

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Valsartan Teva 80 mg  
Valsartan Teva 160 mg

filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

#### Pomocné látky so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta Valsartanu Teva 80 mg obsahuje 42,22 mg monohydrátu laktózy a 0,252 mg lecitínu (obsahuje sójový olej).  
Každá filmom obalená tableta Valsartanu Teva 160 mg obsahuje 84,44 mg monohydrátu laktózy a 0,504 mg lecitínu (obsahuje sójový olej).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

filmom obalená tableta

Valsartan Teva 80 mg: ružové oválne bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom 8 mm, s deliacou ryhou na oboch stranách a označením „V“ na druhej strane.  
Valsartan Teva 160 mg: žlté oválne bikonvexné filmom obalené tablety, 15 x 6,5 mm, s deliacou ryhou na jednej strane a označením „V“ na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Hypertenzia

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

##### Nedávny infarkt myokardu

Liečba klinicky stabilných pacientov so symptomatickým zlyhávaním srdca alebo asymptomatickou systolickou dysfunkciou ľavej komory po nedávnom infarkte myokardu (pred 12 hodinami až 10 dňami), (pozri časti 4.4 a 5.1).

##### Srdcové zlyhávanie

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 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 Valsartanu Teva je 80 mg raz denne. Antihypertenzný účinok sa v zásade dosiahne do dvoch týždňov a maximálny účinok sa dosahuje do 4 týždňov. U niektorých pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený, možno dávku zvýšiť na 160 mg a maximálne na 320 mg.

Valsartan Teva sa môže podávať aj s inými antihypertenzívami (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Pridanie diuretika, napr. hydrochlorotiazidu, u týchto pacientov krvný tlak ešte 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 valsartan 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 od iných výrobcov. Cieľová maximálna dávka je 160 mg dvakrát denne. Všeobecne sa odporúča, aby pacienti dosiahli dávkovanie 80 mg dvakrát denne do dvoch týždňov od začiatku 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 dávkovania.

Valsartan možno použiť u pacientov, ktorí dostávajú aj inú liečbu po infarkte myokardu, napr. trombolitiká, 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 Teva 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 zvážiť zníženie dávky súbežne podávaných diuretik. Maximálna denná dávka podávaná v klinických štúdiách bola 320 mg rozdelených na čiastkové dávky.

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

### Ďalšie informácie o osobitných populáciách

#### Starší pacienti

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

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

#### Pediatrická populácia

#### Pediatrická hypertenzia

*Deti a dospievajúci vo veku 6 až menej ako 18 rokov*

Začiatočná dávka je 40 mg raz denne u detí s telesnou hmotnosťou pod 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 štúdiách sú uvedené v tabuľke nižšie. Vyššie dávky ako je uvedené neboli skúmané a preto sa neodporúčajú.

Telesná hmotnosť	Maximálna dávka skúmaná v klinických štúdiách
≥ 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 popísané v častiach 4.8, 5.1.a 5.2. Bezpečnosť a účinnosť valsartanu u detí vo veku menej ako 1 rok nebola stanovená.

#### Použitie u pediatrických pacientov vo veku 6 až 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 u pediatrických pacientov s klíresom kreatinínu > 30 ml/min nie je potrebná. Starostlivo sa má sledovať funkcia obličiek a hladina draslíka v krvi (pozri časti 4.4 a 5.2).

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

Tak ako u dospelých, Valsartan Teva je kontraindikovaný u pediatrických pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, biliárnej cirhózy a u pacientov s cholestázou (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2). Klinické skúsenosti s použitím valsartanu u pediatrických pacientov 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 populácie

Z dôvodu chýbajúcich údajov o bezpečnosti a účinnosti sa valsartan neodporúča na liečbu zlyhávania srdca alebo nedávneho infarktu myokardu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

#### Spôsob podávania

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

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo, sójový olej, arašidový olej alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ťažká porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Súbežné používanie Valsartanu Teva 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 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.

#### 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 Teva, napr. znížením dávky diuretika.

#### Stenóza renálnej artérie

Bezpečnosť používania valsartanu u pacientov s obojstrannou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie pri solitárnej obličke nebola stanovená.

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

#### Transplantácia obličky

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

#### Primárny hyperaldosteronizmus

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

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

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

#### 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 s opatrosťou u týchto pacientov. Nie je potrebná úprava dávkovania 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 s opatrosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### Gravidita

Liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa nemá začať počas gravidity. Ak sa nepretržitá liečba AIIRA nepovažuje za nevyhnutnú, liečba pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť na alternatívnu antihypertenzívnu 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).

#### Anamnéza angioedému

U pacientov liečených valsartanom bol hlásený angioedém, vrátane opuchu hrtanu 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 v súvislosti s užívaním iných liečiv, vrátane inhibítorov ACE. Ak sa u pacienta vyskytne angioedém, liečba Valsartanom Teva sa má ihneď ukončiť a nemá byť opakovane začatá (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.

#### 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.

Opatrnosť je potrebná na začiatku liečby u pacientov po infarkte myokardu. 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).

#### Srdcové zlyhávanie

Riziko nežiaducich reakcií, najmä hypotenzie, hyperkaliémie a zníženej funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) sa môže zvýšiť, keď sa Valsartan Teva používa v kombinácii s inhibítorom ACE. Trojkombinácia inhibítora ACE, betablokátora a Valsartanu Teva neukázala u pacientov so srdcovým zlyhávaním 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 pacientov so srdcovým zlyhávaním je potrebná opatrnosť. Hodnotenie stavu pacientov so srdcovým zlyhávaním má vždy zahŕňať vyšetrenie funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Použitie Valsartanu Teva u pacientov so srdcovým zlyhávaním má často za následok určitý pokles krvného tlaku, ale ukončenie liečby pre pretrvávajúcu symptomatickú hypotenziu zvyčajne nie je potrebné, ak sa dodržiavajú pokyny pre dávkovanie (pozri časť 4.2).

U pacientov, ktorých funkcia obličiek môže závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. u pacientov so závažným kongestívnym srdcovým zlyhávaním), 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 Valsartanu Teva môže byť spojené s poruchou funkcie obličiek.

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

#### Pediatrická populácia

##### *Porucha funkcie obličiek*

Použitie u pacientov s klírensom keratínu <30 ml/min a u dialyzovaných pediatrických pacientov sa neskúmalo, preto sa používanie valsartanu u týchto pacientov neodporúča. Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s klírensom keratínu >30 ml/min (pozri časti 4.2 a 5.2). Počas liečby valsartanom sa má starostlivo sledovať funkcia obličiek a draslík v sére. 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 Teva 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.

#### Pomocné látky

#### *Laktóza*

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

#### *Lecitín*

Pacienti s precitlivosťou na arašidy alebo sóju nemajú užívať tento liek.

#### *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-angiotenzín (RAAS) s ARB, ACEI alebo aliskirénom*

Údaje z klinických štúdií 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 valsartanu bolo hlásené reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií a toxicity lítia. Ak sa preukáže, že táto kombinácia je potrebná, odporúča sa starostlivé sledovanie hladín lítia v sére. Súbežné použitie diuretík môže zvýšiť pravdepodobnosť rizika toxicity lítia.

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

#### *Transportéry*

*In vitro* údaje naznačujú, že valsartan je substrátom vychytávacích pečeňových transportérov OATP1B1/OATP1B3 a pečeňového efluxného transportéra MRP2. Klinický význam tohto nálezu je nejasný. Súbežné podávanie inhibítorov vychytávacích transportérov (napr. rifampicín, cyklosporín) alebo inhibítorov efluxných transportérov (napr. ritonavir) môže zvýšiť systémovú expozíciu na valsartan. Pri začatí alebo ukončení súbežného podávania uvedených liečiv je potrebná primeraná 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 súbežnom podávaní valsartanu a iných látok, ktoré inhibujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, čo môže zvyšovať draslík v sére. Starostlivo sa má sledovať funkcia obličiek a hodnota draslíka v sére.

### **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, má sa u pacientok plánujúcich graviditu zmeniť na alternatívnu antihypertenzívnu 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 (znížená funkcia 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 časti 4.3 a 4.4).

#### Dojčenie

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

#### Fertilita

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

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

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

### **4.8 Nežiaduce účinky**

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

Nežiaduce reakcie (ADR) hlásené z klinických štúdií, skúseností po uvedení na trh a laboratórnych nálezov sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov.

Nežiaduce udalosti 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 nežiaducich reakciách hlásených (ADR) 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 žlčových ciest</b>	
Neznáme	zvýšenie hodnôt funkcie pečene vrátane zvýšenia hodnoty bilirubínu v sére
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Neznáme	angioedém, vyrážka, pruritus, bulózna dermatitída
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Neznáme	myalgia
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Neznáme	zlyhanie a porucha funkcie obličiek, zvýšenie hladiny kreatinínu v sére
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Menej časté	únavu

#### Pediatrická populácia

##### Hypertenzia

Antihypertenzný účinok valsartanu bol hodnotený v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách (každú nasledovala pokračovacia fáza alebo štúdia) a v jednej otvorenej štúdií. Do štúdií bolo zahrnutých 711 pediatrických pacientov vo veku od 6 do menej ako 18 rokov s chronickým ochorením obličiek (CKD - chronic kidney disease) alebo bez neho, z ktorých 560 dostávalo valsartan. S výnimkou ojedinelých porúch gastrointestinálneho traktu (ako sú bolesť brucha, nauzea, vracanie) a závrátov 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.



Bola vykonaná súhrnná analýza 560 pediatrických pacientov s hypertenziou (vo veku 6 až 17 rokov) užívajúcich buď valsartan v monoterapii [n = 483] alebo kombinovanú antihypertenzívnu liečbu vrátane valsartanu [n = 77]. Z 560 pacientov malo 85 (15,2 %) CKD (východisková GFR <90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Štúdiu prerušilo z dôvodu nežiaducich udalostí celkovo 45 pacientov (8,0 %). Nežiaduca reakcia sa vyskytla celkovo u 111 pacientov (19,8 %), najčastejšie sa vyskytovala bolesť hlavy (5,4 %), závraty (2,3 %) a hyperkaliémia (2,3 %). U pacientov s CKD boli najčastejšími nežiaducimi reakciami hyperkaliémia (12,9 %), bolesť hlavy (7,1 %), zvýšená hladina kreatinínu v krvi (5,9 %) a hypotenzia (4,7 %). U pacientov bez CKD boli najčastejšími nežiaducimi reakciami bolesť hlavy (5,1 %) a závrat (2,7 %). Nežiaduce reakcie sa vyskytovali častejšie u pacientov užívajúcich valsartan v kombinácii s inými antihyperenzívami ako u pacientov, ktorí užívali samotný valsartan.

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.

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 pokračovacia fáza). 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 pokračovacej štúdií 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 v pokračovacej fáze štyria pacienti (2,1 %) ukončili z dôvodu nežiaducej udalosti. V dvojito zaslepenej fáze sa u 13 pacientov (7,0 %) vyvinula aspoň jedna ADR. Najčastejšie ADR boli vracanie n = 3 (1,6 %) a hnačka n = 2 (1,1 %). Vyskytla sa jedna ADR (hnačka) v skupine CKD. V otvorenej fáze 5,4 % pacientov (10/186) malo aspoň jednu ADR. Najčastejšia ADR bola znížená chuť do jedla, ktorú nahlásili dvaja pacienti (1,1 %). V dvojito zaslepenej fáze a aj otvorenej fáze štúdie bola hyperkaliémia hlásená u jedného pacienta v každej fáze. Neboli hlásené žiadne prípady hypotenzie alebo závratov v dvojito zaslepenej ani v otvorenej fáze štúdie.

Hyperkaliémia sa častejšie pozorovala u detí a dospievajúcich vo veku od 6 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 po nedávnom infarkte myokardu a/alebo so srdcovým zlyhávaním sa líši od celkového bezpečnostného profilu pozorovaného u pacientov s hypertenziou. Môže to súvisieť so základnou chorobou pacienta. ADR, ktoré sa vyskytli u dospelých pacientov po nedávnom infarkte myokardu a/alebo so srdcovým zlyhávaním sú uvedené nižšie:

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

<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 zlyhávanie
<b>Poruchy ciev</b>	
Časté	hypotenzia, ortostatická hypotenzia
Neznáme	vaskulitída
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Menej časté	kašeľ
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Menej časté	nauzea, hnačka
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
Neznáme	zvýšenie hodnôt funkcie pečene
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Menej časté	angioedém
Neznáme	vyrážka, pruritus, bulózna dermatitída
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Neznáme	myalgia
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Časté	zlyhanie a porucha funkcie obličiek
Menej časté	akútne zlyhanie obličiek, zvýšenie hladiny kreatinínu v sére
Neznáme	zvýšenie hladiny dusíka močoviny 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 Teva 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 príznakov, pričom v prvom rade je potrebné zabezpečiť stabilizáciu obehového systému.

Ak dôjde k hypotenzii, pacienta je potrebné uložiť na chrbát a doplniť mu objem krvi.

Je nepravdepodobné, že sa valsartan odstráni hemodialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty angiotenzínu II, 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 kinináza II), ktorý premieňa angiotenzín I na angiotenzín II a rozkladá bradykinín. Keďže neexistuje žiadny účinok na ACE a žiadne potenciovanie bradykinínu ani substancie P, je nepravdepodobné, že by antagonizy angiotenzínu II súviseli s kašľom. V klinických štúdiách 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 klinickej štúdii s pacientmi s anamnézou suchého kašľa počas liečby inhibítorom ACE malo kašeľ 19,5 % zúčastnených pacientov liečených valsartanom a 19,0 % 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 valsartanu nebolo spojené s nárazovou hypertenziou, ani ďalšími nežiaducimi klinickými udalosťami.

U pacientov s hypertenziou a s diabetom typu 2 a mikroalbuminúriou sa preukázalo, že valsartan znižoval vylučovanie albumínu močom. Štúdia MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) hodnotila znižovanie vylučovania albumínu močom (urinary albumin excretion, 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 % IS: –40,4 až –19,1) pri valsartane a asi o 3 % (–1,7 µg/min; 95 % IS: –5,6 až 14,9) pri amlodipíne, napriek podobnej miere zníženia krvného tlaku v oboch skupinách.

Štúdia zníženia proteinúrie valsartanu (Diovan Reduction of Proteinuria (DROP)) ďalej skúmala účinnosť valsartanu pri znížení UAE u 391 pacientov s hypertenziou (BP = 150/88 mm Hg), 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 % IS: 22 až 47 %), a o 44 % pri 320 mg valsartanu (95 % IS: 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 study (VALIANT) bola randomizovaná, kontrolovaná, medzinárodná, dvojito zaslepená klinická štúdia so 14 703 pacientmi s akútnym infarktom myokardu a príznakmi, prejavmi alebo rádiologickým potvrdením kongestívneho zlyhávania 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 príznakov infarktu myokardu do skupín liečených valsartanom, kaptoprilom alebo kombináciou oboch. Priemerná dĺžka liečby bola dva 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 tiež účinne oddialil a znížil kardiovaskulárnu mortalitu, hospitalizáciu pre srdcové zlyhávanie, recidívu infarktu myokardu, zastavenie srdca s resuscitáciou a nefatálnu cievnu príhodu (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, u 4,8% pacientov liečených valsartanom + kaptoprilom a u 3,4% pacientov liečených kaptoprilom. Prerušenie liečby pre rôzne typy dysfunkcie obličiek sa vyskytlo u 1,1% pacientov liečených valsartanom, u 1,3% pacientov liečených valsartanom + kaptoprilom a u 0,8% pacientov liečených kaptoprilom. Hodnotenie stavu pacientov po infarkte myokardu má zahŕňať vyšetrenie funkcie obličiek.

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

#### Srdcové zlyhávanie

Val-HeFT bola randomizovaná, kontrolovaná, multinárodná klinická štúdia porovnávajúca morbiditu a mortalitu pri valsartane a placebe u 5010 pacientov so zlyhávaním srdca triedy II (62%), III (36%) a IV (2%) podľa NYHA, s LVEF  $< 40\%$  a vnútorným diastolickým priemerom ľavej komory (LVIDD)  $> 2,9$  cm/m<sup>2</sup>, ktorí dostávali zvyčajnú liečbu. Základná liečba zahŕňala ACE inhibítory (93%), diuretiká (86%), digoxín (67%) a betablokátory (36%). Následné priemerné sledovanie trvalo takmer dva roky. Priemerná denná dávka valsartanu v štúdii Val-HeFT predstavovala 254 mg. Skúšanie malo dva primárne cieľové ukazovatele: mortalitu zo všetkých príčin (čas do úmrtia) a morbiditu súvisiacu so zlyhávaním srdca (čas do prvej chorobnej udalosti), definovanú ako úmrtie, náhle úmrtie s resuscitáciou, hospitalizáciu pre zlyhávanie 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 placeba (19,4%).

Primárnym prínosom liečby bolo zníženie rizika pre čas do prvej hospitalizácie pre zlyhávanie srdca o 27,5% (95% IS: 17 až 37%) (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: ACE inhibítor, betablokátor a valsartan.

Najväčší prínos liečby vzhľadom na morbiditu bol v podskupine pacientov, ktorí nedostávali ACE inhibítor ( $n=366$ ). V tejto podskupine sa mortalita zo všetkých príčin valsartanom výrazne znížila v porovnaní s placebom o 33% (95% IS: -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 ACE inhibítor bez betablokátoru, bola mortalita zo všetkých príčin podobná ( $p=NS$ ) v skupine valsartanu (21,8%) a placeba (22,5%).

Zložené riziko mortality a morbidity sa významne znížilo o 18,3% (95% IS: 8% až 28%) pri valsartane v porovnaní s placebom (31,0% oproti 36,3%).

V rámci celkovej populácie klinického skúšania Val-HeFT sa u pacientov liečených valsartanom preukázalo v porovnaní s placebom významné zlepšenie triedy NYHA, ako aj príznakov a prejavov srdcového zlyhávania, vrátane dyspnoe, únavy, edémov a šelestov. Pacienti liečení valsartanom mali v porovnaní s placebom lepšiu kvalitu života, ako ukázala zmena skóre Minnesota Living with Heart

Failure Quality of Life v koncovom bode oproti východiskovej hodnote. U pacientov liečených valsartanom sa v porovnaní s placebom významne zvýšila ejekčná frakcia a významne sa znížil vnútorný diastolický priemer ľavej komory (LVIDD) v koncovom bode oproti východiskovej hodnote.

#### Iné: duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické štúdie (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 aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom 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 aliskirénu bolo viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych 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.

#### 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 mmHg oproti východiskovým hodnotám. Pacienti boli opätovne randomizovaní buď na pokračujúce podávanie rovnakej dávky valsartanu, alebo prešli na placebo. U pacientov, ktorí naďalej dostávali stredné a vysoké dávky valsartanu, bol minimálny systolický tlak krvi o -4 a -7 mmHg nižší než u pacientov, ktorí dostávali placebo. U pacientov liečených nízkou dávkou valsartanu bol minimálny systolický tlak krvi podobný ako u pacientov, ktorí dostávali placebo. Vo všeobecnosti sa antihypertenzný účinok valsartanu závislý od dávky zhodoval naprieč všetkými demografickými podskupinami.

V druhej klinickej štúdií, do ktorej bolo zaradených 300 pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku 6 až menej ako 18 rokov, boli vhodní pacienti randomizovaní na podávanie tabliet valsartanu alebo enalaprilu počas 12 týždňov. Deti s telesnou hmotnosťou  $\geq 18$  kg a  $< 35$  kg dostávali 80 mg valsartanu alebo 10 mg enalaprilu; deti s telesnou hmotnosťou  $\geq 35$  kg a  $< 80$  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 mmHg) (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 do ktorej bolo zaradených 150 pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku 6 až 17 rokov dostávali vhodní pacienti (systolický TK  $\geq 95$ . percentil vzhľadom na vek, pohlavie a výšku) valsartan 18 mesiacov za účelom hodnotenia bezpečnosti a znášateľnosti. Zo 150 pacientov, ktorí sa zúčastnili tejto štúdie bola u 41 pacientov súbežne podávaná antihypertenzívna liečba. Pacientom boli podávané začiatkové a udržiavacie dávky na základe ich hmotnostných kategórií. Pacienti s hmotnosťou  $\geq 18$  až  $< 35$  kg, dostávali 40 mg a dávka bola po jednom týždni titrovaná na 80 mg, pacienti s hmotnosťou  $\geq 35$  až  $< 80$  kg dostávali 80 mg a dávka bola po jednom týždni titrovaná na 160 mg a pacienti s hmotnosťou  $\geq 80$  až  $< 160$  kg dostávali 160 mg a dávka bola po jednom týždni titrovaná na 320 mg. Polovica pacientov zaradených do štúdie (50,0 %, n=75) mala CKD, 29,3 % (44) pacientov malo štádium 2 CKD (GFR 60-89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) alebo štádium 3 (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). Percento pacientov, u ktorých sa dosiahla celková kontrola 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 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 pacientmi sa odpoveď závislá od dávky nepreukázala, ale v druhej štúdií so 75 pacientami boli vyššie dávky valsartanu spojené s väčším poklesom TK.

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 udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s valsartanom vo všetkých podskupinách 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. Priemerná absolútna biologická dostupnosť je 23 %. Jedlo znižuje expozíciu valsartanu (meranú ako AUC) 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 nesprievádza 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 sérové bielkoviny (94–97 %), predovšetkým na sérový albumín.

#### Biotransformácia

Valsartan nepodlieha vo veľkej miere biotransformácii, keďže asi len 20 % dávky sa vyskytuje vo forme metabolitov. Hydroxymetabolit sa identifikoval v plazme 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), prevažne ako nezmenený liek. Po intravenóznom podaní je plazmatický klírens valsartanu asi 2 l/h a obličkový klírens je 0,62 l/h (asi 30 % celkového klírnsu). Polčas valsartanu je 6 hodín.

#### Pacienti so zlyhávaním srdca

Priemerný čas do maximálnej koncentrácie a polčas eliminácie valsartanu u pacientov so zlyhávaním 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/h. Vek nemá vplyv na zdanlivý klírens u pacientov so zlyhávaním srdca.

#### Osobitné populácie pacientov

##### Starší pacienti

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 u látky, ktorej renálny klírens predstavuje iba 30 % celkového plazmatického klírnsu, nepozorovala sa žiadna korelácia medzi funkciou obličiek a systémovou expozíciou valsartanu. Preto sa úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek nevyžaduje (klírens kreatinínu  $> 10$  ml/min). V súčasnosti nie sú dostupné údaje o bezpečnom používaní u pacientov klírnsom kreatinínu  $< 10$  ml/min a u dialyzovaných pacientov, preto sa valsartan má u týchto pacientov používať opatrne (pozri časti 4.2 a 4.4). Valsartan sa vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny a je nepravdepodobné, že sa odstráni 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 poškodenia pečene v porovnaní so zdravými jedincami. Avšak, nepozoroval sa žiaden vzájomný vzťah medzi plazmatickou koncentráciou valsartanu a stupňom hepatálnej dysfunkcie. Valsartan Teva 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 6 rokov), ktorým sa podala jednorazová dávka suspenzie valsartanu (priemer: 0,9 až 2 mg/kg, 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 získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity 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 preživaniam, nižšiemu prírastku hmotnosti a oneskorenému vývoju (oddelenie ušnice a otvorenie ušného kanála) (pozri časť 4.6). Tieto dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) sú približne 18-krát vyššie ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí na mg/m<sup>2</sup> (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

V predklinických štúdiách bezpečnosti vyvolali vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg telesnej hmotnosti) u potkanov zníženie parametrov erytrocytov (erytrocytov, hemoglobínu, hematokritu) a dokázané zmeny renálnej hemodynamiky (mierne zvýšenie močoviny v plazme a hyperpláziu obličkových tubulov a bazofiliu u samcov). Tieto dávky u potkanov (200 až 600 mg/kg/deň) sú približne 6 až 18-krát vyššie ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí na mg/m<sup>2</sup> (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

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

U oboch druhov sa pozorovala aj hypertrofia obličkových juxtaglomerulárnych buniek. Za príčinu všetkých zmien sa považoval farmakologický účinok valsartanu, ktorý najmä 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 a 1 mg/kg/deň (asi 10-35 % maximálnej odporúčanej pediatrickej dávke 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; 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 tabliet*

monohydrát laktózy  
mikrokryštalická celulóza  
sodná soľ kroskarmelózy  
povidón K29-K32  
mastenec  
stearát horečnatý



koloidný bezvodý oxid kremičitý

*Obal tablet*

polyvinylalkohol

makrogol 3350

mastenec

lecitín (obsahuje sójový olej) (E322)

oxid titaničitý (E171)

žltý oxid železitý (E172)

červený oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Blistre: Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Polyetylénový obal na tablety: Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

PVC/PE/PVDC-Al blistre

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

Polyetylénový obal na tablety (PE) s PP skrutkovacím uzáverom

Veľkosť balenia: 7, 14, 28, 56, 98 a 280 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.

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

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

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holandsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Valsartan Teva 80 mg: 58/0347/08-S

Valsartan Teva 160 mg: 58/0348/08-S

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

Dátum prvej registrácie: 11. júla 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. septembra 2014

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2023