

Příloha č. 2 k rozhodnutí o změně registrace sp.zn. sukls160905/2012 a příloha k sp. zn. sukls21874/2012

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**VALZAP 80 mg potahované tablety**  
**VALZAP 160 mg potahované tablety**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

**VALZAP 80 mg potahované tablety:** Jedna potahovaná tableta obsahuje valsartanum 80 mg  
**VALZAP 160 mg potahované tablety:** Jedna potahovaná tableta obsahuje valsartanum 160 mg

Pomocné látky se známým účinkem:

**VALZAP 80 mg potahované tablety:**

Jedna tableta obsahuje:

Sorbitol	9,25 mg
Monohydrát laktosy	0,33 mg
Sodík	0,32 mg (0,01 mmol)

**VALZAP 160 mg potahované tablety:**

Jedna tableta obsahuje:

Sorbitol	18,5 mg
Monohydrát laktosy	0,95 mg
Sodík	0,63 mg (0,03 mmol)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Valzap 80 mg potahované tablety jsou růžové cylindrické potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně

**Valzap 160 mg potahované tablety jsou okrově žluté cylindrické potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně**

Tablety lze dělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1. Terapeutické indikace

##### **Hypertenze**

Léčba esenciální hypertenze u dospělých a hypertenze u dětí a dospívajících od 6 do 18 let věku.

##### **Recentní infarkt myokardu**

Léčba klinicky stabilních dospělých pacientů se symptomatickým srdečním selháním nebo asymptomatickou systolickou dysfunkcí levé komory po recentním (12 hodin - 10 dní) infarktu myokardu (viz body 4.4 a 5.1).

## **Srdeční selhání**

Léčba symptomatického srdečního selhání u dospělých pacientů, pokud není možné použít inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin (ACE), nebo jako přídatná terapie k inhibitorům ACE, pokud nemohou být použity beta blokátory (viz body 4.4 a 5.1).

## **4.2. Dávkování a způsob podání**

### Dávkování

#### Hypertenze

Doporučená počáteční dávka Valzapu je 80 mg jednou denně. Zřetelný antihypertenzní účinek je dosažen během 2 týdnů a maximálního účinku je dosaženo během 4 týdnů. U některých pacientů, jejichž krevní tlak není odpovídajícím způsobem upraven, může být dávka zvýšena na 160 mg a maximálně na 320 mg.

Valzap může být také podáván s jinými přípravky k léčbě hypertenze. Užívání společně s diuretikem, jako je hydrochlorothiazid, vede u těchto pacientů k ještě většímu snížení krevního tlaku.

#### Recentní infarkt myokardu

U klinicky stabilních pacientů může být léčba zahájena již 12 hodin po infarktu myokardu. Po počáteční dávce dvakrát denně 20 mg by měl být valsartan titrován na 40 mg, 80 mg a 160 mg dvakrát denně v průběhu několika následujících týdnů. Počáteční dávka je poskytována pomocí 40 mg dělitelné tablety.

Cílová maximální dávka je 160 mg dvakrát denně. Obecně je doporučováno, aby pacienti dosáhli dávky 80 mg dvakrát denně během dvou týdnů od zahájení léčby a aby cílové maximální dávky, 160 mg dvakrát denně, bylo dosaženo za tři měsíce, podle pacientovy snášenlivosti. Pokud nastane u pacienta symptomatická hypotenze nebo dysfunkce ledvin, mělo by být rozhodnuto o snížení dávky.

Valsartan může být použit u pacientů léčených jinými terapiemi stavu po infarktu myokardu, například trombolitiky, kyselinou acetylsalicylovou, beta blokátory, statiny a diuretiky. Kombinace s inhibitory ACE není doporučována (viz body 4.4 a 5.1).

Zhodnocení stavu pacientů po infarktu myokardu by mělo vždy obsahovat vyhodnocení funkce ledvin.

#### Srdeční selhání

Doporučená počáteční dávka Valzapu je 40 mg dvakrát denně.

Vytitrování na 80 mg a 160 mg dvakrát denně by mělo být provedeno v intervalech nejméně dvou týdnů na nejvyšší dávku tolerovanou pacientem. Mělo by být rozhodnuto o snížení dávky souběžně užívaných diuretik. Maximální denní dávka podaná v klinických studiích byla 320 mg v rozdělených dávkách.

Valsartan může být podáván s dalšími přípravky k léčbě srdečního selhání. Přesto není doporučována trojitá kombinace inhibitoru ACE, beta blokátoru a valsartanu (viz body 4.4 a 5.1).

Zhodnocení stavu pacientů se srdečním selháním by mělo vždy zahrnovat vyhodnocení funkce ledvin.

### Další informace pro zvláštní populace

#### Starší pacienti

Úprava dávkování u starších pacientů není požadována.

#### Poškození ledvin

Úprava dávkování u dospělých pacientů s clearance kreatininu >10 ml/min není požadována (viz body 4.4 a 5.2).

#### Poškození jater

Valzap je kontraindikován u pacientů se závažným poškozením jater, biliární cirhózou a u pacientů s cholestázou (viz body 4.3, 4.4 a 5.2.). U pacientů s mírným až středně závažným poškozením jater bez cholestázy nemá dávka valsartanu překročit 80 mg.

## Pediatrická populace

### Pediatrická hypertenze

*Děti a dospívající od 6 do 18 let věku*

Úvodní dávka je 40 mg jednou denně u dětí vážících méně než 35 kg a 80 mg jednou denně u dětí vážících 35 kg a více. Dávka by měla být upravována na základě odpovědi krevního tlaku. Maximální dávku studovanou v klinických hodnoceních naleznete v tabulce níže.

Vyšší dávky nebyly studovány, a proto nejsou doporučeny.

Hmotnost	Maximální dávka sledovaná v klinických hodnoceních
≥18 kg až <35 kg	80 mg
≥35 kg až <80 kg	160 mg
≥80 kg až ≤160 kg	320 mg

*Děti mladší 6 let*

Dostupná data jsou popsána v bodech 4.8, 5.1 a 5.2. Nicméně bezpečnost a účinnost Valzapu u dětí od 1 do 6 let nebyly stanoveny.

### Použití u dětí od 6 do 18 let s poškozením ledvin

Použití u dětí s clearance kreatininu <30 ml/min a dětských pacientů na dialýze nebylo studováno, proto není užívání valsartanu u těchto pacientů doporučeno. U dětských pacientů s clearance kreatininu >30 ml/min není nutná úprava dávkování. Ledvinné funkce a hladiny draslíku v séru by měly být důkladně monitorovány (viz body 4.4 a 5.2).

### Použití u dětí od 6 do 18 let s poškozením jater

Tak jako u dospělých, Valzap je kontraindikován u pacientů se závažným poškozením jater, biliární cirhózou a pacientů s cholestázou (viz body 4.3, 4.4 a 5.2). Existuje pouze omezená klinická zkušenost s Valzapem u dětí s mírným až středně závažným poškozením jater. U těchto pacientů dávka valsartanu nemá překročit 80 mg.

### Srdeční selhání a recentní infarkt myokardu u dětí

Vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti není Valzap doporučen pro léčbu srdečního selhání a recentního infarktu myokardu u dětí a mladistvých do 18 let věku.

### Způsob podání

Valzap může být užíván nezávisle na stravě a má být podáván s vodou.

## **4.3. Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Závažné poškození jater, biliární cirhóza a cholestáza.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).

## **4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Hyperkalemie

Souběžné použití se suplementy obsahujícími draslík, diuretiky šetřícími draslík, náhradami soli obsahujícími draslík nebo jinými látkami, které mohou zvýšit hladiny draslíku (heparin, atd.) se nedoporučuje. Monitorování hladin draslíku by mělo být prováděno podle potřeby.

### Poškozená funkce ledvin

V současnosti neexistuje zkušenost s bezpečným použitím u pacientů s clearance kreatininu <10 ml/min a u pacientů na dialýze, proto má být valsartan používán u těchto pacientů s opatrností (viz body 4.2 a 5.2). Úprava dávky u dospělých pacientů s clearance kreatininu >10 ml/min není požadována.

### Poškození jater

Valzap má být užíván s opatrností u pacientů s mírným až středně závažným poškozením jater (viz body 4.2 a 5.2).

### Pacienti s deplecí sodíku a/nebo s deplecí tekutin

U pacientů se závažným snížením hladiny sodíku a/nebo s deplecí tekutin, jako jsou pacienti užívající vysoké dávky diuretik, může výjimečně dojít k symptomatické hypotenzi po zahájení léčby Valzapem. Deplece sodíku a/nebo tekutin má být upravena před zahájením léčby Valzapem, například snížením dávky diuretika.

### Stenóza ledvinných artérií

U pacientů s bilaterální stenózou ledvinných artérií nebo stenózou artérie solitární ledviny nebylo prokázáno bezpečné použití Valzapu.

Krátkodobé podávání Valzapu dvanácti pacientům s renovaskulární hypertenzí sekundární k unilaterální stenóze ledvinné artérie nezpůsobilo žádné signifikantní změny v renální hemodynamice, hladině kreatininu v séru nebo hladině močovinného dusíku v krvi (BUN). Přesto mohou jiné látky, které ovlivňují renin-angiotenzinový systém, zvýšit hladinu močoviny v krvi a hladinu kreatininu v séru u pacientů s unilaterální stenózou ledvinné artérie, a proto je monitorování funkce ledvin u pacientů léčených valsartanem doporučeno.

### Transplantace ledvin

V současnosti není zkušenost s bezpečným používáním Valzapu u pacientů, kteří nedávno podstoupili transplantaci ledvin.

### Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem by neměli být léčeni Valzapem, protože jejich renin-angiotenzinový systém není aktivovaný.

### Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Jako u všech ostatních vazodilatátorů je speciální opatrnost indikována u pacientů trpících stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií (HOCM).

### Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

### Recentní infarkt myokardu

U kombinace kaptoprilu a valsartanu nebyl pozorován další klinický přínos, ale naopak bylo zvýšeno riziko nežádoucích účinků v porovnání s léčbou jednotlivými přípravky (viz body 4.2 a 5.1). Proto není kombinace valsartanu s inhibitory ACE doporučena.

Při zahájení léčby u pacientů po infarktu myokardu by měla být dodržena opatrnost. Zhodnocení stavu pacientů po infarktu myokardu by mělo vždy zahrnovat vyhodnocení funkce ledvin (viz bod 4.2).

Užívání Valzapu u pacientů po infarktu myokardu často vyústí v určité snížení krevního tlaku, ale přerušování léčby z důvodu pokračující symptomatické hypotenze není obvykle nutné, pokud jsou dodržovány instrukce o dávkování (viz bod 4.2).

### Srdeční selhání

U pacientů se srdečním selháním nebyl pozorován žádný klinický přínos použití trojitě kombinace inhibitoru ACE, beta blokátoru a Valzapu (viz bod 5.1). Tato kombinace zřejmě zvyšuje riziko nežádoucích účinků, a proto není doporučována.

Při zahájení léčby u pacientů se srdečním selháním by měla být dodržena opatrnost. Zhodnocení stavu pacientů se srdečním selháním by mělo vždy zahrnovat vyhodnocení funkce ledvin (viz bod 4.2).

Užívání Valzapu u pacientů se srdečním selháním často vyústí v určité snížení krevního tlaku, ale přerušení léčby z důvodu pokračující symptomatické hypotenze není obvykle nutné, pokud jsou dodržovány instrukce o dávkování (viz bod 4.2).

U pacientů, jejichž funkce ledvin může být závislá na aktivitě renin-angiotenzinového systému (například pacienti se závažným městnavým srdečním selháním) byla léčba inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin spojena s oligurií a/nebo progresivní azotemií a ve vzácných případech s akutním selháním ledvin a/nebo smrtí. Protože valsartan je antagonistou angiotenzinu II, nemůže být vyloučena možnost, že použití Valzapu může být spojeno s poškozením funkce ledvin.

### Pediatrická populace

#### Poškození funkce ledvin

Použití u dětí s clearance kreatininu <30 ml/min a dětských pacientů na dialýze nebylo studováno, proto není užívání valsartanu u těchto pacientů doporučeno. U dětských pacientů s clearance kreatininu >30 ml/min není nutná úprava dávkování (viz body 4.2 a 5.2). Ledvinné funkce a hladiny draslíku v séru by měly být důkladně monitorovány během léčby valsartanem. To platí zejména v případech, kdy je valsartan podáván za přítomnosti dalších stavů (horečka, dehydratace) pravděpodobně vedoucích ke zhoršení ledvinných funkcí.

#### Poškození funkce jater

Tak jako u dospělých, Valzap je kontraindikován u pacientů se závažným poškozením jater, biliární cirhózou a pacientů s cholestázou (viz body 4.3 a 5.2). Existuje pouze omezená klinická zkušenost s Valzpem u dětí s mírným až středně závažným poškozením jater. U těchto pacientů dávka valsartanu nemá překročit 80 mg.

#### Upozornění na pomocné látky:

Tento přípravek obsahuje sorbitol. Neměl by být podáván pacientům se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy.

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Neměl by být podáván pacientům se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, hereditární laktázovou deficiencí nebo malabsorbci glukózy a galaktózy.

Přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tj. v podstatě je bez natria.

#### Anamnéza angioedému

Angioedém, včetně otoku hrtanu a hlasivek, způsobující obstrukci dýchacích cest a/nebo otok obličeje, rtů, hltanu a/nebo jazyka, byl hlášen u pacientů léčených valsartanem; někteří z těchto pacientů prodělali angioedém s jinými léky, včetně ACE inhibitorů. U pacientů s angioedémem musí být podávání přípravku Valzap ihned ukončeno a Valzap by neměl být znovu podáván.

## **4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Souběžné použití není doporučeno

#### *Lithium*

Reverzibilní vzrůst koncentrací lithia v séru a jeho toxicity byl zaznamenán během souběžného použití s inhibitory ACE. Vzhledem k tomu, že neexistuje dostatek zkušeností se souběžným použitím valsartanu a lithia, není tato kombinace doporučena. Pokud je použití této kombinace nezbytné, je doporučeno důsledně monitorovat hladiny lithia v séru.

*Diuretika šetřící draslík, suplementy obsahující draslík, náhrady soli obsahující draslík a jiné látky, které mohou zvyšovat hladiny draslíku*

Pokud je užívání léčivého přípravku, který ovlivňuje hladiny draslíku, v kombinaci s valsartanem nezbytné, je doporučeno monitorovat hladiny draslíku v plazmě.

*Při souběžném použití je vyžadována opatrnost*

*Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), včetně selektivních inhibitorů COX-2, kyseliny acetylsalicylové >3 g/denně a neselektivních NSAID*

Při souběžném podání antagonistů angiotenzinu II s NSAID může dojít k oslabení účinku léčby hypertenze. Navíc může souběžné použití antagonistů angiotenzinu II a NSAID vést ke zvýšenému riziku zhoršení funkce ledvin a ke zvýšení hladin draslíku v séru. Proto je na začátku léčby doporučeno monitorování funkce ledvin stejně tak jako dostatečná hydratace pacienta.

*Další*

V interakčních studiích s valsartanem nebyly nalezeny klinicky signifikantní interakce valtrasanu a následujících látek: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorothiazid, amlodipin a glibenklamid.

*Pediatrická populace*

U hypertenze dětí a mladistvých, u kterých jsou časté výchozí renální abnormality, je doporučena opatrnost při současném užití valsartanu a jiných látek, které inhibují renin-angiotenzin-aldosteronový systém, což může zvýšit sérový draslík. Ledvinné funkce a hladiny draslíku v séru by měly být důkladně monitorovány.

#### **4.6. Fertilita, těhotenství a kojení**

*Těhotenství*

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly přesvědčivé; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz také bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici antagonisty receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz také body 4.3 a 4.4).

*Kojení*

Protože nejsou k dispozici informace o užívání valsartanu během kojení, není užívání Valzapu doporučeno. Pokud jde o novorozence nebo předčasně narozené dítě, je upřednostňována alternativní léčba s lépe ustanoveným bezpečnostním profilem během kojení.

### Fertilita

Valsartan neměl nežádoucí účinky na reprodukci u samců a samic potkanů po perorální dávce až 200 mg/kg/den. Tato dávka je 6-tinásobkem dávky doporučené pro člověka počítáno v mg/m<sup>2</sup> (výpočet předpokládá perorální dávku 320 mg/den a 60 kg pacienta).

### **4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebyly provedeny. Při řízení nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že může výjimečně dojít k závratí nebo malátnosti.

### **4.8. Nežádoucí účinky**

V kontrolovaných klinických studiích u dospělých pacientů s hypertenzí byla celková incidence nežádoucích účinků srovnatelná s placebem a je konzistentní s farmakologií valsartanu. Nezdá se, že by incidence nežádoucích účinků byla ve vztahu k dávce nebo trvání léčby a rovněž nevykazovala žádnou souvislost s pohlavím, věkem nebo rasou.

Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích, po uvedení přípravku na trh a laboratorní nálezy jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů.

Nežádoucí účinky jsou řazeny podle četnosti, nejčetnější první, a podle následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ) velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

U všech nežádoucích účinků zaznamenaných po uvedení přípravku na trh a u laboratorních nálezů není možné použít žádnou četnost nežádoucích účinků, a proto jsou v tabulce uvedeny s četností "není známo".

- **Hypertenze**

<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Četnost neznámá	snížená hladina hemoglobinu, snížený hematokrit, neutropenie, trombocytopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	Četnost neznámá	hypersenzitivita včetně sérové nemoci
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Četnost neznámá	zvýšení hladiny draslíku v séru, hyponatrémie
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	Méně časté	závratě
<b>Cévní poruchy</b>	Četnost neznámá	vaskulitida
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Méně časté	kašel
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Méně časté	abdominální bolest

<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Četnost neznámá	zvýšení hodnot jaterních testů včetně zvýšené hladiny bilirubinu v séru
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	Četnost neznámá	angioedém, svědění, vyrážka
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	Četnost neznámá	myalgie
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Četnost neznámá	selhání a poškození ledvin, zvýšená hladina kreatininu v séru
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Méně časté	únavy

### Pediatrická populace

#### Hypertenze

Antihypertenzní účinek valsartanu byl vyhodnocen ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených klinických studiích s 561 dětskými pacienty od 6 do 18 let věku. S výjimkou ojedinělých gastrointestinálních poruch (jako bolest v nadbřišku, nauzea, zvracení) a závratí nebyly identifikovány žádné významné rozdíly v typu, frekvenci a závažnosti nežádoucích účinků v bezpečnostním profilu u dětí ve věku 6 až 18 let ve srovnání s dospělými pacienty.

Neurokognitivní a vývojová analýza u dětí od 6 do 16 let neodhalila žádný celkový nežádoucí dopad po léčbě Valzapem po dobu 1 roku.

Ve dvojitě zaslepené randomizované studii u 90 dětí ve věku od 1 do 6 let, která pokračovala jednorocním otevřeným podáváním, byla zaznamenána dvě úmrtí a ojedinělé případy zvýšení jaterních transamináz. Tyto případy se vyskytly v populaci s významnou komorbiditou. Kauzální vztah k Valzapu nebyl stanoven. Ve druhé studii, ve které bylo randomizováno 75 dětí od 1 do 6 let, se nevyskytlo žádné významné zvýšení jaterních transamináz nebo smrt v souvislosti s léčbou valsartanem.

Hyperkalemie se častěji vyskytovala u dětí a mladistvých ve věku 6 až 18 let se základním chronickým onemocněním ledvin.

Bezpečnostní profil zaznamenaný v kontrolovaných klinických studiích u dospělých pacientů se stavem po infarktu myokardu a/nebo srdečním selhání se liší od celkového bezpečnostního profilu zaznamenaného u pacientů s hypertenzí. Tato odlišnost může souviset se základním onemocněním pacienta. Nežádoucí účinky, které se vyskytly dospělých u pacientů po infarktu myokardu a/nebo srdečním selhání, jsou uvedeny níže.

- **Stav po infarktu myokardu a/nebo srdečním selhání (studie pouze u dospělých pacientů)**

<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Četnost neznámá	trombocytopenie
--	-----------------	-----------------



<b>Poruchy imunitního systému</b>	Četnost neznámá	hypersenzitivita včetně sérové nemoci
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Méně časté	hyperkalemie
	Četnost neznámá	zvýšení hladiny draslíku v séru, hyponatrémie
<b>Poruchy nervového systému</b>	Časté	závratě, posturální závratě
	Méně časté	synkopa, bolest hlavy
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	Méně časté	závratě
<b>Srdeční poruchy</b>	Méně časté	srdeční selhání
<b>Cévní poruchy</b>	Časté	hypotenze, ortostatická hypotenze
	Četnost neznámá	vaskulitida
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Méně časté	kašel
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Méně časté	nauzea, průjem
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Četnost neznámá	zvýšení hodnot jaterních testů
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Méně časté	angioedém
	Četnost neznámá	svědění, vyrážka
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Četnost neznámá	myalgie
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Časté	selhání a poškození ledvin

	Méně časté	akutní selhání ledvin, zvýšená hladina kreatininu v séru
	Četnost neznámá	zvýšená hladina močovinového dusíku v krvi
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Méně časté	astenie, únava

#### 4.9. Předávkování

##### Symptomy

Předávkování Valzapem může vyústit ve výraznou hypotenzi, která může vést ke sníženému stavu vědomí, kolapsu krevního oběhu a/nebo šoku.

##### Léčba

Terapeutická opatření závisí na době od požití a typu a závažnosti symptomů; stabilizace krevního oběhu je prioritou.

Pokud dojde k hypotenzi, měl by být pacient uložen v leže na zádech a měla by být provedena korekce krevního objemu.

Odstranění valsartanu pomocí hemodialýzy je nepravděpodobné.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotenzinu II, samotní, ATC kód: C09CA03.

Valsartan je perorálně účinný, silný a specifický antagonist receptoru pro angiotensin II (Ang II). Působí selektivně na poddruh receptoru AT<sub>1</sub>, který je zodpovědný za známé účinky angiotensinu II. Zvýšené hladiny Ang II v plazmě po blokadě receptoru AT<sub>1</sub> valsartanem může stimulovat nezablokovaný receptor AT<sub>2</sub>, který pravděpodobně vyvažuje účinek receptoru AT<sub>1</sub>. Valsartan neprojevuje žádnou částečnou agonistickou aktivitu na receptor AT<sub>1</sub> a má mnohem (asi 20000krát) vyšší afinitu pro receptor AT<sub>1</sub> než pro receptor AT<sub>2</sub>. Není známo, že by se valsartan vázal na jiné receptory hormonů nebo je blokoval nebo se vázal nebo blokoval iontové kanály, o nichž je známo, že jsou důležité při regulaci kardiovaskulárního systému.

Valsartan neinhibuje ACE (také známý jako kinináza II), který mění Ang I na Ang II a degraduje bradykinin. Protože nemají vliv na ACE a nepotencují bradykinin nebo substanci P, je nepravděpodobné, že by antagonisté angiotensinu II byly spojovány s kašláním. V klinických studiích, kde byl srovnáván valsartan s inhibítorem ACE, byla incidence suchého kašle signifikantně ( $p < 0,05$ ) nižší u pacientů léčených valsartanem než u pacientů léčených inhibítorem ACE (2,6% oproti 7,9%). V klinické studii pacientů s anamnézou suchého kašle během léčby inhibítorem ACE, 19,5% subjektů studie léčených valsartanem a 19,0% osob léčených thiazidovým diuretikem kašlalo v porovnání s 68,5% osob, které byly léčeny inhibítorem ACE ( $p < 0,05$ ).

##### Hypertenze

Podání valsartanu pacientům s hypertenzí vyústilo ve snížení krevního tlaku bez ovlivnění frekvence pulzu.

U většiny pacientů dochází po podání jednorázové perorální dávky k nástupu antihypertenzního účinku během 2 hodin a nejvyššího snížení krevního tlaku je dosaženo během 4-6 hodin. Antihypertenzní účinek přetrvává 24 hodin po podání dávky. Během opakovaného podávání je zřetelný antihypertenzní účinek dosažen v průběhu 2 týdnů a maximálního účinku je dosaženo během 4 týdnů, a ten při dlouhodobé léčbě přetrvává. Při kombinaci s hydrochlorothiazidem je dosaženo signifikantního navýšení redukce krevního tlaku.

Náhlé vysazení valsartanu nebylo spojeno s návratem hypertenze (rebound) nebo jinými nežádoucími klinickými účinky.

U hypertenzních pacientů s diabetem 2. typu a mikroalbuminurií valsartan způsobil snížení vylučování albuminu močí. Ve studii MARVAL (Redukce MikroAlbuminurie pomocí valsartanu) bylo dosaženo snížení vylučování albuminu močí (UAE) u valsartanu (80-160 mg/jednou denně) oproti amlodipinu (5-10 mg/jednou denně) u 332 pacientů s diabetem 2. typu (průměrný věk: 58 let; 265 mužů) a s mikroalbuminurií (valsartan: 58  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; amlodipine: 55,4  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), s normálním nebo vysokým krevním tlakem a se zachovanou funkcí ledvin (kreatinin v krvi  $<120 \mu\text{mol}/\text{l}$ ). Za 24 týdnů bylo UAE sníženo ( $p<0,001$ ) o 42% (-24,2  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 95% interval spolehlivosti: -40,4 až -19,1) u valsartanu a přibližně o 3% (-1,7  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 95% interval spolehlivosti: -5,6 až 14,9) u amlodipinu, a to i přesto, že byly u obou skupin obdobné hodnoty snížení krevního tlaku.

Studie redukce proteinurie pomocí valsartanu (DROP) dále zkoumala účinnost valsartanu ve snížení UAE u 391 pacientů s hypertenzí (krevní tlak=150/88 mm Hg) a s diabetem 2. typu, albuminurií (průměr=102  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 20-700  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) a zachovanou funkcí ledvin (průměrná hladina kreatininu v séru = 80  $\mu\text{mol}/\text{l}$ ). Pacienti byli randomizováni do skupin užívajících jednu ze 3 dávek valsartanu (160, 320 a 640 mg/jednou denně) a léčeni po dobu 30 týdnů. Účelem této studie bylo určení optimální dávky valsartanu pro redukci UAE u pacientů s hypertenzí a s diabetem 2. typu. Za 30 týdnů došlo k významnému snížení procentuální změny u UAE o 36% oproti počáteční hodnotě u valsartanu 160 mg (95% interval spolehlivosti: 22 až 47%) a o 44% u valsartanu 320 mg (95% interval spolehlivosti: 31 až 54%). Závěrem je, že 160-320 mg valsartanu způsobilo klinicky relevantní snížení UAE u pacientů s hypertenzí a s diabetem 2. typu.

#### Recentní infarkt myokardu

Studie VALsartanu při Akutním infarktu myokardu (VALIANT) byla randomizovanou, kontrolovanou, mezinárodní, dvojitě zaslepenou studií 14703 pacientů s akutním infarktem myokardu a známkami, symptomy nebo radiologickým průkazem kongestivního srdečního selhání a/nebo průkazem systolické dysfunkce levé komory (manifestované jako ejekční frakce  $\leq 40\%$  pomocí radionuklidové ventrikulografie nebo  $\leq 35\%$  pomocí echokardiografie nebo ventrikulární kontrastní angiografie). Pacienti byli randomizováni během 12 hodin až 10 dní po vzniku symptomů infarktu myokardu k léčbě valsartanem, kaptoprilem nebo kombinací obou. Průměrná doba léčby byla dva roky. Primárním parametrem účinnosti byla doba do mortality z jakékoliv příčiny.

Valsartan byl stejně účinný jako kaptopril při snížení mortality z jakékoliv příčiny po infarktu myokardu. Mortalita z jakékoliv příčiny byla podobná u skupiny užívající valsartan (19,9%), kaptopril (19,5%) a kombinaci valsartanu s kaptoprilem (19,3%). Kombinace valsartanu s kaptoprilem nepřinesla další přínos oproti samotnému kaptoprilu. Nebyl zjištěn rozdíl mezi valsartanem a kaptoprilem u mortality z jakékoliv příčiny na základě věku, pohlaví, rasy, základní léčby nebo základního onemocnění. Valsartan byl účinný také při prodloužení doby přežití a při poklesu kardiiovaskulární mortality, hospitalizace pro srdeční selhání, recidivujícího infarktu myokardu, resuscitované zástavy srdce a nefatální cévní mozkové příhody (sekundární složený parametr účinnosti).

Bezpečnostní profil valsartanu byl konzistentní s klinickým průběhem u pacientů léčených pro stav po infarktu myokardu. Při zjišťování funkce ledvin bylo zaznamenáno zdvojnásobení hladiny kreatininu v séru u 4,2% pacientů léčených valsartanem, u 4,8% pacientů léčených kombinací valsartanu s kaptoprilem a u 3,4% pacientů léčených kaptoprilem. K přerušení léčby z důvodu různých typů dysfunkce ledvin došlo u 1,1% pacientů léčených valsartanem, u 1,3% pacientů léčených kombinací valsartanu s kaptoprilem a u 0,8% pacientů léčených kaptoprilem. Vyšetření funkce ledvin by mělo být součástí hodnocení stavu pacientů po infarktu myokardu.

Nebyl zjištěn rozdíl v mortalitě z jakékoliv příčiny, kardiiovaskulární mortalitě nebo morbiditě při podání beta blokátorů společně s kombinací valsartanu s kaptoprilem, samotného valsartanu nebo samotného kaptoprilu. Bez ohledu na léčbu byla nižší mortalita ve skupině pacientů léčených beta blokátorem, což naznačuje, že byl v této studii dosažen známý přínos beta blokátoru v této populaci.

### Srdeční selhání

Val-HeFT byla randomizovanou, kontrolovanou, mezinárodní klinickou studií valsartanu v porovnání s placebem na morbiditu a mortalitu u 5010 pacientů se srdečním selháním klasifikovaným podle NYHA na třídu II (62%), III (36%) a IV (2%), kteří užívali obvyklou terapii s LVEF <40% a měli vnitřní diastolický průměr levé komory (LVIDD) >2,9 cm/m<sup>2</sup>. Základní terapie zahrnovala inhibitory ACE (93%), diuretika (86%), digoxin (67%) a beta blokátory (36%). Průměrná doba sledování byla téměř dva roky. Průměrná denní dávka valsartanu ve studii Val-HeFT byla 254 mg. Studie měla dva primární parametry účinnosti: mortalitu z jakékoliv příčiny (doba do úmrtí) a kombinovanou mortalitu a morbiditu na srdeční selhání (doba k první morbiditní události) definovanou jako smrt, náhlou smrt s resuscitací, hospitalizaci pro srdeční selhání nebo podání intravenózních inotropních nebo vazodilatačních látek po dobu čtyř a více hodin bez hospitalizace.

Mortalita z jakékoliv příčiny byla obdobná (p=NS) u skupiny užívající valsartan (19,7%) a u skupiny užívající placebo (19,4%). Hlavním přínosem bylo 27,5% (95% interval spolehlivosti: 17 až 37%) snížení rizika pro dobu k první hospitalizaci pro srdeční selhání (13,9% oproti 18,5%). Výsledky, které naznačují upřednostnění placeba (kombinovaná mortalita a morbidita byla 21,9% u placeba oproti 25,4% skupiny užívající valsartan) byly pozorovány u pacientů, kteří užívali trojitou kombinaci inhibitoru ACE, beta blokátoru a valsartanu.

Přínos snížení morbidity byl nejvyšší u podskupiny pacientů, kteří neužívali inhibitor ACE (n=366). V této podskupině byla mortalita z jakékoliv příčiny signifikantně snížena u valsartanu v porovnání s placebem o 33% (95% interval spolehlivosti: -6% až 58%) (17,3% u valsartanu oproti 27,1% u placeba) a kombinované riziko mortality a morbidity bylo signifikantně sníženo o 44% (24,9% u valsartanu oproti 42,5% u placeba).

U pacientů užívajících inhibitor ACE bez beta-blokátoru byla mortalita z jakékoliv příčiny obdobná (p=nestanoveno) u skupiny užívající valsartan (21,8%) a u placeba (22,5%). Kombinované riziko mortality a morbidity bylo signifikantně sníženo o 18,3% (95% interval spolehlivosti: 8% až 28%) u valsartanu v porovnání s placebem (31,0% oproti 36,3%).

V celé populaci studie Val-HeFT bylo prokázáno signifikantní zlepšení v třídách NYHA a zlepšení známek a symptomů srdečního selhání včetně dušnosti, únavy, edému a šelestů u pacientů léčených valsartanem v porovnání s pacienty léčenými placebem. Pacienti léčení valsartanem měli v porovnání s pacienty léčenými placebem lepší kvalitu života, což bylo prokázáno změnou ve Stupnici kvality života osob se srdečním selháním státu Minnesota v průběhu studie. Ejekční frakce byla u pacientů léčených valsartanem v porovnání s pacienty léčenými placebem signifikantně zvýšena a LVIDD signifikantně snížen při porovnání hodnot ze začátku a konce studie.

### Pediatrická populace

#### Hypertenze

Antihypertenzní účinek valsartanu byl hodnocen ve čtyřech randomizovaných, dvojitě zaslepených klinických studiích u 561 pacientů ve věku 6 až 18 let a u 165 pacientů ve věku 1 až 6 let. Onemocnění ledvin a močového systému, a obezita byly nejčastějšími základními stavy, které potenciálně přispívaly k hypertenzi dětí zařazených do těchto studií.

#### Klinická zkušenost u dětí ve věku 6 let a více

V klinické studii zahrnující 261 dětí s hypertenzí ve věku 6 až 16 let dostávali pacienti vážící <35 kg 10, 40 nebo 80 mg valsartanu denně (nízká, střední a vysoká dávka), a pacienti vážící ≥ 35 kg dostávali 20, 80 a 160 mg valsartanu denně (nízká, střední a vysoká dávka). Po 2 týdnech valsartan snížil systolický i diastolický tlak v závislosti na dávce. Obecně tři dávkovací stupně valsartanu (nízká, střední a vysoká) významně snížily systolický tlak o 8, 10, respektive o 12 mm Hg z výchozí hodnoty. Pacienti byli přerandomizováni tak, že buď pokračovali v užívání stejné dávky valsartanu nebo byli převedeni na placebo. U pacientů, kteří pokračovali v léčbě střední nebo vysokou dávkou valsartanu, byl systolický tlak o -4 a -7 mm Hg nižší než u pacientů, kteří dostávali placebo. Pacienti, kteří užívali nízkou dávku valsartanu bylo snížení systolického tlaku podobné jako u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Obecně byl na dávce závislý antihypertenzní účinek valsartanu konzistentní napříč všemi demografickými podskupinami.

V jiné klinické studii zahrnující 300 pediatrických pacientů od 6 do 18 let, byli vhodní pacienti randomizováni tak, aby dostávali valsartan nebo enalapril po dobu 12 týdnů. Děti vážící mezi  $\geq 18$  kg a  $< 35$  kg užívali 80 mg valsartanu nebo 10 mg enalaprilu; pacienti mezi  $\geq 35$  kg a  $< 80$  kg dostávali 160 mg valsartanu nebo 20 mg enalaprilu; pacienti vážící  $\geq 80$  kg užívali 320 mg valsartanu nebo 40 mg enalaprilu. Snížení systolického krevního tlaku bylo srovnatelné u pacientů, kteří užívali valsartan (15 mm Hg) a enalaprilu (14 mm Hg) (u non-inferioritního testu  $p < 0.0001$ ). Konzistentní výsledky byly pozorovány u snížení diastolického krevního tlaku o 9,1 mm Hg a 8,5 mm Hg u valsartanu, respektive enalaprilu.

#### Klinická zkušenost u dětí mladších 6 let

Byly provedeny dvě klinické studie u 90 a 75 pacientů ve věku 1 rok až 6 let. V těchto studiích nebylo zařazeno žádné dítě mladší 1 roku. V první studii byl potvrzen účinek valsartanu ve srovnání s placebem, ale odpověď na dávku nemohla být prokázána. Ve druhé studii byla vyšší dávka valsartanu spojována s vyšším snížením krevního tlaku, ale trend odpovědi na dávku nedosáhl statistické významnosti a srovnání léčby s placebem nebylo významné. Vzhledem k těmto nesrovnalostem není valsartan doporučen u této věkové skupiny (viz bod 4.8).

Evropská léková agentura nevyžadovala povinnost předložit výsledky studií s Valzapem u všech podskupin dětských pacientů se srdečním selháním po infarktu myokardu. Viz bod 4.2 informující o použití u dětí.

## **5.2. Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Po perorálním podání valsartanu je dosažena vrcholová koncentrace valsartanu v plazmě za 2-4 hodiny. Průměrná absolutní biologická dostupnost je 23%. Jídlo snižuje expozici (měřeno pomocí AUC) valsartanu přibližně o 40% a vrcholovou koncentraci v plazmě ( $C_{max}$ ) přibližně o 50%, přestože přibližně 8 hodin po podání dávky jsou koncentrace valsartanu v plazmě obdobné pro skupinu osob po jídle i skupinu osob, která byla nalačno. Toto snížení AUC přesto není doprovázeno klinicky signifikantním snížením terapeutického účinku a valsartan proto může být užíván s jídlem i bez něho.

### Distribuce

Distribuční objem valsartanu v ustáleném stavu po intravenózním podání je přibližně 17 litrů, což znamená, že valsartan není do tkání distribuován ve značném množství. Valsartan je silně vázán na proteiny séra (94-97%), především na sérový albumin.

### Biotransformace

Valsartan není extenzivně biotransformován, protože pouze asi 20% dávky je nalezeno jako metabolity. Hydroxymetabolit byl identifikován v plazmě v nízkých koncentracích (méně než 10% AUC valsartanu). Tento metabolit není farmakologicky aktivní.

### Vylučování

Valsartan má multiexponenciální kinetiku rozpadu ( $t_{1/2\alpha} < 1$  hod. a  $t_{1/2\beta}$  přibližně 9 hodin). Valsartan je primárně vylučován žlučí do stolice (přibližně 83% dávky) a ledvinami do moči (přibližně 13% dávky), převážně jako nezměněný lék. Po intravenózním podání je plazmatická clearance valsartanu přibližně 2 l/hod a jeho renální clearance je 0,62 l/hod (přibližně 30% celkové clearance). Poločas valsartanu je 6 hodin.

### U pacientů se srdečním selháním

Průměrný čas dosažení vrcholové koncentrace a poločas vylučování valsartanu u pacientů se srdečním selháním jsou obdobné hodnotám pozorovaným u zdravých dobrovolníků. Hodnoty AUC a  $C_{max}$  valsartanu jsou téměř úměrné rostoucí dávce v rozsahu klinického dávkování (40 až 160 mg dvakrát denně). Průměrný faktor kumulace je přibližně 1,7. Systémová clearance valsartanu po perorálním podání je přibližně 4,5 l/hod. Věk neovlivňuje systémovou clearanci u pacientů se srdečním selháním.

### Speciální populace

#### Starší osoby

Vyšší systémová expozice valsartanu byla pozorována u některých starších osob v porovnání s mladšími osobami; přesto tento fakt nemá žádnou klinickou signifikanci.

#### Porucha funkce ledvin

Jak bylo předpokládáno, renální clearance valsartanu je pouze 30% celkové plazmatické clearance. Nebyla pozorována korelace mezi funkcí ledvin a systémovou expozicí valsartanu. Úprava dávky proto není u pacientů s poškozením ledvin vyžadována (kreatininová clearance  $>10$  ml/min). V současnosti neexistují zkušenosti s bezpečným použitím u pacientů s clearance kreatininu  $<10$  ml/min a u pacientů podstupujících dialýzu, proto by u těchto pacientů měl být valsartan používán s opatrností (viz body 4.2 a 4.4). Valsartan je silně vázán na proteiny plazmy a jeho odstranění pomocí dialýzy je nepravděpodobné.

#### Poškození jater

Přibližně 70% absorbované dávky je eliminováno žlučí, převážně v nezměněné formě. Valsartan nepodléhá významné biotransformaci. Zdvojnásobení expozice (AUC) v porovnání se zdravými osobami byla pozorována u pacientů s mírným až středně závažným poškozením jater. Přesto nebyla pozorována korelace mezi koncentracemi valsartanu v plazmě a rozsahem dysfunkce jater. Valsartan nebyl studován u pacientů se závažnou dysfunkcí jater (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

#### Pediatrická populace

Ve studii u 26 dětských pacientů s hypertenzí (ve věku 1 až 6 let), kteří dostávali jednorázovou dávku valsartanu ve formě suspenze (průměr 0,9 až 2 mg/kg, maximální dávka 80 mg), byla clearance (litr/h/kg) valsartanu srovnatelná napříč věkovou hranicí 1 rok až 16 let a podobná ve srovnání s dospělými pacienty, kteří dostávali stejnou lékovou formu.

#### Zhoršená funkce ledvin

Použití u dětí s clearance kreatininu  $<30$  ml/min a dětských pacientů na dialýze nebylo studováno, proto není užívání valsartanu u těchto pacientů doporučeno. U dětských pacientů s clearance kreatininu  $>30$  ml/min není nutná úprava dávkování. Ledvinné funkce a hladiny draslíku v séru by měly být důkladně monitorovány (viz body 4.4 a 4.4).

### **5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje založené na konvenčních farmakologických studiích bezpečnosti, toxicity opakovaného podávání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily speciální riziko pro lidi. Mateřské toxické dávky u potkanů (600 mg/kg/den) během posledních dní březosti a během kojení vedly ke snížení přežívání, menším přírůstkům hmotnosti a opožděnému vývoji (odchlípnutí boltců a otevření ušního kanálu) mláďat (viz bod 4.6). Tyto dávky u potkanů (600 mg/kg/den) jsou přibližně osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu  $\text{mg}/\text{m}^2$  (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den u pacienta o hmotnosti 60 kg).

V neklinických bezpečnostních studiích způsobily vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg tělesné hmotnosti) u potkanů snížení parametrů červených krvinek (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit) a byly prokázány změny v hemodynamice ledvin (lehce zvýšená hladina močoviny v plazmě a hyperplazie ledvinných tubulů a bazofilie u samců). Tyto dávky u potkanů (200 až 600 mg/kg/den) jsou přibližně šesti až osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu  $\text{mg}/\text{m}^2$  (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den u pacienta o hmotnosti 60 kg).

U kosmanů užívajících obdobné dávky došlo k obdobným, ale závažnějším změnám, především v ledvinách, kde tyto změny vedly k nefropatii se zvýšenou hladinou močoviny a kreatininu.

Hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin byla pozorována také u obou druhů. Všechny změny jsou způsobeny farmakologickým účinkem valsartanu, který způsobuje prodlouženou hypotenzi,

především u kosmanů. Při užívání terapeutických dávek u lidí nemá pravděpodobně hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin žádnou klinickou relevanci.

#### Pediatrická populace

Perorální denní dávka valsartanu v dávkách méně než 1 mg/kg/den (což je cca 10-35 % maximální doporučené dávky u dětí 4 mg/kg/den stanovené na základě systémové expozice) měla u čerstvě narozených/mladých potkanů (od 7 postnatálního dne do dne 70) za následek perzistentní nevratné poškození ledvin. Tyto účinky ukazují na očekávaný přehnaný farmakologický efekt inhibitorů angiotenzinkonvertujícího enzymu a blokátorů receptoru typu 1 angiotenzinu II; takovýto účinek byl pozorován, jestliže byli potkani léčeni po dobu prvních 13 dnů života. Tato doba se shoduje s 36 týdenním těhotenstvím u žen, které může být příležitostně prodlouženo až na 44 týdnů po početí u lidí. Potkani zahrnuti do valsartanové studie mladých potkanů byli léčeni do dne 70 a účinek na dozrávání ledvin (postnatálně 4-6 týdnů) nemohl být vyloučen. Dozrávání funkce ledvin je proces pokračující v průběhu prvního roku života u lidí. Z toho vyplývá, že klinická relevance pro děti <1 roku nemůže být vyloučena, na druhé straně předklinická data neprokázala bezpečnostní riziko pro děti starší než 1 rok.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1. Seznam pomocných látek

#### Jádro tablety:

mikrokrytalická celulóza  
koloidní bezvodý oxid křemičitý  
sorbitol (E420)  
uhlíčan hořečnatý s předbobtnalým škrobem  
předbobtnalý škrob (kukuřičný)  
povidon 25  
natrium-stearyl-fumarát  
natrium-lauryl-sulfát  
krospovidon

#### Potah tablety:

monohydrát laktosy  
hypromelosa  
mastek  
makrogol 6000

VALZAP 80 mg potahované tablety navíc obsahuje: červený oxid železitý (E172)

VALZAP 160 mg potahované tablety navíc obsahuje: žlutý oxid železitý (E172) a hnědý oxid železitý (E 172) a indigokarmín (E132)

### 6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3. Doba použitelnosti

2 roky.

### 6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### 6.5. Druh obalu a velikost balení

PVC/PE/PVDC/Al blistr (Triplex), krabička.

Velikost balení: 28, 30, 84, 90 potahovaných tablet.

#### **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ZENTIVA, k.s., Praha, Česká republika

#### **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)**

Valzap 80 mg potahované tablety: 58/842/09-C

Valzap 160 mg potahované tablety: 58/843/09-C

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Valzap 80 mg potahované tablety: 9. 12. 2009

Valzap 160 mg potahované tablety: 9. 12. 2009

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

28.9.2012