky nevyhnutnú, má sa na začiatku podávať rovnaká dávka v miligramoch. Následne sa má často kontrolovať krvný tlak, pričom sa má vziať do úvahy prípadné poddávkovanie, a dávka sa má ďalej titrovať podľa reakcie krvného tlaku a znášanlivosti.

#### *Pediatrickí pacienti 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).

#### *Pediatrickí pacienti vo veku od 6 do menej ako 18 rokov s poruchou funkcie pečene*

Tak ako u dospelých je Valzap 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 u pediatrickej populácii*

Valzap 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

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

### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť 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 valsartanu s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo s 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 použitie s doplnkami draslíka, diuretikami šetriacimi draslík, náhradami solí obsahujúcimi draslík alebo inými liekmi, ktoré môžu hladinu 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. 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 diuretik, 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 Valzapu sa nestanovila u pacientov s obojstrannou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie pri solitárnej obličke. Krátkodobé podávanie Valzapu 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 (AIIRAs) sa nemá začať počas gravidity. Ak sa nepretržitá liečba AIIRAs 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 (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. Pri hodnotení stavu pacientov po infarkte myokardu sa má vždy vyšetriť funkcia obličiek (pozri časť 4.2).

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

#### Zlyhanie srdca

Riziko nežiaducich reakcií, najmä hypotenzie, hyperkaliémie a zníženej funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) sa môže zvýšiť, keď sa valsartan používa v kombinácii s inhibítorom ACE. U pacientov so zlyhaním srdca liečba trojkombináciou inhibítora ACE, betablokátora a valsartanu nepreukázala 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 u pacientov so zlyhaním srdca je potrebná opatrnosť. Pri hodnotení stavu pacientov po infarkte myokardu sa má vždy vyšetriť funkcia obličiek (pozri časť 4.2).

Použitie valsartanu u pacientov po infarkte myokardu má často za následok určitý pokles krvného tlaku, prerušenie liečby pre pretrvávajúcu symptomatickú hypotenziu však zvyčajne nie je potrebné, pokiaľ sa dodržia 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 zlyhaním srdca), liečba ACE inhibítormi bola spojená s oligúriou a/alebo progresívnou azotémiou a v zriedkavých prípadoch s akútnym zlyhaním obličiek a/alebo smrťou. Keďže valsartan je blokátor receptora angiotenzínu II, nie je možné vylúčiť, že použitie valsartanu 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, ktorý spôsobil obštrukciu dýchacích ciest a/alebo opuch tváre, pier, hltana a/alebo jazyka. U niektorých z týchto pacientov sa v minulosti vyskytol angioedém pri užití iných liečiv, vrátane inhibítorov ACE. Ak sa u pacienta vyskytne angioedém, liečba valsartanom má byť okamžite ukončená a nemá byť opakovane začatá (pozri časť 4.8).

#### Iné ochorenia so stimuláciou systému renín-angiotenzín (len dávka 320 mg)

U pacientov, ktorých funkcia obličiek môže závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín (napr. pacientov s ťažkým kongestívnym srdcovým zlyhávaním), liečba inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín bola spojená s oligúriou a/alebo progresívnou azotémiou a v zriedkavých prípadoch s akútnym zlyhaním obličiek a/alebo smrťou. Keďže valsartan je antagonist angiotenzínu II, nie je možné vylúčiť, že použitie valsartanu môže byť spojené so zhoršením funkcie obličiek.

#### 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 ochorení (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.

#### Upozornenie o pomocných látkach:

Valzap 80 mg: Tento liek obsahuje 9,25 mg sorbitolu v jednej tablete.

Valzap 160 mg: Tento liek obsahuje 18,5 mg sorbitolu v jednej tablete.

Pacienti s dedičnou intoleranciou fruktózy (HFI) nesmú užívať tento liek.

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

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, čo je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) s ARB, ACEI alebo aliskirénom

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II 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 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 enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo antagonistami receptora angiotenzínu II, vrátane s 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 súčasne s NSAID môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Okrem toho súčasné 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*

*In vitro* údaje naznačujú, že valsartan je substrátom vychytávacích pečeňových transportérov OATP1B1/OATP1B3 a pečeňového efluxného transportéra MRP2. Klinický význam tohto nálezu je nejasný. Súčasné podávanie inhibítorov vychytávacích transportérov (napr. rifampicín, cyklosporín) alebo inhibítorov efluxných transportérov (napr. ritonavir) môže zvýšiť systémovú expozíciu valsartanu. Pri začínaní alebo ukončovaní súčasného podávania uvedených liečiv je potrebná náležitá opatrnosť.

### *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 dospievajúcich, pri ktorej sú častým základným ochorením renálne abnormality, sa odporúča postupovať opatrne pri súčasnom 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 gravidity vyvoláva u ľudí fetotoxické účinky (zníženie funkcie obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a toxické účinky u novorodencov (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri aj časť 5.3). Ak by došlo k expozícii AIIRA od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

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

### Dojčenie

Keďže nie sú dostupné informácie o použití valsartanu počas dojčenia, valsartan sa neodporúča a vhodnejšie sú iné druhy liečby s lepšie stanoveným 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 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá. Pri vedení vozidla 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 zjavne 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 laboratórnych nálezov sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov.

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 (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Pri všetkých ADR hlásených zo skúsenosti po uvedení na trh a laboratórnych nálezov nie je možné použiť frekvenciu ADR, preto sú uvedené v tabuľke s frekvenciou „neznáme“.

#### Hypertenzia

<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Neznáme	Pokles hemoglobínu, pokles hematokritu, neutropénia, trombocytopenia
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Neznáme	Precitlivenosť vrátane sérovej choroby
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Neznáme	Zvýšenie hladiny draslíka v sére, hyponatriémia
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Menej časté	Vertigo
<b>Poruchy ciev</b>	
Neznáme	Vaskulitída
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Menej časté	Kašeľ
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Menej časté	Bolesť brucha
<b>Poruchy pečene a žľazových ciest</b>	
Neznáme	Zvýšenie hodnôt funkcie pečene vrátane zvýšenia hodnoty bilirubínu v sére
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Neznáme	Angioedém, bulózna dermatitída, exantém,



	pruritus
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Neznáme	Myalgia
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Neznáme	Zlyhanie obličiek a porucha funkcie, zvýšenie hladiny kreatinínu v sére
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Menej časté	Únava

### Pediatrická populácia

#### *Hypertenzia*

Antihypertenzný účinok valsartanu sa vyhodnotil v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách (po každej nasledovala extenzia obdobia alebo štúdie) a v jednej otvorenej štúdií. Do týchto štúdií bolo zaradených 711 pediatrických pacientov vo veku od 6 do menej ako 18 rokov s chronickou chorobou obličiek (Chronic Kidney Disease - CKD) alebo bez nej, z ktorých 560 dostávalo valsartan. S výnimkou ojedinelých porúch gastrointestinálneho traktu (ako 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.

Urobila sa súhrnná analýza 560 pediatrických pacientov s hypertenziou (vo veku 6-17 rokov), ktorí dostávali buď valsartan v monoterapii [n = 483], alebo kombinovanú antihypertenznú liečbu 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 (8,0 %) pacientov ukončilo účasť v štúdií pre nežiaduce udalosti. Celkovo 111 (19,8 %) pacientov malo nežiaducu reakciu na liek (ADR), pričom najčastejšie boli bolesť hlavy (5,4 %), závraty (2,3 %) a hyperkaliémia (2,3 %). U pacientov s CKD boli najčastejšie ADR hyperkaliémia (12,9 %), bolesť hlavy (7,1 %), zvýšenie kreatinínu v krvi (5,9 %) a hypotenzia (4,7 %). U pacientov bez CKD boli najčastejšie ADR bolesť hlavy (5,1 %) a závraty (2,7 %). ADR sa pozorovali častejšie u pacientov, ktorí dostávali valsartan v kombinácii s inými antihypertenzívami, ako u pacientov, ktorí dostávali samotný valsartan.

Antihypertenzný účinok valsartanu u detí vo veku 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 pri liečbe valsartanom nevyskytlo významné zvýšenie pečeňových aminotransferáz, ani žiadne úmrtie.

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 liečbu z dôvodu nežiaducej udalosti a v otvorenej fáze alebo extenzii štúdie štyria pacienti (2,1 %) ukončili liečbu z dôvodu nežiaducej udalosti. V dvojito zaslepenej fáze sa u 13 pacientov (7,0 %) vyvinula aspoň jedna ADR. Najčastejšie ADRs 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 zlyhaním 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 zlyhaním sú uvedené nižšie:

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

<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Neznáme	Trombocytopenia
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Neznáme	Precitlivosť vrátane sérovej choroby
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Menej časté	Hyperkaliémia
Neznáme	Zvýšenie hladiny draslíka v sére, hyponatriémia
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	Závraty, polohové závraty
Menej časté	Synkopa, bolesť hlavy
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Menej časté	Vertigo
<b>Srdcové poruchy</b>	
Menej časté	Srdcové zlyhanie
<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 obličiek a porucha funkcie
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 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**

### Symptómy

Predávkovanie valsartanom 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: Látky pôsobiace na renín-angiotenzínový systém, blokátory receptora angiotenzínu II (ARBs), samotné, ATC kód: C09CA03

Valsartan je perorálne účinný, silne pôsobiaci a špecifický antagonist receptoru angiotenzínu II (Ang II). Pôsobí selektívne na podtyp receptora AT<sub>1</sub>, ktorý zodpovedá za známe účinky angiotenzínu II. Zvýšené plazmatické hladiny Ang II po blokáde receptora 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 kináza II), ktorý premieňa Ang I na Ang II a rozkladá bradykinín. Keďže neexistuje žiadny účinok na ACE a žiadne potenciovanie bradykinínu ani substance P, je nepravdepodobné, že by antagonisty angiotenzínu II boli spojené s kašľom. V klinických skúšaníach 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 inhibítorom ACE malo kašeľ 19,5 % zúčastnených pacientov liečených valsartanom a 19,0 % pacientov liečených tiazidovým diuretikom v porovnaní so 68,5 % pacientov liečených inhibítorom ACE ( $p < 0,05$ ).

### Hypertenzia

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

U väčšiny pacientov po jednorazovom podaní 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 Valzapu 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 µg/min; amlodipín: 55,4 µg/min), normálnym alebo vysokým krvným tlakom a 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 asi 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 (DROP) ďalej skúmala účinnosť valsartanu pri znížení UAE u 391 pacientov s hypertenziou (BP = 150/88 mmHg), s diabetom typu 2, albuminúriou (priemer = 102 µg/min; 20–700 µg/min) a zachovanou funkciou obličiek (priemerný kreatinín v sére = 80 µmol/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.

#### Nedávny infarkt myokardu

VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial (VALIANT) bolo randomizované, kontrolované, medzinárodné, dvojito slepé klinické skúšanie so 14 703 pacientmi s akútnym infarktom myokardu a príznakmi, prejavmi alebo rádiologickým potvrdením kongestívneho zlyhania srdca 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 dva 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 zlyhanie, ďalšieho infarktu myokardu, zastavenia srdca s resuscitáciou a nefatálnej cievej 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 a morbidite, keď sa betablokátory podávali spolu s kombináciou valsartanu + kaptoprilu, 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 zachoval známy prínos betablokátorov.

#### Zlyhanie srdca

Val-HeFT bolo randomizované, kontrolované, medzinárodné klinické skúšanie porovnávajúce morbiditu a mortalitu pri valsartane a placebe u 5 010 pacientov so zlyhaním srdca 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 skúšaní Val-HeFT bola 254 mg. Skúšanie malo dva primárne cieľové ukazovatele: mortalitu zo všetkých príčin (čas do úmrtia) a morbiditu súvisiacu so zlyhaním srdca (čas do prvej chorobnej udalosti), definovanú ako úmrtie, náhle úmrtie s resuscitáciou, hospitalizácia pre zlyhanie srdca, alebo intravenózne podanie liekov s inotropným alebo vazodilatačným účinkom počas štyroch alebo viac hodín bez hospitalizácie.

Mortalita zo všetkých príčin bola podobná ( $p=NS$ ) v skupinách valsartanu (19,7 %) a placebo (19,4 %). Primárnym prínosom liečby bolo zníženie rizika pre čas do prvej hospitalizácie pre zlyhanie srdca 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 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 ( $p=NS$ ) 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 zlyhania 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.

#### Iné: 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 diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes 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 inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes 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.

#### Pediatrická 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 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 ≥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 mm Hg) a enalapril (14 mm Hg) (hodnota p pre noninferitu <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 enalaprole.

V tretej, otvorenej klinickej štúdií, do ktorej bolo zaradených 150 pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku 6 až 17 rokov, vhodní pacienti (systolický TK ≥ 95. percentil pre vek, pohlavie a výšku) dostávali valsartan 18 mesiacov na vyhodnotenie bezpečnosti a znášanlivosti. Zo 150 pacientov, ktorí sa zúčastnili tejto štúdie, dostávalo 41 pacientov aj súbežnú antihypertenznú liečbu. Dávkovanie sa pacientom určilo na základe hmotnostných kategórií pre začiatkové a udržiavacie dávky. Pacienti s telesnou hmotnosťou ≥18 až <35 kg dostávali 40 mg a dávka bola po jednom týždni titrovaná na 80 mg, pacienti s telesnou hmotnosťou ≥35 až <80 kg dostávali 80 mg a dávka bola po jednom týždni titrovaná na 160 mg a pacienti s telesnou hmotnosťou ≥80 až <160 kg dostávali 160 mg a dávka bola po jednom týždni titrovaná na 320 mg. Polovica zaradených pacientov (50,0 %, n = 75) mala CKD, pričom 29,3 % (44) pacientov malo CKD v 2. štádiu (GFR 60 – 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) alebo 3. štádiu (GFR 30 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Priemerné zníženie systolického tlaku krvi bolo 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). Podiel pacientov, u ktorých sa dosiahlo celkové zníženie TK (systolický aj diastolický TK < 95. percentil), bol mierne vyšší 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 pacientov vo veku 1 až 5 rokov, na ktorých sa zúčastnilo 291 pacientov. 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 lieková agentúra upustila od záväzku predložiť výsledky štúdií s valsartanom vo všetkých podsúboroch pediatrickej populácie so zlyhávaním srdca a so zlyhávaním srdca po nedávnom infarkte myokardu. Informácie o použití u detí pozri v časti 4.2.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

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

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 užili 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 nezmenený liek. Po intravenóznom podaní je plazmatický klírens valsartanu asi 2 l/hod a obličkový klírens je 0,62 l/hod (asi 30 % celkového klírensu). Polčas valsartanu je 6 hodín.

### U pacientov so zlyhaním srdca

Priemerný čas do maximálnej koncentrácie a polčas eliminácie valsartanu u pacientov so zlyhaním srdca 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 zlyhaním srdca neovplyvňuje.

### Osobitné populácie 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 klírensu, 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 klírensom 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 žlčou, prevažne v nezmenenej forme. Valsartan neprechádza významnou biotransformáciou. Dvojitá expozícia (AUC) bola pozorovaná u pacientov s miernym až stredným stupňom poruchy funkcie pečene v porovnaní so zdravými probandmi. Avšak nepozoroval sa žiaden vzájomný vzťah medzi plazmatickou koncentráciou valsartanu a stupňom hepatálnej dysfunkcie. 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 ako 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 na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity 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 neklinických 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

mikrokryštalická celulóza  
koloidný oxid kremičitý bezvodý  
sorbitol (E420)  
magnéziumkarbonát  
predželatínový škrob (kukuričný)  
povidón K-25  
nátriumstearylfumarát  
nátriumlaurylsulfát  
krospovidón (Kollidon CL)

#### Filmový obal tablety

monohydrát laktózy  
hypromelóza  
mastenec  
makrogol 6000

Valzap 80 mg, filmom obalené tablety obsahuje okrem toho: červený oxid železitý (E 172).  
Valzap 160 mg, filmom obalené tablety obsahuje okrem toho: žltý a hnedý oxid železitý (E 172) a indigokarmín (E 132).

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

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

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

PVC/PE/PVDC (triplex)//hliníkový blister alebo PVC/PVDC (duplex)//hliníkový blister..

Veľkosť balenia: 28, 30, 56, 84, 90 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

#### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Zentiva, k. s.  
U kabelovny 130  
102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy  
Česká republika

#### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Valzap 80 mg: 58/0686/09-S  
Valzap 160 mg: 58/0687/09-S

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

Dátum prvej registrácie: 19. november 2009  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. október 2015

#### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2022