

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

BLESSIN 80 mg potahované tablety  
BLESSIN 160 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### Blessin 80 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje valsartanum 80 mg.

#### Blessin 160 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje valsartanum 160 mg.

#### Pomocné látky se známým účinkem:

##### Blessin 80 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta přípravku Blessin 80 mg obsahuje monohydrát laktosy 42,22 mg a lecitin (obsahuje sójový olej) 0,252 mg.

##### Blessin 160 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta přípravku Blessin 160 mg obsahuje monohydrát laktosy 84,44 mg a lecitin (obsahuje sójový olej) 0,504 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Blessin 80 mg potahované tablety: růžové, kulaté, bikonvexní, potahované tablety o průměru 8 mm, s půlící rýhou na obou stranách a označené písmenem „V“ na druhé straně.

Blessin 160 mg potahované tablety: žluté, oválné, bikonvexní, potahované tablety o rozměru 15x6,5 mm, s půlící rýhou na jedné straně a označené písmenem „V“ na druhé straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### Hypertenze

Léčba hypertenze u dětí a dospívajících ve věku od 6 do méně než 18 let.

##### 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 dospělých pacientů se symptomatickým srdečním selháním, pokud inhibitory ACE nejsou tolerovány, nebo u pacientů s intolerancí k beta-blokátorům, jako přídatná terapie k inhibitorům ACE, když nelze podat antagonisty mineralokortikoidních receptorů (viz body 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

#### 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 40mg, dělitelné tablety. Cílová maximální dávka je 160 mg dvakrát denně. Obecně je doporučováno, aby pacienti dosáhli dávky hladiny 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 přípravku Blessin 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 další léčbou srdečního selhání. Nicméně trojkombinace inhibitoru ACE, valsartanu a beta-blokátoru nebo kalium šetřícího diuretika se nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.1).

Zhodnocení stavu pacientů se srdečním selháním musí vždy zahrnovat vyšetření funkce ledvin.

#### Hypertenze

U dospělých pacientů je doporučena počáteční dávka přípravku Blessin 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.

Přípravek Blessin může být také podáván s jinými přípravky proti hypertenzi (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Užívání společně s diuretikem, jako je hydrochlorothiazid, povede u těchto pacientů k ještě většímu snížení krevního tlaku.

### Zvláštní populace

#### Starší pacienti

Úprava dávkování u starších pacientů není požadována.

#### Porucha funkce ledvin

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

#### Diabetes mellitus

Současné užívání valsartanu a aliskirenu je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus (viz bod 4.3).

#### Porucha funkce jater

Přípravek Blessin je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater, biliární cirhózou a u pacientů s cholestázou (viz body 4.3, 4.4 a 5.2.). U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater bez cholestázy by dávka valsartanu neměla překročit 80 mg.

#### Pediatrická populace

#### Pediatrická hypertenze

#### *Děti a dospívající ve věku od 6 do méně než 18 let*

Počáteční dávka je 40 mg jednou denně u dětí s tělesnou váhou do 35 kg a 80 mg jednou denně u dětí, které váží 35 kg a více. Dávka by měla být upravena na základě odpovědi krevního tlaku a tolerability. Maximální dávky hodnocené v klinických studiích naleznete v níže uvedené tabulce. Dávky vyšší, než je uvedeno, nebyly zkoumány, a proto se nedoporučují.

Tělesná váha	Maximální dávka tablet zkoumaná v klinických studiích
≥18 kg až <35 kg	80 mg
≥35 kg až <80 kg	160 mg
≥80 kg až ≤160 kg	320 mg

#### *Děti mladší než 6 let*

Pro děti do 6 let a pro ty, které mají potíže s polykáním tablety, se doporučuje jiná vhodná léková forma valsartanu. Dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2. Nicméně bezpečnost a účinnost valsartanu u dětí do 1 roku nebyla stanovena.

#### *Použití u pediatrických pacientů ve věku 6 až méně než 18 let s poruchou funkce ledvin*

Použití u pediatrických pacientů s clearance kreatininu <30 ml/min a pediatrických pacientů podstupujících dialýzu nebyla hodnocena, a proto se valsartan u těchto pacientů nedoporučuje. Úprava dávky není nutná u pediatrických pacientů s clearance kreatininu >30 ml/min. Renální funkce a hladiny draslíku v séru by měly být důkladně monitorovány (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Použití u pediatrických pacientů ve věku 6 až méně než 18 let s poruchou funkce jater*

Stejně jako u dospělých je přípravek Blessin kontraindikován u pediatrických pacientů s těžkou poruchou funkce jater, biliární cirhózou a u pacientů s cholestázou (viz body 4.3, 4.4 a 5.2). Klinické zkušenosti s valsartanem u pediatrických pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Dávka valsartanu by u těchto pacientů neměla překročit 80 mg.

#### Pediatrické srdeční selhání a nedávný infarkt myokardu

Valsartan se nedoporučuje pro léčbu srdečního selhání nebo po nedávném infarktu myokardu u dětí a dospívajících mladších 18 let vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti.

#### Způsob podání

Perorální podání

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

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku, sójový olej, podzemnicový (arašídový) olej nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Závažná porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Současné užívání přípravku Blessin s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), (viz body 4.5 a 5.1).

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

#### Hyperkalemie

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

#### Porucha funkce ledvin

V současnosti neexistuje zkušenost s bezpečným použitím u pacientů s clearance kreatininu <10 ml/min a u pacientů podstupujících dialýzu, proto by měl být valsartan používán u těchto pacientů s opatrností. Úprava dávky u pacientů s clearance kreatininu >10 ml/min není požadována. (viz body

4.2 a 5.2).

Současné užívání ARBs, včetně valsartanu, nebo ACEIs spolu s aliskirenem je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), (viz body 4.3 a 4.5).

#### Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater bez cholestázy by měl být valsartan používán s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

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

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

#### Stenóza ledvinných artérií

U pacientů s bilaterální stenózou ledvinných artérií nebo stenózou artérie jediné ledviny nebylo bezpečné použití valsartanu stanoveno.

Krátkodobé podávání valsartanu dvanácti pacientům s renovaskulární hypertenzí sekundární k unilaterální stenóze ledvinné artérie nezpůsobilo žádné signifikantní změny v renální hemodynamice, hladině kreatininu v séru nebo hladině dusíku močovininy v krvi (BUN). Přesto mohou jiné látky, které ovlivňují renin-angiotenzinový systém zvýšit hladinu močovininy 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 valsartanu u pacientů, kteří nedávno podstoupili transplantaci ledvin.

#### Primární hyperaldosteronismus

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

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

Jako u všech ostatních vasodilatátorů je speciální opatrnost indikována u pacientů trpících stenózou aortální nebo dvojcípé 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 přídatný klinický přínos, ale naopak bylo zvýšeno riziko nežádoucích účinků v porovnání s léčbou jednotlivými terapiemi (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 obsahovat vyhodnocení funkce ledvin (viz bod 4.2). Užívání valsartanu u pacientů po infarktu myokardu 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).

#### Srdeční selhání

Riziko nežádoucích účinků, zejména hypotenze, hyperkalémie a snížené funkce ledvin (včetně

akutního renálního selhání) se může zvýšit, pokud se Blessin používá v kombinaci s inhibitory ACE. U pacientů se srdečním selháním nebyl prokázán žádný klinický přínos pro trojkombinaci inhibitoru ACE, beta-blokátoru a přípravku Blessin (viz bod 5.1). Tato kombinace zřejmě zvyšuje riziko nežádoucích účinků, a proto se nedoporučuje. Trojkombinace inhibitoru ACE, antagonisty mineralokortikoidních receptorů a valsartanu se také nedoporučuje. Použití těchto kombinací má probíhat pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování renálních funkcí, elektrolytů a krevního tlaku.

Opatrnosti je třeba dbát při zahájení léčby u pacientů se srdečním selháním. Zhodnocení stavu pacientů se srdečním selháním musí vždy zahrnovat vyšetření funkce ledvin (viz bod 4.2).

Použití valsartanu u pacientů se srdečním selháním často vede ke snížení krevního tlaku, ale přerušení léčby z důvodu pokračující symptomatické hypotenze není obvykle nutné, pokud jsou dodržovány instrukce týkající se dávkování (viz bod 4.2).

U pacientů, jejichž funkce ledvin může být závislá na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (např. u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním), byla léčba inhibitory ACE spojena s oligurií a/nebo progresivní azotémií a ve vzácných případech s akutním renálním selháním a/nebo úmrtím. Protože valsartan je blokátorem receptorů pro angiotenzin II, nelze vyloučit, že použití přípravku Blessin může být spojeno s poruchou funkce ledvin.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

#### Angioedém v anamnéze

U pacientů léčených valsartanem byl hlášen angioedém, včetně otoku hrtanu a glottis, způsobující obstrukci dýchacích cest a/nebo otok obličeje, rtů, hltanu a/nebo jazyka; někteří z těchto pacientů již dříve prodělali angioedém s jinými léčivými přípravky (např. ACE inhibitory).

Podávání přípravku Blessin u pacientů s angioedémem by mělo být okamžitě ukončeno a nemělo by být znovu zahajováno (viz bod 4.8).

#### Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalémie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

#### Pediatriká populace

##### Porucha funkce ledvin

Použití u pediatrických pacientů s clearance kreatininu <30 ml/min a pediatrických pacientů podstupujících dialýzu nebylo studováno, a proto se valsartan u těchto pacientů nedoporučuje. Úprava dávky u pediatrických pacientů s clearance kreatininu >30 ml/min není nutná (viz body 4.2 a 5.2).

Renální funkce a hladiny draslíku v séru by měly být během léčby valsartanem důkladně monitorovány. To platí zejména tehdy, je-li valsartan podáván za přítomnosti jiných podmínek (horečka, dehydratace), u nichž existuje pravděpodobnost, že povedou ke zhoršení funkce ledvin. Současné užívání ARBs, včetně valsartanu, nebo ACEIs spolu s aliskirenem je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo renálním poškozením (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), (viz body 4.4 a 4.5).

##### Porucha funkce jater

Stejně jako u dospělých je valsartan kontraindikován u pediatrických pacientů s těžkou poruchou funkce jater, biliární cirhózou a u pacientů s cholestázou (viz body 4.3 a 5.2). Klinické zkušenosti s valsartanem u pediatrických pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Dávka valsartanu by u těchto pacientů neměla překročit 80 mg.

#### Přípravek Blessin obsahuje monohydrát laktosy

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

#### Přípravek Blessin obsahuje lecitin (obsahuje sójový olej)

U pacientů s přecitlivělostí na arašidy nebo sóju je tento lék kontraindikován.

#### Přípravek Blessin obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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

#### *Duální blokáda renin-angiotenzin systému (RAS) s ARBs, ACEIs nebo aliskirenem:*

Současné užívání antagonistů receptoru angiotenzinu (ARBs), včetně valsartanu, nebo inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEIs) spolu s aliskirenem je u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindikováno (viz bod 4.3).

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalémie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

#### Souběžné použití není doporučeno

##### *Lithium*

Reverzibilní vzrůst koncentrací lithia v séru a jeho toxicity byl zaznamenán během souběžného použití lithia s inhibitory ACE nebo s antagonisty receptoru pro angiotenzin II, včetně valsartanu. Pokud je použití této kombinace nezbytné, je doporučeno důsledně monitorovat hladiny lithia v séru. Pokud jsou použita také diuretika, může být riziko toxicity lithia pravděpodobně ještě vyšší.

##### *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 (NSAIDs), včetně selektivních inhibitorů COX-2, kyseliny acetylsalicylové >3 g/denně a neselektivních NSAIDs*

Při souběžném podání antagonistů angiotenzinu II s NSAIDs může dojít k oslabení účinku proti hypertenzi. Navíc může souběžné použití antagonistů angiotenzinu II a NSAIDs 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.

##### *Transportéry*

Výsledky z *in vitro* studie naznačují, že valsartan je substrátem jaterního absorpčního transportního systému OATP1B1/OATP1B3 a jaterního efluxního transportéru MRP2. Klinický význam tohoto zjištění není znám. Současné podávání inhibitorů transportéru (např. rifampin, cyklosporin) nebo efluxního transportéru (např. ritonavir) může zvýšit systémovou expozici k valsartanu. Věnujte náležitou péči zahájení nebo ukončení současné léčby těmito léčivými přípravky.

##### *Další*

Ve studiích lékových interakcí s valsartanem nebyly nalezeny klinicky signifikantní interakce valsartanu a následujícími látkami: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorothiazid, amlodipin a glibenklamid.

### Pediatrická populace

V případě hypertenze u dětí a dospívajících, kde jsou obvyklé základní renální abnormality, je třeba opatrnosti při současném užívání valsartanu a jiných látek, které inhibují renin-angiotenzin-aldosteronový systém, což může zvýšit hladiny draslíku v séru. Renální funkce a hladiny draslíku v séru by měly být pečlivě sledovány.

## **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 nezvratné; 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 léčivých přípravků 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, a to takovou, 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, hyperkalémie), (viz také bod 5.3 „Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti“).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům 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 přípravku Blessin doporučeno a jsou upřednostňovány alternativní léčby s lépe stanoveným bezpečnostním profilem během kojení, především pokud jde o novorozence nebo předčasně narozené dítě.

### Fertilita

Valsartan neměl nežádoucí účinky na reprodukční výkonnost samců nebo samic potkanů při perorálních dávkách až 200 mg/kg/den. Tato dávka je 6krát vyšší než maximální doporučená dávka u lidí na základě vztahu  $\text{mg}/\text{m}^2$  (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg).

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

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebyly provedeny. Při řízení nebo obsluze strojů by mělo být vzato v úvahu, že může dojít k závratí nebo malátnosti.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

V kontrolovaných klinických studiích u pacientů s hypertenzí byla celková incidence nežádoucích účinků srovnatelná s placebem a je konzistentní s farmakologií valsartanu. Incidence nežádoucích účinků se nejevila být vázána na dávku nebo délku léčby a nebyl prokázán také žádný vztah k pohlaví, věku nebo rase.

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

### **Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky jsou řazeny podle četnosti, nejčtenější 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>	
Není známo	Snížený hemoglobin, snížený hematokrit, neutropenie, trombocytopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Není známo	Hypersenzitivita včetně sérové nemoci
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Není známo	Vzrůst hladiny draslíku v séru, hyponatrémie
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Méně časté	Závratě
Cévní poruchy	
Není známo	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>	
Není známo	Zvýšení hodnot jaterních testů včetně zvýšené hladiny bilirubinu v séru
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Není známo	Angioedém, bulózní dermatitida, svědění, vyrážka
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	
Není známo	Myalgie
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Není známo	Selhání a porucha funkce ledvin, zvýšená hladina kreatininu v séru
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Méně časté	Únava

### Pediatrická populace

#### Hypertenze

Antihypertenzní účinek valsartanu byl vyhodnocen ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených klinických studiích (obě studie byly následovány pokračovací fází) a jedné otevřené studii. Tyto studie zahrnovaly 711 dětských pacientů od 6 do méně než 18 let jak s chronickým onemocněním ledvin (CKD – chronic kidney disease) tak bez něj, z nichž 560 pacientům byl podáván valsartan. S výjimkou ojedinělých gastrointestinálních onemocnění (jako je bolest břicha, nauzea, zvracení) a závratí nebyly



identifikovány žádné významné rozdíly v typu, frekvenci a závažnosti nežádoucích účinků v bezpečnostním profilu pediatrických pacientů ve věku od 6 do méně než 18 let ve srovnání s dřívějšími hlášeními u dospělých pacientů.

Neurokognitivní a vývojová analýza u pediatrických pacientů od 6 do 16 let neodhalila žádný celkový nežádoucí dopad po léčbě valsartanem po dobu jednoho roku.

Byla provedena souhrnná analýza 560 pediatrických hypertenzních pacientů (ve věku 6-17 let) léčených buď monoterapií valsartanem [n=483] nebo kombinovanou antihypertenzní terapií včetně valsartanu [n=77]. Z 560 pacientů mělo 85 pacientů (15,2 %) CKD (výchozí GFR <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Celkem 45 pacientů (8,0 %) ukončilo studii kvůli nežádoucím účinkům. Celkem 111 pacientů (19,8 %) mělo nežádoucí reakci na lék (ADR), přičemž nejčastěji byly hlášeny bolesti hlavy (5,4 %), závratě (2,3 %) a hyperkalémie (2,3 %). U pacientů s CKD byly nejčastějšími nežádoucími účinky hyperkalémie (12,9 %), bolest hlavy (7,1 %), zvýšená hladina kreatininu v krvi (5,9 %) a hypotenze (4,7 %). U pacientů bez CKD byly nejčastějšími nežádoucími účinky bolesti hlavy (5,1 %) a závratě (2,7 %). Nežádoucí účinky byly pozorovány častěji u pacientů užívajících valsartan v kombinaci s jinými antihypertenzivy než samotný valsartan.

Antihypertenzní účinek valsartanu u dětí ve věku od 1 do méně než 6 let byl hodnocen ve třech randomizovaných, dvojitě zaslepených klinických studiích (po každé z nich následovala extenze). V první studii u 90 dětí ve věku od 1 do méně než 6 let byla pozorována dvě úmrtí a izolované případy výrazného zvýšení jaterních transamináz. Tyto případy se vyskytly u populace, která měla významné komorbidity. Příčinný vztah k valsartanu nebyl prokázán. Ve dvou následujících studiích, ve kterých bylo randomizováno 202 dětí ve věku od 1 do méně než 6 let, nedošlo při léčbě valsartanem k významnému zvýšení jaterních transamináz ani k úmrtí.

V souhrnné analýze dvou následných studií u 202 hypertenzních dětí (ve věku od 1 roku do méně než 6 let) byli všichni pacienti léčení monoterapií valsartanem v dvojitě zaslepených obdobích (s výjimkou období vysazení placebo). Z toho 186 pacientů pokračovalo v extenzi studie nebo v otevřené studii. Z 202 pacientů mělo 33 (16,3 %) CKD (výchozí hodnota eGFR <90 ml/min). Ve dvojitě zaslepeném období přerušili léčbu dva pacienti (1 %) kvůli nežádoucí příhodě a v otevřené studii nebo v extenzi čtyři pacienti (2,1 %) kvůli nežádoucí příhodě. Ve dvojitě zaslepeném období mělo 13 (7,0 %) pacientů alespoň jeden ADR. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly zvracení n=3 (1,6 %) a průjem n=2 (1,1 %). Ve skupině CKD byl jeden ADR (průjem). V otevřené studii mělo 5,4 % pacientů (10/186) alespoň jeden ADR. Nejčastějším ADR byla snížená chuť k jídlu, která byla hlášena dvěma pacienty (1,1 %). Ve dvojitě zaslepeném i otevřeném období byla u jednoho pacienta v každém období hlášena hyperkalemie. Nebyly zjištěny žádné případy hypotenze nebo závratě ve dvojitě zaslepeném období nebo v otevřeném období.

Hyperkalemie se častěji vyskytovala u dětí a dospívajících od 6 do méně než 18 let se základním chronickým onemocněním ledvin (CKD). Riziko hyperkalemie může být vyšší u dětí ve věku 1 až 5 let ve srovnání s dětmi ve věku 6 až méně než 18 let.

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 u dospělých 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>	
Není známo	Trombocytopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Není známo	Hypersenzitivita včetně sérové nemoci
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	

Méně časté	Hyperkalémie
Není známo	Vzrůst hladiny draslíku v séru, hyponatrémie
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	Závratě, posturální závratě
Méně časté	Mdloby, 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
Není známo	Vaskulitida
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Méně časté	Kašel
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Méně časté	Nevolnost, průjem
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Není známo	Zvýšení hodnot jaterních testů
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Méně časté	Angioedém
Není známo	Bulózní dermatitida, vyrážka, svědění
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	
Není známo	Myalgie
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Časté	Selhání a porucha funkce ledvin
Méně časté	Akutní selhání ledvin, zvýšená hladina kreatininu v séru
Není známo	Zvýšená hladina močovinitového dusíku v krvi
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Méně časté	Astenie, Únava

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## 4.9 Předávkování

### Symptomy

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

### Léčba

Terapeutická opatření závisí na době požití a typu a závažnosti symptomů; stabilizace krevního oběhu

je prioritou.

Pokud dojde k hypotenzi, měl by pacient být uložen do pozice lehu 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, jednoduší,  
ATC kód: C09CA03

Valsartan je perorálně účinný, silný a specifický antagonist receptoru pro angiotenzin II (Ang II). Působí selektivně na poddruh receptoru AT<sub>1</sub>, který je zodpovědný za známé účinky angiotenzinu II. Zvýšené hladiny Ang II v plazmě po blokádě 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 angiotenzinu II byli asociováni s kašláním. V klinických studiích, kde byl porovnáván 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, kteří prodělali suchý kašel 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 ( $p < 0,05$ ).

#### Recentní infarkt myokardu

Studie VALsartanu při Akutním infarktu myokardu (VALIANT) byla randomizovanou, kontrolovanou, mezinárodní, dvojitě zaslepenou studií 14703 pacientů s akutním infarktem myokardu a známými, symptomy nebo radiologickým průkazem kongestivního srdečního selhání a/nebo průkazem dysfunkce systoly 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 léčbě nebo základním onemocněním. Valsartan byl účinný také při prodloužení doby dožití a při poklesu kardiovaskulární mortality, hospitalizace pro srdeční selhání, recidivujícího infarktu myokardu, resuscitované zástavy srdce a nefatální mrtvice (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, kardiovaskulární 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 byl 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 (LVDD) >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 morbiditu mortality a srdečního selhání (doba k první morbidní události) definovanou jako smrt, náhlou smrt s resuscitací, hospitalizaci pro srdeční selhání nebo podání intravenózních inotropních nebo vasodilatačních 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.

Přínosy u morbidity byly největší 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 známek a symptomů srdečního selhání včetně dušnosti, únavy, edému a chropů u pacientů léčených valsartanem v porovnání s placebem. Pacienti léčení valsartanem měli v porovnání s 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 placebem signifikantně zvýšena a LVDD signifikantně snížen při porovnání hodnot ze začátku a konce studie.

### Hypertenze

Podání valsartanu pacientům s hypertenzí vyústilo v redukci krevního tlaku bez ovlivnění frekvence pulsu.

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 po dobu 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 pacientů s hypertenzí, diabetes 2 typu a mikroalbuminurií valsartan způsobil redukci vylučování albuminu močí. Ve studii MARVAL (Redukce MikroAlbuminurie pomocí Valsartanu) bylo dosaženo redukce vylučování albuminu močí (UAE) u valsartanu (80-160 mg/jednou denně) oproti amlodipinu (5-10 mg/jednou denně) u 332 pacientů s diabetes 2 typu (průměrný věk: 58 let; 265 mužů) a s mikroalbuminurií (valsartan: 58 mikrogramů/min; amlodipin: 55,4 mikrogramů/min), s normálním nebo vysokým krevním tlakem a se zachovanou funkcí ledvin (kreatinin v krvi <120 mikromolů/l). Za 24 týdnů bylo UAE sníženo (p<0,001) o 42 % (-24,2 μg/min; 95% interval spolehlivosti: -40,4 až -19,1) u valsartanu a přibližně o 3 % (-1,7 mikrogramů/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 valsartanu (DROP) dále zkoumala účinnost valsartanu v redukci UAE u

391 pacientů s hypertenzí (krevní tlak=150/88 mmHg) a s diabetes 2 typu, albuminurií (průměr=102 mikrogramů/min; 20-700 mikrogramů/min) a zachovanou funkcí ledvin (průměrná hladina kreatininu v séru = 80 mikromolů/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 diabetes 2. typu. Za 30 týdnů došlo k signifikantnímu 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 %). Shrnutím byl fakt, že 160-320 mg valsartanu způsobilo klinicky relevantní redukci UAE u pacientů s hypertenzí a s diabetes 2. typu.

#### Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) údaje z klinických studií

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známými poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií. V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalémie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností, jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalémie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

#### Pediatrická populace

##### Hypertenze

Antihypertenzní účinek valsartanu byl hodnocen ve čtyřech randomizovaných, dvojitě zaslepených klinických studiích u 561 pediatrického pacienta od 6 do méně než 18 let a u 165 pediatrických pacientů od 1 do 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 pediatrického pacienta s hypertenzí od 6 do 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 mmHg oproti výchozí hodnotě. 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 mmHg nižší než u pacientů, kteří dostávali placebo. U pacientů, kteří užívali nízkou dávku valsartanu, bylo snížení systolického tlaku podobné jako u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Obecně byl antihypertenzní účinek závislý na dávce valsartanu konzistentní napříč všemi demografickými podskupinami.

V druhé klinické studii zahrnující 300 pediatrických pacientů s hypertenzí od 6 do méně než 18 let byli vhodní pacienti randomizováni tak, aby dostávali valsartan nebo enalapril po dobu 12 týdnů. Děti vážící  $\geq 18$  kg a  $< 35$  kg užívaly 80 mg valsartanu nebo 10 mg enalaprilu; děti vážící  $\geq 35$  kg a  $< 80$  kg dostávaly 160 mg valsartanu nebo 20 mg enalaprilu; děti vážící  $\geq 80$  kg užívaly 320 mg valsartanu nebo 40 mg enalaprilu. Snížení systolického krevního tlaku bylo srovnatelné u pacientů, kteří užívali valsartan (15 mmHg) a enalapril (14 mmHg), (u non-inferiorního testu  $p < 0,0001$ ). Konzistentní výsledky byly pozorovány u snížení diastolického krevního tlaku o 9,1 mmHg u valsartanu a o 8,5 mmHg u enalaprilu.

Ve třetí otevřené klinické studii zahrnující 150 pediatrických hypertenzních pacientů ve věku 6 až 17 let, byl valsartan podáván vhodným pacientům (systolický krevní tlak  $\geq 95$  percentil pro věk, pohlaví a výšku) po dobu 18 měsíců, pro vyhodnocení bezpečnosti a snášenlivosti. Z celkového počtu 150 pacientů, kteří se účastnili této studie, byly současně podány antihypertenzní léky 41 pacientům. Pacientům byla podána dávka pro počáteční a udržovací léčbu na základě jejich hmotnostní kategorie. Pacienti s tělesnou hmotností od 18 do  $< 35$  kg dostali dávku 40 mg, pacienti s tělesnou hmotností  $\geq 35$  až  $< 80$  kg dostali dávku 80 mg a pacienti s tělesnou hmotností  $\geq 80$  až  $< 160$  kg dostali dávku 160 mg. Po jednom týdnu léčby byly dávky příslušným způsobem titrovány na 80 mg, 160 mg a 320 mg. Polovina pacientů zařazených do studie (50,0 %;  $n=75$ ) měla CKD, z nichž 29,3 % (pacientů 44 mělo CKD 2. stupně (GFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo 3. stupně (GFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Průměrné snížení systolického krevního tlaku u všech pacientů bylo 14,9 mmHg (výchozí hodnota 133,5 mmHg), 18,4 mmHg u pacientů s CKD (výchozí hodnota 131,9 mmHg) a 11,5 mmHg u pacientů bez CKD (výchozí hodnota 135,1 mmHg). Procento pacientů, kteří dosáhli celkové kontroly krevního tlaku (systolického a diastolického BP  $< 95$  percentilu), bylo mírně vyšší u skupiny CKD (79,5 %) ve srovnání se skupinou bez CKD (72,2 %).

#### *Klinická zkušenost u dětí mladších 6 let*

Byly provedeny tři klinické studie u 291 pacienta od 1 roku do 5 let. V těchto studiích nebylo zařazeno žádné dítě mladší 1 roku. V první studii s 90 pacienty nebylo možné prokázat odpověď na dávku, ale ve druhé studii se 75 pacienty byla vyšší dávka valsartanu spojována s vyšším snížením krevního tlaku. Třetí studie byla 6týdenní randomizovaná dvojitě zaslepená studie k vyhodnocení odpovědi na dávku valsartanu u 126 dětí ve věku 1 až 5 let s hypertenzí, s nebo bez CKD randomizovanou buď na 0,25 mg/kg nebo 4 mg/kg tělesné hmotnosti. V cílovém parametru bylo snížení průměrného systolického krevního tlaku (MSBP)/průměrného diastolického krevního tlaku (MSDBP) u valsartanu 4,0 mg/kg v porovnání s valsartanem 0,25 mg/kg 8,5/6,8 mmHg oproti 4,1/0,3 mmHg; ( $p=0,0157/p < 0,0001$ ). Podobně podskupina CKD také vykázala snížení MSBP/MDBP s valsartanem 4,0 mg/kg v porovnání s 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg oproti 1,2/+1,3 mmHg).

Evropská léková agentura nevyžadovala povinnost předložit výsledky studií s valsartanem u všech podskupin pediatrické populace se srdečním selháním a srdečním selháním po recentním infarktu myokardu. Viz bod 4.2 informující o pediatrickém použití.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Po perorálním podání samotného valsartanu je dosažena vrcholová koncentrace valsartanu v plazmě za 2–4 hodiny po užití tablet. 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 po 8 h po podání dávky jsou koncentrace valsartanu v plazmě obdobné pro skupinu najedených osob 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 značí, 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.

### Eliminace

Valsartan má multiexponenciální kinetiku rozpadu ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h a  $t_{1/2\beta}$  přibližně 9 h). Valsartan je primárně vylučován žlučí do stolice (přibližně 83 % dávky) a ledvinami do moči (přibližně 13 % dávky), převážně jako nezměněná léčivá látka. Po intravenózním podání je plazmatická clearance valsartanu přibližně 2 l/h a jeho renální clearance je 0,62 l/h (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. Zdánlivá clearance valsartanu po perorálním podání je přibližně 4,5 l/h. Věk neovlivňuje zřejmou clearance u pacientů se srdečním selháním.

### Zvláštní populace

#### Starší osoby

O trochu 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 očekáváno pro látku, jejíž renální clearance je pouze 30 % celkové plazmatické clearance nebyla pozorována korelace mezi funkcí ledvin a systémovou expozicí valsartanu. Úprava dávky proto není u pacientů s poruchou funkce ledvin vyžadována (kreatininová clearance  $> 10$  ml/min).

V současnosti neexistují zkušenosti s bezpečným použitím u pacientů s kreatininovou clearancí  $< 10$  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.

#### Porucha funkce jater

Přibližně 70 % absorbované dávky je eliminováno žlučí, převážně v nezměněné formě. Valsartan nepodléhá významnější biotransformaci. Zdvojnásobení expozice (AUC) v porovnání se zdravými osobami byla pozorována u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater. Přesto nebyla pozorována korelace mezi koncentracemi valsartanu v plazmě a rozsahem dysfunkce jater. Zjištěná hodnota AUC byla prakticky dvojnásobná u pacientů s biliární cirhózou nebo u pacientů s obstrukcí žlučovéhoodu. Přípravek Blessin nebyl studován u pacientů se závažnou dysfunkcí jater (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

#### Pediatrická populace

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

#### Porucha funkce ledvin

Použití u pediatrických pacientů s clearance kreatininu  $< 30$  ml/min a pediatrických pacientů na dialýze nebylo studováno, proto není užívání valsartanu u těchto pacientů doporučeno. U pediatrických pacientů s clearance kreatininu  $> 30$  ml/min není nutná úprava dávkování. Funkce ledvin a hladiny draslíku v séru by měly být důkladně monitorovány (viz body 4.2 a 4.4).

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

Neklinické údaje založené na konvenčních studiích bezpečnosti farmakologie, 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 (odstouplé boltce 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 mg/m<sup>2</sup> (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg).

V neklinických bezpečnostních studiích způsobily vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg tělesné hmotnosti) u potkanů redukcí 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 mg/m<sup>2</sup> (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a 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 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) mělo u čerstvě narozených/mladých potkanů (od 7. postnatálního dne do 70. dne) za následek perzistentní nevratné poškození ledvin. Tyto účinky ukazují na očekávaný přehnaný farmakologický efekt inhibitorů enzymu konvertujícího angiotenzin a blokátorů receptoru typu 1 angiotenzinu II; takovýto účinek byl pozorován, jestliže byli potkani léčeni po dobu prvních 13 dnů života. U lidí se tato doba shoduje s 36týdenním těhotenstvím u žen, které může být příležitostně prodlouženo až na 44 týdnů po početí. Potkani zahrnutí do valsartanové studie mladých potkanů byli léčeni do 70. dne a účinek na dozrávání ledvin (postnatálně 4-6 týdnů) nemohl být vyloučen. Dozrávání funkce ledvin u lidí je proces pokračující v průběhu prvního roku života. Z toho vyplývá, že klinická relevance u dětí do 1 roku nemůže být vyloučena, přestože předklinická data neprokázala bezpečnostní riziko pro děti starší než 1 rok.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### *Jádro tablety*

Monohydrát laktosy,  
mikrokrytalická celulóza,  
sodná sůl kroskarmelosy,  
povidon,  
mastek,  
magnesium-stearát,  
koloidní bezvodý oxid křemičitý

#### *Potahová vrstva*

Polyvinylalkohol,  
makrogol 3350,  
mastek,  
lecitin (obsahuje sójový olej) (E322),  
oxid titaničitý (E171),  
žlutý oxid železitý (E172),  
červený oxid železitý (E172).



## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky pro tablety balené v PVC/PE/PVDC-Al blistru

3 roky pro tablety balené v PE lahvičce.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

PVC/PE/PVDC-Al blistr: Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

PE lahvička: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PE/PVDC-Al blistr

Velikost balení: 7, 14, 28, 30, 56, 98, a 280 potahovaných tablet

PE lahvička (Securitainer, PE)

Velikost balení: 7, 14, 28, 56, 98 a 100 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

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

Egis Pharmaceuticals PLC

1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.

Maďarsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Blessin 80 mg: 58/473/08-C

Blessin 160 mg: 58/474/08-C

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

Datum první registrace: 20. 8. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 7. 2. 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

24. 3. 2021