

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Vabinxo 160 mg/1,5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Vabinxo 160 mg/1,5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

Každá tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 160 mg valsartanu a 1,5 mg indapamidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s riadeným uvoľňovaním

Vabinxo 160 mg/1,5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním: okrúhle, bikonvexné, dvojvrstvové tablety. Jedna vrstva je hnedastožltá škrvritá so značkou VI2. Druhá vrstva je biela až žltobiela. Rozmery tablety: priemer približne 11 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Vabinxo je indikované na liečbu esenciálnej hypertenzie ako substitučná liečba dospelým pacientom, ktorí sú adekvátne liečení valsartanom a indapamidom podávanými súbežne v rovnakej dávke ako v kombinácii, ale v oddelených tabletách.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Odporúčaná denná dávka je jedna tableta.

Fixná kombinácia nie je vhodná na začiatočnú liečbu.

Pred zmenou liečby na Vabinxo majú byť pacienti kontrolovaní stabilnými dávkami jednotlivých zložiek užívaných súbežne. Dávka Vabinxa má byť stanovená na základe dávok jednotlivých zložiek kombinácie v čase zmeny liečby.

Ak je potrebná zmena dávkovania, má sa vykonať individuálnou titráciou jednotlivých liečiv.

##### Osobitné skupiny pacientov

##### Starší ľudia

U starších ľudí sa musí hodnota kreatinínu v plazme upraviť podľa veku, telesnej hmotnosti a pohlavia. Starší pacienti môžu byť liečení Vabinxom len pri normálnej funkcii obličiek alebo len minimálnej poruche funkcie obličiek.

##### Porucha funkcie obličiek

Pri závažnom zlyhaní obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min) je liečba kontraindikovaná. Tiazidy a im príbuzné diuretiká sú plne účinné iba pri fyziologickej funkcii obličiek alebo len

minimálnej poruche funkcie obličiek.

#### Porucha funkcie pečene

Vabinxo je kontraindikované pacientom s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene, pacientom s biliárnou cirhózou alebo cholestázou (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

#### Pediatrická populácia

Vabinxo sa neodporúča deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov. Bezpečnosť a účinnosť Vabinxa u tejto populácii neboli stanovené.

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Vabinxo sa môže užívať nezávisle od jedla a má sa zapíť vodou.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivá, na iné sulfónamidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Mierna, stredne závažná alebo závažná porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza, cholestáza alebo hepatálna encefalopatia.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Súbežné užívanie Vabinxa s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Závažné zlyhanie obličiek.
- Hypokaliémia.

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

#### Draslík v plazme

Súbežné užívanie valsartanu s doplnkami draslíka, diuretikami šetriacimi draslík, náhradami soli obsahujúcimi draslík alebo inými látkami, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka (heparín atď.), sa neodporúča. Podľa potreby sa má vykonávať monitorovanie draslíka.

Deplécia draslíka s hypokaliémiou je hlavným rizikom liečby tiazidovými a im príbuznými diuretikami. Riziku vzniku hypokaliémie (< 3,4 mmol/l) sa musí predísť v určitých vysoko rizikových skupinách populácie, t. j. u starších ľudí, u podvyživených a/alebo polymedikovaných pacientov, u cirhotických pacientov s edémom a ascitom, u pacientov s ochorením koronárnych tepien a zlyhávaním srdca. U týchto pacientov hypokaliémia zvyšuje kardiotoxicitu náprstníkových glykozidov a riziko vzniku arytmií.

Ľudia s dlhým QT intervalom sú tiež riziková, či už je pôvod vrodený alebo iatrogénny. Hypokaliémia, ako aj bradykardia, sú potom predisponujúcim faktorom vzniku závažných arytmií, najmä potenciálne fatálnych *torsades de pointes*.

Vo všetkých vyššie uvedených prípadoch sa vyžaduje častejšie monitorovanie draslíka v plazme. Prvé meranie draslíka v plazme sa má uskutočniť počas prvého týždňa liečby.

Detekcia hypokaliémie vyžaduje jej korekciu. Hypokaliémia zistená v súvislosti s nízkou koncentráciou horčička v sére môže byť refraktérna na liečbu, pokiaľ nie je upravený sérový horčiček.

#### Sodík v plazme

Deplécia sodíka a/alebo objemu telesných tekutín má byť upravená pred začatím liečby Vabinxom.

Natriémia musí byť stanovená pred začatím liečby indapamidom a potom v pravidelných intervaloch. Pokles sodíka v plazme môže byť spočiatku asymptomatický, preto je nevyhnutné pravidelné

monitorovanie, ktoré má byť častejšie u starších ľudí a pacientov s cirhózou (pozri časti 4.8 a 4.9). Akákoľvek diuretická liečba môže vyvolať hyponatriémiu, niekedy s veľmi vážnymi následkami. Hyponatriémia s hypovolémiou môžu spôsobiť dehydratáciu a ortostatickú hypotenziu.

Súbežná strata chloridových iónov môže viesť k sekundárnej kompenzačnej metabolickej alkalóze: výskyt a stupeň tohto účinku je mierny.

#### Horčík v plazme

Je preukázané, že tiazidy a im príbuzné diuretiká vrátane indapamidu zvyšujú vylučovanie horčíka močom, čo môže mať za následok hypomagneziémiu (pozri časti 4.5 a 4.8).

#### Vápnik v plazme

Tiazidy a im príbuzné diuretiká môžu znížiť vylučovanie vápnika močom, a tým spôsobiť mierny a prechodný nárast vápnika v plazme. Klinická hyperkalciémia môže vzniknúť následkom predtým nediagnostikovaného hyperparatyreodizmu.

Pred vyšetrením funkcie prístitých teliesok sa má liečba diuretikom prerušiť.

#### Glukóza v krvi

Monitorovanie hladiny glukózy v krvi je dôležité u diabetikov, najmä v prítomnosti hypokaliémie.

#### Kyselina močová

U pacientov s hyperurikémiou, ktorí sú liečení indapamidom, môže byť zvýšená tendencia k záchvatom dny.

#### Porucha funkcie obličiek

Tiazidy a im príbuzné diuretiká sú plne účinné iba pri normálnej alebo len minimálne narušenej funkcii obličiek (hodnoty kreatinínu v plazme pod 25 mg/l, t.j. 220 µmol/l u dospelých). U starších ľudí má byť hodnota kreatinínu v plazme upravená podľa veku, telesnej hmotnosti a pohlavia.

Hypovolémia, sekundárne spôsobená stratou vody a sodíka navodenou diuretikom na začiatku liečby, spôsobuje zníženie glomerulárnej filtrácie. Toto môže viesť k zvýšeniu hladiny močoviny v krvi a kreatinínu v plazme. U ľudí s normálnou funkciou obličiek nemá toto prechodné zhoršenie renálnej funkcie žiadne následky, ale môže zhoršiť už existujúcu renálnu insuficienciu.

#### Stenóza renálnej artérie

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

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

#### Transplantácia obličky

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

#### Intestinálny angioedém

U pacientov liečených antagonistami receptorov angiotenzínu II, vrátane valsartanu, bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po vysadení antagonistov receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba valsartanom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

#### Porucha funkcie pečene

Vabinxo je kontraindikované pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene, biliárnou cirhózou a pacientom s cholestázou (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Pri poruche funkcie pečene môžu tiazidové diuretiká spôsobiť hepatálnu encefalopatiu, najmä v prípade nerovnováhy elektrolytov. Ak k tomu dôjde, podávanie diuretika sa musí okamžite ukončiť.

#### Primárny hyperaldosteronizmus

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

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

Tak ako pri všetkých ostatných vazodilatanciách, u pacientov so stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne alebo hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou (*Hypertrophic Obstructive CardioMyopathy*, HOCM) je potrebná zvláštna opatrnosť.

#### Gravidita

Počas gravidity sa nesmie začať liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II (AIIRA). Ak nie je pokračovanie liečby AIIRA považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu liečbu hypertenzie, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Ak sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa musí okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

#### Angioedém v anamnéze

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

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

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

#### Fotosenzitivita

Pri užívaní tiazidových diuretik a tiazidom podobných diuretik boli hlásené prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby objavia fotosenzitívne reakcie, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak je opätovné podávanie diuretik považované za potrebné, odporúča sa chrániť exponované oblasti pred slnkom alebo umelými zdrojmi UVA.

#### Športovci

Športovci majú byť upozornení, že tento liek obsahuje liečivo, ktoré môže spôsobiť pozitívnu reakciu pri dopingových testoch.

#### Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, prechodnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovosti alebo bolesti oka a typicky sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je čo najrýchlejšie prerušenie užívania lieku. Ak vnútroočný tlak zostáva nekontrolovaný, môže byť potrebné zvážiť rýchlú lekársku alebo chirurgickú

liečbu. Rizikové faktory pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať predchádzajúcu alergiu na sulfónamid alebo penicilín.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

##### ***Interakcie spojené s valsartanom***

*Duálna inhibícia systému renín–angiotenzín–aldosterón (RAAS) pôsobením AIIRA, ACE inhibítormi alebo aliskirénom*

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

##### **Súbežné užívanie sa neodporúča**

*Lítium:*

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

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

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

##### **Súbežné používanie vyžadujúce opatrnosť**

*Nesteroidové protizápalové lieky (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAID), vrátane selektívnych inhibítorov COX-2, kyseliny acetylsalicylovej >3 g/deň a neselektívnych NSAID:*

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

*Transportéry:*

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

*Ďalšie:*

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

##### ***Interakcie spojené s indapamidom***

##### **Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú**

*Lítium:*

Zvýšená hladina lítia v plazme s prejavmi predávkovania, ako pri neslanej diéte (znížené vylučovanie lítia močom). Ak je však užívanie diuretik nevyhnutné, vyžaduje sa dôkladné monitorovanie lítia v plazme a úprava dávky.

Kombinácie vyžadujúce zvýšenú opatrnosť

*Lieky indukujúce torsades de pointes:*

- antiarytmiká triedy Ia (chinidín, hydrochinidín, dizopyramid),
- antiarytmiká triedy III (amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- niektoré antipsychotiká: fenotiazíny (chlórpromazín, cyamemazín, levomepromazín, tioridazín, trifluoperazín),
- benzamidy (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),
- butyrofenóny (droperidol, haloperidol),
- iné: bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín i.v., halofantrín, mizolastín, pentamidín, sparfloxacin, moxifloxacin, vinkamín i.v.

Zvýšené riziko vzniku ventrikulárnych arytmií, obzvlášť *torsades de pointes* (hypokaliémia je rizikový faktor). Pred použitím tejto kombinácie je potrebné monitorovať hypokaliémiu a v prípade potreby ju korigovať. Je potrebné monitorovať klinický stav, plazmatické elektrolyty a EKG.

Používajte liečivá, ktoré u pacientov s hypokaliémiou nespôsobujú *torsades de pointes*.

*Nesteroidové protizápalové lieky (systémové podanie) vrátane selektívnych COX-2 inhibítorov, vysoké dávky kyseliny acetylsalicylovej ( $\geq 3$  g/deň):*

Možné oslabenie antihypertenzného účinku indapamidu. Riziko akútneho renálneho zlyhania u dehydratovaných pacientov (znížená glomerulárna filtrácia). Hydratácia pacienta; monitorovanie funkcie obličiek na začiatku liečby.

*Inhibitory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACE):*

Ak sa liečba inhibítorom ACE začne pri existujúcej deplécii sodíka (najmä u pacientov so stenózou renálnej artérie), nastáva riziko vzniku náhleho hypotenzie a/alebo akútneho renálneho zlyhania.

Pri hypertenzii, ak predchádzajúca liečba diuretikami spôsobila depléciu sodíka, je potrebné:

- buď vysadiť diuretikum 3 dni pred začatím liečby inhibítorom ACE a v prípade potreby znovu začať podávať hypokaliemizujúce diuretikum,
- alebo podávať nízke začiatkové dávky inhibítora ACE a dávku zvyšovať postupne.

Pri kongestívnom zlyhávaní srdca sa má začať liečba veľmi nízkou dávkou inhibítora ACE, podľa možnosti až po znížení dávky súbežne podávaného hypokaliemizujúceho diuretika.

V každom prípade počas prvých týždňov liečby ACE inhibítorom je potrebné monitorovať renálnu funkciu (kreatinín v plazme).

*Iné lieky spôsobujúce hypokaliémiu:* amfotericín B (i.v.), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podanie), tetrakozaktid, stimulačné laxatíva:

Zvýšené riziko hypokaliémie (aditívny účinok). Je potrebné monitorovať draslík v plazme a v prípade potreby upraviť. Je potrebné to vziať do úvahy najmä pri súbežnej liečbe náprstníkovými glykozidmi. Používať nestimulačné laxatíva.

*Baklofén:*

Zvýšený antihypertenzný účinok.

Hydratácia pacienta; monitorovanie funkcie obličiek na začiatku liečby.

*Lieky obsahujúce náprstníkové glykozidy:*

Hypokaliémia a/alebo hypomagneziémia predisponujú k toxickým účinkom náprstníkových glykozidov.

Odporúča sa monitorovať draslík a horčík v plazme a EKG a v prípade potreby upraviť liečbu.

Kombinácie vyžadujúce osobitnú pozornosť

*Alopurinol:*

Súbežná liečba indapamidom môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na alopurinol.

*Kombinácie, ktoré je potrebné zvážiť*

*Diuretiká šetriace draslík (amilorid, spironolaktón, triamterén):*

Hoci sú racionálne kombinácie u niektorých pacientov užitočné, hypokaliémia alebo hyperkaliémia (hlavne u pacientov s renálnym zlyhaním alebo diabetom) sa stále môže vyskytnúť. Odporúča sa monitorovať draslík v plazme a EKG a v prípade potreby prehodnotiť liečbu.

*Metformín:*

Zvýšené riziko vzniku metformínom indukovanej laktátovej acidózy v dôsledku možnosti funkčného renálneho zlyhania spojeného s liečbou diuretikami, obzvlášť slučkovými diuretikami. Nepoužívať metformín, ak plazmatické hladiny kreatinínu prekročia 15 mg/l (135 µmol/l) u mužov a 12 mg/l (110 µmol/l) u žien.

*Jódované kontrastné látky:*

Pri dehydratácii spôsobenej diuretikami sa zvyšuje riziko akútneho zlyhania obličiek, najmä pri použití vysokých dávok jódovanej kontrastnej látky.

Pacient má byť pred podaním jódovanej zlúčeniny rehydratovaný.

*Imipramínové antidepresíva, neuroleptiká:*

Zvýšený antihypertenzný účinok a riziko ortostatickej hypotenzie (aditívny účinok).

*Vápnik (soli):*

Riziko hyperkalcémie vyplývajúce zo zníženej eliminácie vápnika močom.

*Cyklosporín, takrolimus:*

Riziko zvýšeného kreatinínu v plazme bez zmeny hladín cirkulujúceho cyklosporínu, dokonca aj bez deplécie vody/sodíka.

*Kortikosteroidy, tetrakozaktid (systémové podanie):*

Znížený antihypertenzný účinok (zadržovanie vody/sodíka spôsobené kortikosteroidmi).

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### *Gravidita*

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

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

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

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

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

Nie sú k dispozícii žiadne alebo iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití indapamidu u gravidných žien. Dlhodobé vystavenie plodu účinku tiazidov počas tretieho trimestra gravidity môže znížiť objem plazmy u matky, ako aj uteroplacentárny prietok krvi, čo môže spôsobiť fetoplacentárnu ischémiu a spomalenie rastu plodu.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

#### Dojčenie

Vabinxo sa nemá používať počas dojčenia.

Keďže nie sú dostupné informácie o používaní valsartanu počas dojčenia, valsartan sa neodporúča a uprednostňujú sa alternatívne liečby, ktoré majú lepšie preukázaný bezpečnostný profil počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní indapamidu/metabolitov do ľudského mlieka. Môže sa vyskytnúť precitlivosť na deriváty sulfónamidov a hypokaliémia. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Indapamid je liečivo príbuzné tiazidovým diuretikám, ktoré boli počas dojčenia spojené s poklesom alebo až potlačením tvorby mlieka.

#### Fertilita

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

Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali žiadny vplyv na fertilitu samcov a samíc potkanov (pozri časť 5.3). Nepredpokladajú sa žiadne účinky na fertilitu u ľudí.

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

Valsartan/indapamid môže v jednotlivých prípadoch, najmä na začiatku liečby, spôsobiť rôzne reakcie v súvislosti so znížením krvného tlaku. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že sa môže vyskytnúť závrat alebo únava.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

- Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )
- Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )
- Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )
- Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )
- Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )
- Neznáme (z dostupných údajov)

#### Súhrn bezpečnostného profilu

V kontrolovaných klinických skúšaníach s valsartanom u dospelých pacientov s hypertenziou bola celková incidencia nežiaducich reakcií porovnateľná s placebom a zhodovala sa s farmakologickými vlastnosťami valsartanu. Zdá sa, že incidencia nežiaducich reakcií nesúvisela s dávkou alebo trvaním liečby a nebol preukázaný tiež žiaden vzťah k pohlaviu, veku alebo rase. Nežiaduce reakcie hlásené

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

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie pri liečbe indapamidom sú hypokaliémia, reakcie z precitlivosti, hlavne dermatologické, u osôb s predispozíciou k alergickým a astmatickým reakciám a makulopapulózne vyrážky. Väčšina nežiaducich reakcií týkajúcich sa klinických alebo laboratórnych parametrov je závislá od dávky.

#### Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

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

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b>	<b>Nežiaduce účinky</b>	<b>Valsartan</b>	<b>Indapamid</b>
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	agranulocytóza	–	veľmi zriedkavé
	aplastická anémia	–	veľmi zriedkavé
	hemolytická anémia	–	veľmi zriedkavé
	leukopénia	–	veľmi zriedkavé
	trombocytopénia	neznáme	veľmi zriedkavé
	pokles hemoglobínu, pokles hematokritu, neutropénia	neznáme	–
<i>Poruchy imunitného systému</i>	hypersenzitivita vrátane sérovej choroby	neznáme	–
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	hyperkalcémia	–	veľmi zriedkavé
	hypokaliémia (pozri časť 4.4)	–	časté
	hyponatriémia (pozri časť 4.4)	neznáme	menej časté
	hypochlorémia	–	zriedkavé
	hypomagneziémia	–	zriedkavé
	zvýšenie draslíka v sére	neznáme	–
<i>Poruchy nervového systému</i>	vertigo	menej časté	zriedkavé
	bolesť hlavy	–	zriedkavé
	parestézia	–	zriedkavé
	synkopa	–	neznáme
<i>Poruchy oka</i>	myopia	–	neznáme
	rozmazané videnie	–	neznáme
	porucha zraku	–	neznáme
	akútny glaukóm s uzavretým uhlom	–	neznáme
	choroidálna efúzia	–	neznáme
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	arytmia	–	veľmi zriedkavé
	<i>Torsade de pointes</i> (potenciálne fatálna) (pozri časti 4.4 a 4.5)	–	neznáme
<i>Poruchy ciev</i>	hypotenzia	–	veľmi zriedkavé
	vaskulitída	neznáme	–
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	kašeľ	menej časté	–
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	vracanie	–	menej časté
	nauzea	–	zriedkavé
	zápcha	–	zriedkavé
	sucho v ústach	–	zriedkavé
	pankreatitída	–	veľmi zriedkavé
	abdominálna bolesť	menej časté	–
	intestinálny angioedém	veľmi zriedkavé	–

<i>Poruchy pečene a žľazových ciest</i>	zvýšenie hodnôt testov funkcie pečene vrátane zvýšenej hodnoty bilirubínu v sére	neznáme	–
	abnormálna funkcia pečene	–	veľmi zriedkavé
	možnosť vzniku hepatálnej encefalopatie v prípade hepatálnej insuficiencie (pozri časti 4.3 a 4.4)	–	neznáme
	hepatitída	–	neznáme
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	reakcie z precitlivenosti	–	časté
	makulopapulózna vyrážka	–	časté
	purpura	–	menej časté
	angioedém	neznáme	veľmi zriedkavé
	žihľavka	–	veľmi zriedkavé
	toxická epidermálna nekrolýza	–	veľmi zriedkavé
	Stevensov-Johnsonov syndróm	–	veľmi zriedkavé
	možné zhoršenie existujúceho akútneho systémového lupusu erythematosus	–	neznáme
	fotosenzitívne reakcie (pozri časť 4.4)	–	neznáme
bulózna dermatitída, vyrážka, pruritus	neznáme	–	
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	myalgia	neznáme	–
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	zlyhanie obličiek	neznáme	veľmi zriedkavé
	zvýšená hladina kreatinínu v sére	neznáme	–
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	erektilná dysfunkcia	–	menej časté
<i>Čelkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	únavu	menej časté	zriedkavé
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	predĺženie QT na EKG (pozri časti 4.4 a 4.5)	–	neznáme
	zvýšenie hladiny glukózy v krvi (pozri časť 4.4)	–	neznáme
	zvýšenie kyseliny močovej v krvi (pozri časť 4.4)	–	neznáme
	zvýšenie hladín pečeňových enzýmov	–	neznáme

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

Počas štúdií fázy II a III porovnávajúcich indapamid 1,5 mg a 2,5 mg ukázala analýza draslíka v plazme účinok indapamidu závislý od dávky:

- Indapamid 1,5 mg: Po 4 až 6 týždňoch liečby bol draslík v plazme < 3,4 mmol/l pozorovaný u 10 % pacientov a < 3,2 mmol/l u 4 % pacientov. Po 12 týždňoch liečby bol priemerný pokles draslíka v plazme 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: Po 4 až 6 týždňoch liečby bol draslík v plazme < 3,4 mmol/l pozorovaný u 25 % pacientov a < 3,2 mmol/l u 10 % pacientov. Po 12 týždňoch liečby bol priemerný pokles draslíka v plazme 0,41 mmol/l.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

#### **4.9 Predávkovanie**

## Príznaky

### ***Súvisiace s valsartanom***

Predávkovanie valsartanom môže vyústiť do výraznej hypotenzie, ktorá môže viesť k zníženej úrovni vedomia, obehovému zlyhaniu a/alebo šoku.

### ***Súvisiace s indapamidom***

Pri indapamide sa toxické účinky nepozorovali až do dávky 40 mg, t. j. približne 27-násobok terapeutickú dávku. Prejavy akútnej otravy sú najmä poruchy rovnováhy vody/elektrolytov (hyponatriémia, hypokaliémia). Možné klinické prejavy sú nevoľnosť, vracanie, hypotenzia, kŕče, vertigo, ospalosť, zmätenosť, polyúria alebo oligúria až do bodu anúrie (v dôsledku hypovolémie).

## Liečba

### ***Súvisiace s valsartanom***

Liečebné postupy závisia od času, ktorý uplynul od predávkovania a od typu a závažnosti príznakov, pričom stabilizácia obehového stavu má najvyššiu dôležitosť.

Ak dôjde k hypotenzii, pacient má byť uložený do polohy ležmo na chrbte a má sa vykonať korekcia objemu krvi.

Valsartan sa nedá odstrániť hemodialýzou.

### ***Súvisiace s indapamidom***

Prvá pomoc spočíva v rýchlej eliminácii požitého liečiva gastrickou lavážou a/alebo podaním aktívneho uhlia s následným obnovením rovnováhy vody/elektrolytov k normálnym hodnotám v zdravotníckom zariadení.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty angiotenzínu II, kombinácie, antagonisty angiotenzínu II a diuretiká, ATC kód: C09DA03

### ***Valsartan***

#### Mechanizmus účinku

Valsartan je perorálne aktívny, silný a špecifický antagonista receptorov angiotenzínu II (Ang II). Účinkuje selektívne na receptor podtypu AT<sub>1</sub>, ktorý zodpovedá za známe účinky angiotenzínu II. Zvýšené hladiny Ang II v plazme po blokade receptorov AT<sub>1</sub> valsartanom môžu stimulovať nezablokované AT<sub>2</sub> receptory, čo pravdepodobne vyvažuje účinok receptorov AT<sub>1</sub>. Valsartan nevykazuje žiadnu čiastočnú agonistickú aktivitu na AT<sub>1</sub> receptoroch a má mnohonásobne (asi 20 000-krát) vyššiu afinitu k AT<sub>1</sub> ako k AT<sub>2</sub> receptorom. Nie je známe, že by sa valsartan viazal na iné receptory hormónov alebo ich blokoval alebo sa viazal alebo blokoval iónové kanály, o ktorých je známe, že sú dôležité pri regulácii kardiovaskulárneho systému.

#### Farmakodynamické účinky

Valsartan neinhibuje ACE (známy tiež ako kinináza II), ktorý premieňa Ang I na Ang II a rozkladá bradykinín. Pretože účinok na ACE a potenciácia bradykinínu alebo substancie P nie sú prítomné, antagonisty angiotenzínu II pravdepodobne nevyvolávajú kašeľ. V klinických skúšaniach porovnávajúcich valsartan s inhibítorom ACE sa suchý kašeľ vyskytoval významne ( $p < 0,05$ ) v menšej miere u pacientov liečených valsartanom ako u tých, ktorí sa liečili inhibítorom ACE (2,6 % oproti 7,9 %). V klinickom skúšaní s pacientmi s anamnézou suchého kašľa počas liečby inhibítorom ACE malo kašeľ 19,5 % zúčastnených pacientov liečených valsartanom a 19,0 % liečených tiazidovým diuretikom v porovnaní so 68,5 % liečených inhibítorom ACE ( $p < 0,05$ ).

## ***Indapamid***

### Mechanizmus účinku

Indapamid je derivát sulfónamidu s indolovým kruhom, farmakologicky príbuzný tiazidovým diuretikám. Účinkuje prostredníctvom inhibície reabsorpcie sodíka v kortikálnom dilučnom segmente.

### Farmakodynamické účinky

Indapamid zvyšuje vylučovanie sodíka a chloridov močom a v menšej miere vylučovanie draslíka a horčíka, čím sa zvyšuje diuréza a prejavuje antihypertenzný účinok.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### ***Súvisiace s valsartanom***

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

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

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

U pacientov s hypertenziou, diabetom 2. typu a mikroalbuminúriou valsartan znižoval vylučovanie albumínu močom. Štúdia MARVAL (*Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) hodnotila redukcii vylučovania albumínu močom (*Urinary Albumin Excretion, UAE*) valsartanom (80-160 mg/raz denne) v porovnaní s amlodipínom (5–10 mg/raz denne) u 332 pacientov s diabetom 2. typu (priemerný vek: 58 rokov; 265 mužov) a s mikroalbuminúriou (valsartan: 58 µg/min; amlodipín: 55,4 µg/min), s normálnym alebo vysokým krvným tlakom a so zachovanou funkciou obličiek (kreatinín v krvi <120 µmol/l). Po 24 týždňoch sa UAE znížilo ( $p < 0,001$ ) o 42 % (–24,2 µg/min; 95 % IS: –40,4 až –19,1) pri valsartane a približne o 3 % (–1,7 µg/min; 95 % IS: –5,6 až –14,9) pri amlodipíne, napriek podobnej miere zníženia krvného tlaku v oboch skupinách.

Štúdia DROP (*Diovan Reduction of Proteinuria, DROP*) ďalej skúmala účinnosť valsartanu v redukcii UAE u 391 pacientov s hypertenziou (TK = 150/88 mmHg) a diabetom 2. typu, albuminúriou (priemer = 102 µg/min; 20–700 µg/min) a zachovanou funkciou obličiek (priemerná hladina kreatinínu v sére = 80 µmol/l). Pacienti boli randomizovaní do skupín na jednu z 3 dávok valsartanu (160 mg, 320 mg a 640 mg raz denne) a liečení 30 týždňov. Cieľom štúdie bolo stanovenie optimálnej dávky valsartanu na redukcii UAE u pacientov s hypertenziou a diabetom 2. typu. Po 30 týždňoch bola percentuálna zmena UAE oproti východiskovej hodnote významne znížená o 36 % pri 160 mg valsartanu (95 % IS: 22 až 47 %) a o 44 % pri 320 mg valsartanu (95 % IS: 31 až 54 %). Záverom štúdie bolo, že 160 mg–320 mg valsartanu u pacientov s hypertenziou a diabetom 2. typu viedlo ku klinicky významnému zníženiu UAE.

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

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) a VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Štúdia ONTARGET sa uskutočnila u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze alebo s diabetom mellitus 2. typu s preukázaným poškodením cieľových orgánov. VA NEPHRON-D bola štúdia u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

### ***Súvisiace s indapamidom***

Štúdie II. a III. fázy s monoterapiou preukázali antihypertenzný účinok trvajúci 24 hodín. Tento účinok bol prítomný pri dávkach s miernou intenzitou diuretického účinku.

Antihypertenzný účinok indapamidu súvisí so zlepšením pružnosti artérií a znížením arteriolárnej a celkovej periférnej rezistencie.

Indapamid redukuje hypertrofiu ľavej komory.

Pri tiazidových a im príbuzných diuretikách dosiahne terapeutický účinok pri istej dávke plató, zatiaľ čo výskyt nežiaducich účinkov so zvyšovaním dávky nad'alej stúpa. Dávka sa nemá zvyšovať, ak je liečba neúčinná.

Pri krátkodobej, strednodobej a dlhodobej liečbe hypertonikov sa tiež preukázalo, že indapamid:

- neinterferuje s metabolizmom lipidov: triglyceridov, LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu,
- neinterferuje s metabolizmom sacharidov, a to ani u diabetických hypertonikov.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### ***Valsartan***

#### Absorpcia

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

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

#### Distribúcia

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

#### Biotransformácia

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

### Eliminácia

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

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší ľudia*

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

#### *Porucha funkcie obličiek*

Ako sa dá očakávať u látky, ktorej renálny klírens predstavuje iba 30 % celkového plazmatického klírensu, nezistila sa žiadna korelácia medzi funkciou obličiek a systémovou expozíciou valsartanu. Preto nie je u pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $> 10$  ml/min) potrebná úprava dávky. V súčasnosti nie sú dostupné údaje o bezpečnom použití u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $< 10$  ml/min) a dialyzovaných pacientov, preto má byť valsartan týmto pacientom podávaný s opatnosťou (pozri časti 4.2 a 4.4). Valsartan sa vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny a nie je pravdepodobné, že by sa odstránil dialýzou.

#### *Porucha funkcie pečene*

Približne 70 % absorbovanej dávky valsartanu sa vylučuje žľou, najmä v nezmenenej forme. Valsartan nepodlieha extenzívnej biotransformácii. Zdvojnásobenie expozície (AUC) v porovnaní so zdravými osobami bolo pozorované u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Napriek tomu nebola pozorovaná korelácia medzi koncentraciami valsartanu v plazme a stupňom poruchy funkcie pečene. Valsartan sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

### ***Indapamid***

#### Absorpcia

Frakcia uvoľneného indapamidu sa rýchlo a takmer úplne absorbuje v gastrointestinálnom trakte. Príjem jedla mierne zvyšuje rýchlosť absorpcie, ale nemá žiadny vplyv na množstvo absorbovaného liečiva. Po užití jednorazovej dávky sa dosahuje maximálna hladina v sére približne o 12 hodín, opakované podávanie znižuje výkyvy sérových hladín medzi dvoma dávkami. Existuje však interindividuálna variabilita.

#### Distribúcia

Väzba indapamidu na plazmatické bielkoviny je 79 %. Počas eliminácie z plazmy je 14 až 24 hodín (priemerne 18 hodín). Rovnovážny stav sa dosiahne po 7 dňoch. Opakované podávanie nevedie k akumulácii.

#### Eliminácia

Eliminácia je prevažne močom (70 % dávky) a stolicou (22 %) vo forme neaktívnych metabolitov.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s renálnym zlyhávaním sú farmakokinetické parametre indapamidu nezmenené.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### ***Valsartan***

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

V predklinických štúdiách bezpečnosti spôsobili vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg telesnej hmotnosti) u potkanov zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit) a boli preukázané zmeny v hemodynamike obličiek (mierne zvýšená hladina močoviny v plazme a hyperplázia obličkových tubulov a bazofília tubulov u samcov). Tieto dávky u potkanov (200 až 600 mg/kg/deň) sú približne 6- až 18-násobkom maximálnej odporúčanej dávky u ľudí v prepočte na mg/m<sup>2</sup> (výpočet predpokladá perorálnu dávku 320 mg/deň u pacienta s telesnou hmotnosťou 60 kg). U kosmáčov došlo pri rovnakých dávkach k podobným, ale závažnejším zmenám, najmä na obličkách, kde tieto zmeny viedli k nefropatii so zvýšenou hladinou močoviny a kreatinínu.

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

### ***Indapamid***

Testy na mutagénne a karcinogénne vlastnosti indapamidu boli negatívne.

Najvyššie dávky podané perorálne rôznym živočíšnym druhom (40 až 8 000-násobky terapeutickú dávku) preukázali exacerbáciu diuretických vlastností indapamidu. Hlavné príznaky intoxikácie počas štúdií akútnej toxicity s indapamidom podaným intravenózne alebo intraperitoneálne súviseli s farmakologickým účinkom indapamidu, t.j. bradypnoe a periférna vazodilatácia.

Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali embryotoxicitu a teratogenitu.

Fertilita nebola ovplyvnená ani u samcov ani u samíc potkanov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### *Vrstva s valsartanom*

mikrokryštalická celulóza  
krospovidón  
koloidný oxid kremičitý, bezvodý  
stearát horečnatý

#### *Vrstva s indapamidom*

mikrokryštalická celulóza  
manitol  
hypromelóza  
koloidný oxid kremičitý, bezvodý  
stearát horečnatý  
karboméry  
žltý oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

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

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.  
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

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

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 alebo 100 tabliet s riadeným uvoľňovaním, v škatuľke.

Blister (OPA/Al/PVC//Al), kalendárne balenie: 14, 28, 56 alebo 84 tabliet s riadeným uvoľňovaním, v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

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

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

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

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

58/0194/24-S

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

Dátum prvej registrácie: 30. júla 2024

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2026

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv ([www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)).