

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bespres, 80 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 80 mg walsartanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Różowe, owalne tabletki powlekane, z rowkiem umożliwiającym podział z jednej strony tabletki oraz z wytłoczonym napisem “V” po jednej stronie rowka podziału i “80” po drugiej stronie rowka podziału.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Nadciśnienie tętnicze

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych i nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do poniżej 18 lat.

##### Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego

Leczenie dorosłych pacjentów w stanie stabilnym klinicznie z objawową niewydolnością serca lub bezobjawową niewydolnością skurczową lewej komory po świeżo przeżytym (12 godzin do 10 dni) zawale serca (patrz punkty 4.4 i 5.1).

##### Niewydolność serca

Leczenie dorosłych pacjentów z objawową niewydolnością serca, gdy inhibitory ACE nie są tolerowane, lub u pacjentów nietolerujących beta-adrenolityków jako terapia wspomagająca leczenie inhibitorami ACE wówczas, gdy nie można zastosować antagonistów receptora mineralokortykoidowego (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie:

##### Nadciśnienie tętnicze

Zalecana dawka początkowa walsartanu wynosi 80 mg raz na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe, pojawia się zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, a maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje po 4 tygodniach. U niektórych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane, dawkę można zwiększyć do 160 mg oraz do maksymalnej 320 mg.

Walsartan może być stosowany jednocześnie z innym lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4., 4.5 i 5.1). Dodatkowe zastosowanie leku moczopędnego, takiego jak hydrochlorotiazyd, zwiększa hipotensyjne działanie walsartanu.

#### Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego

U pacjentów, których stan kliniczny jest stabilny, leczenie może być rozpoczęte już po 12 godzinach od rozpoznania zawału mięśnia sercowego. Po dawce początkowej 20 mg dwa razy na dobę, dawkę walsartanu przez następnych kilka tygodni należy stopniowo zwiększać do 40 mg, 80 mg i 160 mg, podawanych dwa razy na dobę. Zwykle zaleca się, aby po rozpoczęciu leczenia pacjenci przez 2 tygodnie otrzymywali dawkę 80 mg dwa razy na dobę, a maksymalna dawka docelowa 160 mg podawana dwa razy na dobę, powinna zostać osiągnięta w ciągu 3 miesięcy, w zależności od tolerancji leku przez pacjenta. Jeśli wystąpi objawowe niedociśnienie tętnicze lub zaburzenie czynności nerek należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Walsartan może być stosowany u pacjentów przyjmujących inne leki stosowane w leczeniu zawału mięśnia sercowego, takie jak leki trombolityczne, kwas acetylosalicylowy, leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, statyny i leki moczopędne. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z inhibitorami ACE (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Ocena stanu pacjenta po przeżytym zawale mięśnia sercowego powinna zawsze zawierać ocenę czynności nerek.

#### Niewydolność serca

Zalecana dawka początkowa walsartanu to 40 mg dwa razy na dobę. Zwiększanie dawki do 80 mg dwa razy na dobę, a następnie 160 mg dwa razy na dobę powinno być przeprowadzone w odstępach co najmniej 2 tygodniowych do największej dawki, tolerowanej przez pacjenta. Należy rozważyć zmniejszenie dawki podawanego równocześnie leku moczopędnego. Maksymalna dawka dobową podawaną w badaniach klinicznych to 320 mg w dawkach podzielonych.

Walsartan może być stosowany jednocześnie z innym leczeniem niewydolności serca. Jednakże, trójskładnikowe połączenie inhibitora ACE, walsartanu z beta-adrenolitykiem lub lekiem moczopędnym oszczędzającym potas nie jest zalecane (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Ocena pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji*

##### Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku, nie ma konieczności zmiany dawkowania.

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny >10 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2).

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Walsartan jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy, nie należy stosować dawek większych niż 80 mg walsartanu na dobę.

##### Dzieci i młodzież

##### Nadciśnienie tętnicze u dzieci i młodzieży

##### *Dzieci i młodzież w wieku od 6 do poniżej 18 lat*

Dawka początkowa wynosi 40 mg raz na dobę w przypadku dzieci o masie ciała mniejszej niż 35 kg oraz 80 mg raz na dobę w przypadku dzieci o masie ciała 35 kg lub większej. Dawkę produktu leczniczego należy dostosować w zależności od uzyskanego działania przeciwnadciśnieniowego oraz tolerancji produktu. Maksymalne dawki oceniane w badaniach klinicznych podano w poniższej tabeli. Dawki większe od wymienionych nie były oceniane w badaniach klinicznych i z tego względu nie są zalecane.

| Masa ciała       | Maksymalna dawka oceniana w badaniach klinicznych |
|------------------|---------------------------------------------------|
| ≥18 kg do <35 kg | 80 mg                                             |

|                   |        |
|-------------------|--------|
| ≥35 kg do <80 kg  | 160 mg |
| ≥80 kg do <160 kg | 320 mg |

#### *Dzieci w wieku poniżej 6 lat*

Dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 oraz 5.2. Jednak nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania walsartanu u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia.

#### *Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do poniżej 18 lat z zaburzeniami czynności nerek*

Nie badano stosowania walsartanu u dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny <30 ml/min oraz tych, u których stosowana jest dializoterapia, dlatego w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania walsartanu. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny większym niż 30 ml/min. Należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do poniżej 18 lat z zaburzeniami czynności wątroby*

Podobnie jak u dorosłych pacjentów, walsartan jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Doświadczenie kliniczne dotyczące podawania walsartanu dzieciom i młodzieży łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. U tych pacjentów dawka walsartanu nie może być większa niż 80 mg.

#### *Niewydolność serca i stan po świeżym zawale mięśnia sercowego u dzieci i młodzieży*

Walsartan nie jest zalecany w leczeniu niewydolności serca lub świeżego zawału mięśnia sercowego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

#### *Sposób podawania:*

Walsartan może być przyjmowany niezależnie od posiłków i powinien być przyjmowany wraz z wodą.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość wątroby, cholestaza.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie walsartanu z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### *Hiperkaliemia*

Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie preparatów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna itp.). Należy przeprowadzać stosowne kontrole stężenia potasu w surowicy.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Ponieważ jak dotąd brak doświadczeń odnośnie bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z klirensem kreatyniny <10 ml/min i pacjentów dializowanych, dlatego należy zachować ostrożność stosując walsartan w tej grupie. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dorosłych pacjentów z klirensem kreatyniny >10 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Walsartan należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy (patrz punkty 4.2 i 5.2).

#### Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

W rzadkich przypadkach po rozpoczęciu leczenia walsartanem u pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. z powodu przyjmowania dużych dawek leków moczopędnych, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Przed rozpoczęciem leczenia walsartanem należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej, np. zmniejszając dawkę leku moczopędnego.

#### Zwężenie tętnicy nerkowej

W przypadku pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, bezpieczeństwo stosowania walsartanu nie zostało ustalone.

Krótkotrwale podawanie walsartanu dwunastu pacjentom z wtórnym nadciśnieniem tętniczym spowodowanym jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, nie wywołało istotnych zmian hemodynamicznych w nerkach ani nie wpłynęło na stężenie kreatyniny w surowicy lub azotu mocznikowego (BUN) we krwi. Jednakże, w związku z tym, że inne leki działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron mogą powodować zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, zaleca się, u takich pacjentów stosujących walsartan, kontrolowanie funkcji nerek.

#### Przeszczepienie nerki

Dotychczas, brak doświadczenia odnośnie bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

#### Hiperaldosteronizm pierwotny

Walsartanu nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem ze względu na wpływ choroby zasadniczej na układ renina-angiotensyna-aldosteron u tych pacjentów.

#### Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory

Jak w przypadku wszystkich innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej lub też kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (ang. HOCM).

#### Ciąża

Rozpoczęcie leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs), nie powinno mieć miejsca podczas ciąży. Jeżeli kontynuacja terapii przy użyciu AIIRAs jest uważana za nieodzowną u pacjentek planujących ciążę, powinno zastosować się alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową, której bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży jest znane. Po rozpoznaniu ciąży u pacjentki, leczenie za pomocą AIIRAs należy niezwłocznie przerwać, i jeżeli to konieczne, należy zastosować inne leki hipotensyjne (patrz punkt 4.3 i 4.6).

#### Stan po świeżo przebyłym zawale mięśnia sercowego

Jednoczesne stosowanie kaptoprylu z walsartanem nie wykazało żadnej dodatkowej korzyści klinicznej, natomiast zwiększyło się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu do monoterapii jednym z tych leków (patrz punkt 4.2 i 5.1). Z tego względu jednoczesne stosowanie walsartanu i inhibitora ACE nie jest zalecane.

Należy zachować ostrożność na początku leczenia u pacjentów po zawale mięśnia sercowego. Ocena stanu pacjenta po przebyłym zawale mięśnia sercowego powinna zawsze zawierać ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Stosowanie walsartanu u pacjentów po zawale mięśnia sercowego zwykle powoduje zmniejszenie ciśnienia krwi, ale odstawienie preparatu ze względu na utrzymujące się objawowe niedociśnienie tętnicze nie jest zwykle konieczne, pod warunkiem przestrzegania zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 4.2).

#### Niewydolność serca

Ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza niedociśnienia, hiperkaliemii oraz pogorszenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) może się zwiększyć, gdy walsartan jest stosowany jednocześnie z inhibitorem ACE. U pacjentów z niewydolnością serca, zastosowanie trójskładnikowego połączenia inhibitora ACE, leku beta-adrenolitycznego oraz walsartanu nie wykazało żadnych korzyści klinicznych (patrz punkt 5.1). Takie połączenie znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, dlatego nie jest zalecane. Trójskładnikowe połączenie inhibitora ACE, antagonisty receptora mineralokortykoidowego i walsartanu także nie jest zalecane. Stosowanie tych połączeń powinno odbywać się pod nadzorem specjalisty, a czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi pacjenta powinny być ściśle monitorowane.

Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów z niewydolnością serca. Ocena pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Stosowanie walsartanu u pacjentów z niewydolnością serca zwykle skutkuje obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, a przerwanie leczenia z powodu utrzymującego się objawowego niedociśnienia zwykle nie jest konieczne, jeśli przestrzegane są instrukcje odnośnie dawkowania (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami ACE było związane z oligurią i (lub) postępującą azotemią oraz w rzadkich przypadkach z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Nie można wykluczyć, że zastosowanie walsartanu może być związane z zaburzeniem czynności nerek, ponieważ walsartan jest antagonistą receptora angiotensyny II. Inhibitory ACE oraz antagoniści receptora angiotensyny II nie powinni być jednocześnie stosowani u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

#### Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

U pacjentów leczonych walsartanem zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego, w tym obrzęku krtani i głośni powodujących niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka. U niektórych spośród tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował wcześniej po zastosowaniu innych produktów leczniczych, w tym inhibitorów konwertazy angiotensyny (inhibitorów ACE).

U pacjentów, u których wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast przerwać stosowanie walsartanu i nie podawać go ponownie (patrz punkt 4.8).

#### Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w tym walsartanem, notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie walsartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

#### Dzieci i młodzież

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania walsartanu u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny <30 ml/min oraz tych, u których stosowana jest dializoterapia, dlatego w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania walsartanu. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny większym niż 30 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2). Należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy podczas leczenia walsartanem. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy walsartan jest stosowany podczas występowania innych zaburzeń (gorączka, odwodnienie), które mogą wpływać na czynności nerek.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Podobnie jak u dorosłych pacjentów, walsartan jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3 i 5.2). Doświadczenie kliniczne dotyczące podawania walsartanu dzieciom i młodzieży łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. U tych pacjentów dawka walsartanu nie może być większa niż 80 mg.

#### Substancje pomocnicze

##### *Sód*

Ten produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

*Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) lekami z grupy ARBs, ACEIs lub aliskirenem:*

Dane badania kliniczne wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

#### Nie jest zalecane równoczesne stosowanie

##### Lit

Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II, w tym walsartanem. Jeżeli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, należy monitorować stężenia litu w surowicy krwi. W przypadku przyjmowania także leków moczopędnych ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu może się prawdopodobnie zwiększyć.

#### Leki moczopędne oszczędzające potas, preparaty potasu, zamienniki soli kuchennej zawierające potas, inne substancje, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu

Jeżeli równoczesne stosowanie walsartanu z produktem leczniczym wpływającym na stężenie potasu jest konieczne, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

#### Zaleca się ostrożność podczas równoczesnego stosowania

#### Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy w dawce >3 g/dobę, oraz nieselektywne NLPZ

Jednoczesne podawanie leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych może prowadzić do osłabienia działania przeciwnadciśnieniowego. Ponadto, jednoczesne stosowanie leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych może zwiększać ryzyko zaburzeń czynności nerek oraz powodować

zwiększenie stężenia potasu w surowicy. W związku z tym zaleca się kontrolowanie czynności nerek w początkowej fazie leczenia oraz zadbanie o odpowiednie nawodnienie pacjenta.

#### Białko transportujące

Dane z badań *in vitro* wskazują, że walsartan jest substratem transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1/OATP1B3 i transportera wyrzutu wątrobowego MRP2. Znaczenie kliniczne tych danych jest nieznane. Jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera wychwyty (np. ryfampicyny, cyklosporyny) lub transportera wyrzutu (np. rytonawiru) może zwiększyć ogólnoustrojową ekspozycję na walsartan. Należy zachować właściwą ostrożność podczas rozpoczynania lub kończenia jednoczesnej terapii tymi lekami.

#### Inne

W badaniach interakcji walsartanu, nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji walsartanu z żadną z następujących substancji: cymetydyna, warfaryna, furosemid, digoksyna, atenolol, indometacyna, hydrochlorotiazyd, amlodypina, glibenklamid.

#### Dzieci i młodzież

W nadciśnieniu tętniczym u dzieci i młodzieży, u których często współistnieją zaburzenia czynności nerek, zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania walsartanu i innych substancji hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, mogących zwiększać stężenie potasu w surowicy. Należy ściśle kontrolować czynności nerek oraz stężenie potasu w surowicy.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRAs) nie jest zalecane podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane podczas drugiego oraz trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są miarodajne, jednak nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka po podaniu inhibitorów ACE. Jako, że nie są dostępne kontrolowane epidemiologiczne dane dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem AIIRAs, podobne ryzyko może występować dla tej grupy produktów leczniczych. Jeżeli kontynuacja terapii przy użyciu AIIRAs nie jest uważana za konieczną, u pacjentek planujących ciążę, powinno zastosować się alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową której bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży jest znane. Po rozpoznaniu ciąży u pacjentki, leczenie za pomocą AIIRAs należy niezwłocznie przerwać, i jeżeli to konieczne, należy zastosować inne leki hipotensyjne.

Wiadomo, że stosowanie AIIRAs podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży indukuje fetotoksyczność u ludzi (zaburzona czynność nerek, małowodzie, zaburzenie kostnienia czaszki) oraz toksyczność u noworodków (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz także punkt 5.3).

W przypadku, gdy podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży, wystąpiło narażenie na leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II, zalecane jest badanie ultrasonograficzne czaszki oraz funkcji nerek.

Noworodki, których matki przyjmowały leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II, powinny pozostać pod ścisłą obserwacją, w związku z możliwością wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

#### Karmienie piersią

Stosowanie walsartanu nie jest zalecane, w związku z brakiem danych dotyczących stosowania walsartanu w okresie karmienia piersią. W okresie karmienia piersią należy stosować leki o lepiej poznanym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza w czasie karmienia noworodka lub wcześniaka.

## Płodność

Walsartan nie wpływał niekorzystnie na sprawność reprodukcyjną samców i samic szczura po podaniu doustnym dawek do 200 mg/kg mc./dobę. Dawka ta stanowi 6-krotność maksymalnej dawki zalecanej do stosowania u ludzi, podanej w mg/m<sup>2</sup> pc. (obliczenia zakładają podanie dawki 320 mg/dobę pacjentowi o masie ciała 60 kg).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Brak badań dotyczących wpływu walsartanu na zdolność prowadzenia pojazdów. Podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu należy wziąć pod uwagę możliwość występowania zawrotów głowy i uczucia zmęczenia.

## **4.8 Działania niepożądane**

W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna z częstością występującą w grupie otrzymującej placebo i jest zgodna z farmakologią walsartanu. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie była związana z dawką lub czasem trwania leczenia, jak również nie wykazano związku z płcią, wiekiem lub rasą pacjentów.

Działania niepożądane, zgłaszane w trakcie badań klinicznych, zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oraz otrzymane z doniesień laboratoryjnych są wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Działania niepożądane są uszeregowane zgonie z częstością występowania, w pierwszej kolejności najczęściej występujące, zgodnie z następującą definicją: bardzo często (>1/10); często (>1/100 do <1/10); niezbyt często: (>1/1000 do <1/100); rzadko (>1/10000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (na podstawie dostępnych danych nie można ustalić częstości). W każdej grupie częstości, działania niepożądane są uszeregowane zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Dla żadnych działań niepożądanych odnotowanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oraz z doniesień laboratoryjnych, nie jest możliwe ustalenie częstości ich występowania, z tego powodu są wymienione z częstością „nieznana”.

## Nadciśnienie

| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                             |                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Nieznana                                                              | Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, obniżenie hematokrytu, neutropenia, trombocytopenia |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                             |                                                                                        |
| Nieznana                                                              | Nadwrażliwość, włączając chorobę posurowiczą                                           |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                            |                                                                                        |
| Nieznana                                                              | Zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi, hiponatremia                              |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                                     |                                                                                        |
| Niezbyt często                                                        | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego                                                 |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                          |                                                                                        |
| Nieznana                                                              | Zapalenie naczyń                                                                       |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                                                                        |
| Niezbyt często                                                        | Kaszel                                                                                 |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |                                                                                        |
| Niezbyt często                                                        | Ból brzucha                                                                            |
| Bardzo rzadko                                                         | Obrzęk naczynioruchowy jeli                                                            |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           |                                                                                        |

|                                                          |                                                                                              |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nieznana                                                 | Wzrost wartości wskaźników funkcji wątroby, w tym zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              |                                                                                              |
| Nieznana                                                 | Obrzęk naczynioruchowy, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd                           |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |                                                                                              |
| Nieznana                                                 | Ból mięśni                                                                                   |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |                                                                                              |
| Nieznana                                                 | Niewydolność i zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy        |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       |                                                                                              |
| Niezbyt często                                           | Zmęczenie                                                                                    |

### Dzieci i młodzież

#### Nadciśnienie tętnicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych (każde z nich kontynuowane w przedłużonym okresie lub badaniu) i jednym otwartym badaniu. Badania te obejmowały w sumie 711 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do poniżej 18 lat, z współistniejącą przewlekłą chorobą nerek (PChN) lub bez PChN, z których 560 otrzymało walsartan. Za wyjątkiem pojedynczych zaburzeń żołądka i jelit (takich jak bóle brzucha, nudności, wymioty) oraz zawrotów głowy, nie stwierdzono istotnych różnic w odniesieniu do rodzaju, częstości i nasilenia działań niepożądanych pomiędzy profilem bezpieczeństwa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do poniżej 18 lat, a wcześniej zgłaszanym profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

Przeprowadzono zbiorczą analizę 560 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem (w wieku od 6 do 17 lat) otrzymujących walsartan w monoterapii [n=483] lub skojarzone leczenie hipotensyjne z udziałem walsartanu [n=77]. Spośród 560 pacjentów, 85 (15,2%) miało PChN (wyjściowe GFR <90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Ogółem, 45 (8,0%) pacjentów przerwało badanie z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Ogółem 111 (19,8%) pacjentów doświadczyło niepożądanego działania leku (NDL), z czego do najczęstszych należały: ból głowy (5,4%), zawroty głowy (2,3%), i hiperkaliemia (2,3%). U pacjentów z PChN, najczęściej występujące NDL obejmowały hiperkaliemię (12,9%), ból głowy (7,1%), zwiększone stężenie kreatyniny w krwi (5,9%), i niedociśnienie (4,7%). U pacjentów bez PChN, najczęściej występujące NDL obejmowały ból głowy (5,1%) i zawroty głowy (2,7%). Niepożądane działania leku były obserwowane częściej u pacjentów otrzymujących walsartan w skojarzeniu z innymi środkami hipotensyjnymi, niż u pacjentów przyjmujących sam walsartan.

Ocena funkcji neuropsychicznych oraz rozwoju pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 16 lat wykazała, że trwające do jednego roku leczenie walsartanem nie miało całościowego, istotnego klinicznie, niekorzystnego wpływu na te funkcje.

Przeciwnadciśnieniowe działanie walsartanu u dzieci w wieku od 1 roku do poniżej 6 lat zostało ocenione w trzech randomizowanych badaniach klinicznych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (po każdym z nich prowadzono badanie przedłużające). W pierwszym badaniu z udziałem 90 dzieci w wieku od 1 roku do poniżej 6 lat stwierdzono dwa zgony oraz pojedyncze przypadki znacznego zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych. Zdarzenia te wystąpiły w populacji pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi. Nie ustalono związku przyczynowego ze stosowaniem walsartanu. W pozostałych dwóch badaniach, w których randomizacji poddano 202 dzieci w wieku od 1 roku do poniżej 6 lat, nie odnotowano znacznego zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych ani zgonów podczas leczenia walsartanem.

W łącznej analizie dwóch kolejnych badań z udziałem 202 dzieci z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 roku do poniżej 6 lat) wszyscy pacjenci otrzymywali walsartan w monoterapii w okresach leczenia metodą podwójnie ślepej próby (z wyłączeniem okresu odstawienia placebo). Spośród nich

186 dzieci brało następnie udział w badaniu przedłużającym lub okresie leczenia prowadzonym metodą próby otwartej. U 33 (16,3%) z 202 pacjentów stwierdzono PChN (wyjściowy eGFR <90 ml/min). W okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby dwóch (1%) pacjentów przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego. Z kolei w okresie leczenia prowadzonym metodą próby otwartej lub w trakcie badania przedłużającego czterech pacjentów (2,1%) przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego. W okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby u 13 (7,0%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno niepożądane działanie leku. Do najczęściej występujących niepożądanych działań leku należały wymioty n=3 (1,6%) i biegunka n=2 (1,1%). W grupie pacjentów z PChN stwierdzono jedno działanie niepożądane leku (biegunka). W okresie leczenia metodą próby otwartej u 5,4% (10/186) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno niepożądane działanie leku. Najczęściej występującym działaniem niepożądany leku był spadek apetytu, który zgłosiło dwoje (1,1%) pacjentów. W okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby i próby otwartej stwierdzono hiperkaliemię u jednego pacjenta w każdym z nich. Nie stwierdzono niedociśnienia ani zawrotów głowy w okresie leczenia prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i próby otwartej.

U dzieci i młodzieży w wieku od 1 do poniżej 18 lat ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek częściej obserwowano hiperkaliemię (PChN). Ryzyko wystąpienia hiperkaliemii może być wyższe u dzieci w wieku od 1 roku do 5 lat w porównaniu z dziećmi w wieku od 6 do poniżej 18 lat.

Profil bezpieczeństwa obserwowany w kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca, różni się od ogólnego profilu bezpieczeństwa zanotowanego u pacjentów z nadciśnieniem. Może to wynikać z różnic w ilości chorób współistniejących pomiędzy tymi grupami pacjentów. Działania niepożądane, które wystąpiły u dorosłych pacjentów po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca zostały wymienione poniżej:

*Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca (badane wyłącznie u dorosłych pacjentów)*

|                                                                       |                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                             |                                                           |
| Nieznana                                                              | Trombocytopenia                                           |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                             |                                                           |
| Nieznana                                                              | Nadwrażliwość, włączając chorobę posurowiczą              |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                            |                                                           |
| Niezbyt często                                                        | Hiperkaliemia                                             |
| Nieznana                                                              | Zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi, hiponatremia |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |                                                           |
| Często                                                                | Zawroty głowy, zawroty głowy związane z pozycją ciała     |
| Niezbyt często                                                        | Utrata przytomności, ból głowy                            |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                                     |                                                           |
| Niezbyt często                                                        | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego                    |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                               |                                                           |
| Niezbyt często                                                        | Niewydolność serca                                        |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                          |                                                           |
| Często                                                                | Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne              |
| Nieznana                                                              | Zapalenie naczyń                                          |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                                           |
| Niezbyt często                                                        | Kaszel                                                    |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |                                                           |
| Niezbyt często                                                        | Nudności, biegunka                                        |
| Bardzo rzadko                                                         | Obrzęk naczynioruchowy jeli                               |

|                                                          |                                                                      |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>              |                                                                      |
| Nieznana                                                 | Wzrost wartości wskaźników funkcji wątroby                           |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              |                                                                      |
| Niezbyt często                                           | Obrzęk naczynioruchowy                                               |
| Nieznana                                                 | Pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd                           |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |                                                                      |
| Nieznana                                                 | Ból mięśni                                                           |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |                                                                      |
| Często                                                   | Niewydolność i zaburzenia czynności nerek                            |
| Niezbyt często                                           | Ostra niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy |
| Nieznana                                                 | Zwiększenie azotu mocznikowego we krwi                               |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       |                                                                      |
| Niezbyt często                                           | Astenia, zmęczenie                                                   |

### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309. Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### **Objawy**

Przedawkowanie walsartanu może prowadzić do znacznego niedociśnienia tętniczego powodującego zaburzenia świadomości, upadków wywołanych przez zawroty głowy i (lub) wstrząsu.

### **Postępowanie po przedawkowaniu**

Postępowanie po przedawkowaniu zależy od czasu przyjęcia, rodzaju oraz ciężkości objawów. Najważniejsze jest ustabilizowanie krążenia. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach oraz uzupełnić objętość krwi krążącej. Jest mało prawdopodobne, aby można było usunąć walsartan z organizmu podczas hemodializy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora angiotensyny II, produkty proste.

Kod ATC: C09C A03

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym, silnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa selektywnie na podtyp receptora AT<sub>1</sub>, na który działa angiotensyna II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT<sub>1</sub> przez walsartan może stymulować receptor AT<sub>2</sub>, który działa antagonistycznie w stosunku do receptora AT<sub>1</sub>. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do receptora AT<sub>1</sub> i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT<sub>1</sub> niż do receptora AT<sub>2</sub>. Nie są znane przypadki, aby walsartan wiązał się lub blokował inne receptory hormonalne lub kanały jonowe odgrywające ważną rolę w regulacji czynności układu sercowo-naczyniowego.

Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (ACE), znanej również jako kininaza II, która przekształca Ang I w Ang II i powoduje rozpad bradykininy. W związku z brakiem działania na ACE oraz brakiem wzrostu bradykininy i substancji P, jest mało prawdopodobne, aby działanie antagonistów receptora angiotensyny II powodowało kaszel. W badaniach klinicznych, w których walsartan był porównywany z inhibitorem ACE, częstość występowania suchego kaszlu była statystycznie mniejsza ( $p < 0,05$ ) u pacjentów leczonych walsartanem, niż u pacjentów, którzy otrzymywali inhibitor ACE (odpowiednio 2,6% i 7,9%). W badaniu klinicznym pacjentów z suchym kaszlem w trakcie leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie, 19,5% osób otrzymujących walsartan, 19,0% przyjmujących tiazydowe leki moczopędne i 68,5% pacjentów leczonych inhibitorami ACE skarżyło się na występowanie kaszlu ( $p < 0,05$ ).

### Nadciśnienie tętnicze

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi bez wpływu na częstość tętna.

U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi jest osiągane w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny. Podczas wielokrotnego podawania, istotne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje w ciągu 2 tygodni, a maksymalny efekt jest zazwyczaj osiągany w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia. Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazydem znacząco zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu.

Nagłe przerwanie leczenia walsartanem nie było związane z występowaniem tzw. nadciśnienia z odbicia ani zdarzeniami niepożądanymi o znaczeniu klinicznym.

U pacjentów z nadciśnieniem, u których występuje również cukrzyca typu II oraz mikroalbuminuria, wykazano, iż walsartan zmniejsza wydalanie albumin z moczem. W czasie badania MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) oceniono stopień zmniejszenia wydalania albumin z moczem (UAE - urinary albumin excretion) podczas leczenia walsartanem (80-160 mg/dobę) w porównaniu z amlodypiną (5-10 mg/dobę), u 332 pacjentów z cukrzycą typu II (średni wiek: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; amlodypina: 55,4  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), z normalnym lub zwiększonym ciśnieniem tętniczym i z zachowaną funkcją nerek (stężenie kreatyniny we krwi  $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$ ). Po 24 tygodniach, UAE zmniejszyło się ( $p < 0,001$ ) o 42% ( $-24,2 \mu\text{g}/\text{min}$ ; 95% CI:  $-40,4$  to  $-19,1$ ) w grupie leczonej walsartanem oraz o około 3% ( $-1,7 \mu\text{g}/\text{min}$ ; 95% CI:  $-5,6$  do  $14,9$ ) w grupie leczonej amlodypiną, pomimo podobnego zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi w obu grupach.

W badaniu Diovan Reduction of Proteinuria (DROP), u 391 pacjentów z nadciśnieniem (ciśnienie krwi  $= 150/88 \text{ mmHg}$ ) oraz cukrzycą typu II, albuminurią (średnio  $= 102 \mu\text{g}/\text{min}$ ; 20-700  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) oraz z zachowaną funkcją nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy  $= 80 \mu\text{mol}/\text{l}$ ), analizowano wpływ walsartanu na zmniejszenie UAE. Pacjenci byli randomizowani do jednej z trzech dawek walsartanu (160, 320 oraz 640 mg/dobę) i leczeni byli przez 30 tygodni. Celem badania było ustalenie optymalnej dawki, walsartanu która zmniejszałaby UAE u pacjentów z nadciśnieniem oraz cukrzycą typu II. Po 30 tygodniach, zmiana procentowa wskaźnika UAE była znacząca, niższa o 36% od wartości wyjściowej dla walsartanu 160 mg (95%CI: 22 do 47%), oraz o 44% dla walsartanu 320 mg (95%CI: 31 do 54%). Dowodzi to, iż dawki 160-320 mg walsartanu wykazują klinicznie istotny wpływ na zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem oraz cukrzycą typu II.

### Stan po świeżo przeżytym zawałe mięśnia sercowego

Badanie VALIANT (ang. VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzonym z udziałem 14 703 pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego i z objawami przedmiotowymi, podmiotowymi lub potwierdzeniem radiologicznym zastoinowej niewydolności serca i (lub) potwierdzeniem dysfunkcji skurczowej lewej komory (definiowanej jako frakcja wyrzutowa  $\leq 40\%$  w wentrykulografii radioizotopowej lub  $\leq 35\%$  w echokardiografii lub angiografii

kontrastowej). Pacjenci w czasie od 12 godzin do 10 dni po wystąpieniu objawów zawału mięśnia sercowego byli przypisywani losowo do jednej z trzech grup terapeutycznych: walsartanu, kaptoprylu lub walsartanu w połączeniu z kaptoprylem. Średni czas leczenia wynosił dwa lata. Pierwszorzędnym punktem końcowym była umieralność całkowita.

Walsartan był równie skuteczny jak kaptopryl w zmniejszaniu umieralności z jakiegokolwiek przyczyny po zawale mięśnia sercowego. Procent zgonów z jakiegokolwiek przyczyny był podobny we wszystkich grupach (walsartan: 19,9%, kaptopryl 19,5% i walsartan + kaptopryl: 19,3%). Dodanie walsartanu do kaptoprylu nie spowodowało żadnych dodatkowych korzyści w porównaniu do podawania samego kaptoprylu. Nie stwierdzono żadnych różnic pomiędzy walsartanem a kaptoprylem, jeżeli chodzi o zgon z jakiegokolwiek przyczyny - niezależnie od wieku, płci, rasy, leczenia podstawowego czy choroby podstawowej. Walsartan był również skuteczny w zwiększeniu czasu przeżycia i zmniejszeniu umieralność z powodu zaburzeń układu sercowo-naczyniowego, przedłużeniu czasu do ponownej hospitalizacji z powodu niewydolności serca, powtórnego zawału mięśnia sercowego, przywróconej akcji serca po jej zatrzymaniu i udaru nie zakończonego śmiercią (drugorzędowy punkt końcowy).

Profil bezpieczeństwa stosowania walsartanu był zgodny z obrazem klinicznym pacjentów leczonych po przebytym zawale mięśnia sercowego. W odniesieniu do funkcji nerek, podwojone stężenie kreatyniny w surowicy obserwowano u 4,2% z grupy pacjentów przyjmujących walsartan, u 4,8% z grupy pacjentów przyjmujących walsartan + kaptopryl, oraz u 3,4% z grupy pacjentów przyjmujących kaptopryl. Przerwanie leczenia z powodu różnych typów zaburzeń czynności nerek, miało miejsce u 1,1% z grupy pacjentów przyjmujących walsartan, u 1,3% z grupy pacjentów przyjmujących walsartan + kaptopryl, oraz u 0,8% z grupy pacjentów przyjmujących kaptopryl. Ocena funkcji nerek powinna zostać uwzględniona w ocenie pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego.

Nie stwierdzono różnic w umieralności całkowitej, umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz chorobowości, wówczas gdy leki blokujące receptory beta-adrenergiczne były podawane w połączeniu z walsartanem i kaptoprylem, jedynie z walsartanem lub jedynie z kaptoprylem. Niezależnie od zastosowanego produktu leczniczego, obserwowano zmniejszenie umieralności u pacjentów otrzymujących beta-bloker, co potwierdza znane korzyści stosowania beta-blokerów w tej populacji pacjentów.

### Niewydolność serca

Badanie Val-HeFT było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem klinicznym badającym chorobowość oraz umieralność po zastosowaniu walsartanu w porównaniu z placebo, przeprowadzonym z udziałem 5 010 pacjentów z niewydolnością serca klasy II (62%), klasy III (36%) oraz klasy IV (2%) wg NYHA, przyjmujących standardową terapię, z frakcją wyrzutową lewej komory <40% oraz wskaźnikiem wymiaru rozkurczowego lewej komory (LVIDD) >2,9 cm/m<sup>2</sup>. Leczenie podstawowe składało się z: inhibitorów ACE (93%), leków moczopędnych (86%), digoksyny (67%) oraz leków blokujących receptory beta-adrenergiczne (36%). Średni okres obserwacji wyniósł prawie 2 lata. Średnia dawka dobową walsartanu w badaniu Val-HeFT wynosiła 254 mg. Badanie miało dwa pierwszorzędowe punkty końcowe: całkowita umieralność (czas przeżycia) oraz złożony: umieralność i chorobowość związaną z niewydolnością serca (czas do pierwszego incydentu chorobowego), zdefiniowana jako zgon, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub dożylnie podawanie leków o działaniu inotropowym lub rozszerzających naczynia krwionośne, co najmniej 4 godziny, bez hospitalizacji.

Umieralność z jakiegokolwiek przyczyny była podobna (p=NS) w grupie walsartanu (19,7%) i grupie placebo (19,4%). Podstawowa korzyść to zmniejszenie o 27% (95% CI: 17 do 37%) ryzyka w czasie do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca (13,9% vs. 18,5%). Wyniki wskazujące wyższość placebo (umieralność złożona oraz chorobowość wynosiła 21,9% w grupie placebo w porównaniu z 25,4% w grupie walsartanu) obserwowano u tych pacjentów, u których zastosowano leczenie skojarzone trzema lekami: inhibitor ACE, lek blokujący receptor beta-adrenergiczny oraz walsartan.

W podgrupie pacjentów przyjmujących inhibitory ACE (n=366), korzyści w odniesieniu do zachorowalności były większe. W tej podgrupie umieralność z jakiegokolwiek przyczyny była znacząco zmniejszona o 33% w grupie walsartanu w porównaniu z grupą placebo (95% CI: -6% do 58%) (17,3% walsartan vs. 27,1% placebo) a złożony punkt końcowy: umieralność i chorobowość związana z niewydolnością serca były znacząco zmniejszone o 44% (24,9% walsartan vs. 42,5% placebo).

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE bez leku blokującego receptory beta-adrenergiczne, umieralność z jakiegokolwiek przyczyny była podobna (p=NS) w grupie walsartanu (21,8%) oraz grupie placebo (22,5%). Złożony punkt końcowy: umieralność i chorobowość związana z niewydolnością serca były znacząco zmniejszone o 18,3% (95% CI: 8% do 28%) w grupie walsartanu w porównaniu z grupą placebo (31,0% vs. 36,3%).

W całej populacji biorącej udział w badaniu Val-HeFT, u pacjentów przyjmujących walsartan stwierdzono znaczącą poprawę wg kryteriów NYHA oraz objawów niewydolności serca, obejmujących duszność, zmęczenie, obrzęk oraz rzęzenia, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów otrzymujących walsartan, jakość życia mierzona jako zmiana wyniku wyjściowego i końcowego w skali *Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life* była lepsza niż w grupie otrzymującej placebo. Frakcja wyrzutowa w trakcie obserwacji u pacjentów otrzymujących walsartan zwiększyła się znacząco, a wskaźnik wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory znacząco zmalał w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

#### *Inne: podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)*

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmista<sup>TM</sup>rtan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z lekami z grupy ARB.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową. Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz leków z grupy ARB. Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz leków z grupy ARB.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub leku z grupy ARB u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w porównaniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) niż w grupie placebo.

#### *Dzieci i młodzież*

##### Nadciśnienie tętnicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu oceniano w czterech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych z udziałem 561 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do mniej niż 18 lat oraz u 165 dzieci w wieku od 1 do 6 lat. Do najczęstszych chorób współistniejących o

potencjalnym wpływie na występowanie nadciśnienia tętniczego u uczestników badania należały zaburzenia czynności nerek i układu moczowego oraz otyłość.

#### Doświadczenie kliniczne u dzieci w wieku od 6 lat

W badaniu klinicznym z udziałem 261 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 6 do 16 lat, pacjenci o masie ciała  $<35$  kg otrzymywali tabletki walsartanu w dawce 10, 40 lub 80 mg na dobę (dawki małe, średnie i duże), a pacjenci o masie ciała  $\geq 35$  kg otrzymywali tabletki walsartanu w dawce 20, 80 lub 160 mg na dobę (dawki małe, średnie i duże). Pod koniec 2-tygodniowego okresu leczenia walsartan spowodował zmniejszenie zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego sposób zależny od dawki. Podsumowując, trzy wielkości dawek walsartanu (małe, średnie i duże) spowodowały istotne zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego względem wartości wyjściowych, odpowiednio o 8, 10 i 12 mmHg. Pacjentów ponownie randomizowano do grupy kontynuującej leczenie tą samą dawką walsartanu lub do grupy placebo. U pacjentów kontynuujących leczenie średnimi lub dużymi dawkami walsartanu, najniższe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego były o 4- i 7- mmHg mniejsze od wartości uzyskanych w grupie placebo. U pacjentów leczonych małymi dawkami walsartanu najniższe skurczowe ciśnienie tętnicze było podobne do obserwowanego w grupie placebo. Podsumowując, walsartan konsekwentnie wywierał zależne od dawki działanie przeciwnadciśnieniowe we wszystkich podgrupach zróżnicowanych demograficznie.

W drugim badaniu klinicznym z udziałem 300 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 6 do poniżej 18 lat, osoby spełniające kryteria włączenia randomizowano do grupy otrzymującej tabletki walsartanu lub enalaprylu przez 12 tygodni. Dzieci o masie ciała pomiędzy  $\geq 18$  kg a  $<35$  kg otrzymywały 80 mg walsartanu lub 10 mg enalaprylu; dzieci o masie ciała od  $\geq 35$  kg do  $<80$  kg otrzymywały 160 mg walsartanu lub 20 mg enalaprylu, a dzieciom o masie ciała  $\geq 80$  kg podawano 320 mg walsartanu lub 40 mg enalaprylu. U pacjentów leczonych walsartanem zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego było porównywalne do efektu uzyskanego u pacjentów leczonych enalaprylem (odpowiednio 15 mmHg i 14 mmHg) (wartość  $p < 0,0001$  w badaniu równoważności). Podobne wyniki uzyskano dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego, ze zmniejszeniem o 9,1 mmHg w grupie walsartanu i 8,5 mmHg w grupie enalaprylu.

W trzecim, otwartym badaniu klinicznym, z udziałem 150 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem w wieku od 6 do 17 lat, pacjenci spełniający kryteria włączenia (skurczowe ciśnienie tętnicze  $\geq 95$  percentyla dla wieku, płci i wzrostu) otrzymywali walsartan przez 18 miesięcy w celu oceny bezpieczeństwa i tolerancji. Spośród 150 pacjentów uczestniczących w badaniu, 41 pacjentów otrzymywało równocześnie inne leki przeciwnadciśnieniowe. Dawki początkowe i podtrzymujące ustalono na podstawie masy ciała pacjentów. Pacjentom o masie ciała pomiędzy  $\geq 18$  kg a  $< 35$  kg,  $\geq 35$  a  $< 80$  kg i  $\geq 80$  kg a  $< 160$  kg podawano odpowiednio 40 mg, 80 mg i 160 mg, a po tygodniu dawkę zwiększono do odpowiednio 80 mg, 160 mg i 320 mg. Połowa pacjentów włączonych do badania (50,0%,  $n=75$ ) miała PChN, z czego 29,3% (44) pacjentów cierpiało na stadium 2 PChN (GFR 60 – 89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) lub stadium 3 PChN (GFR 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Średnie zmniejszenie ciśnienia skurczowego wynosiło 14,9 mmHg u wszystkich pacjentów (wartość wyjściowa 133,5 mmHg), 18,4 mmHg u pacjentów z PChN (wartość wyjściowa 131,9 mmHg) i 11,5 mmHg u pacjentów bez PChN (wartość wyjściowa 135,1 mmHg). Odsetek pacjentów, u których osiągnięto ogólną kontrolę ciśnienia tętniczego (zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego  $<95$  percentyla) był nieznacznie większy w grupie pacjentów z PChN (79,5%) w porównaniu z grupą pacjentów bez PChN (72,2%).

#### Doświadczenie kliniczne u dzieci w wieku poniżej 6 lat

Przeprowadzono trzy badania kliniczne z udziałem 291 pacjentów w wieku od 1 roku do 5 lat. Do badań tych nie włączono dzieci w wieku poniżej 1 roku.

W pierwszym badaniu z udziałem 90 pacjentów nie wykazano odpowiedzi na podaną dawkę leku, ale w drugim z udziałem 75 pacjentów wyższe dawki walsartanu prowadziły do większego obniżenia ciśnienia tętniczego.

Trzecie badanie było 6-tygodniowym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w celu oceny odpowiedzi na dawkę walsartanu u 126 dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 1 roku do 5 lat, z PChN lub bez PChN, które losowo przydzielono do grupy otrzymującej 0,25 mg/kg mc. lub 4 mg/kg mc. badanego leku. W punkcie końcowym spadek średniego skurczowego ciśnienia krwi/średniego rozkurczowego ciśnienia krwi podczas leczenia walsartanem w dawce 4,0 mg/kg mc. i 0,25 mg/kg mc. wynosił odpowiednio 8,5/6,8 mmHg i 4,1/0,3 mmHg; ( $p=0,0157/p<0,0001$ ). Również w podgrupie z PChN zaobserwowano spadek średniego skurczowego ciśnienia krwi/średniego rozkurczowego ciśnienia krwi podczas leczenia walsartanem w dawce 4,0 mg/kg mc. i 0,25 mg/kg mc. (odpowiednio 9,2/6,5 mmHg i 1,2/+1,3 mmHg).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań z walsartanem we wszystkich podgrupach pacjentów pediatrycznych z niewydolnością serca oraz z niewydolnością serca po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego. Patrz punkt 4.2, informacja dotycząca stosowania leku u pacjentów pediatrycznych.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie:

Po podaniu walsartanu w monoterapii, maksymalne stężenia w osoczu są osiągane w ciągu 2-4 godzin. Średnia całkowita biodostępność wynosi 23%.

Pożywienie zmniejsza dostępność (mierzone na podstawie AUC) walsartanu o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) o 50%. Jednak po 8 godzinach od podania walsartanu, stężenia w osoczu u pacjentów przyjmujących jedzenie i bez pożywienia są podobne. To zmniejszenie w AUC nie jest jednak powiązane ze znaczącym klinicznie zmniejszeniem efektu terapeutycznego. Z tego powodu walsartan może być przyjmowany niezależnie od pożywienia.

### Dystrybucja:

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym walsartanu, po podaniu dożylnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje, że walsartan nie posiada rozległej dystrybucji do tkanek. Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminami osocza.

### Metabolizm:

Walsartan nie podlega znaczącej biotransformacji, jedynie około 20% dawki jest odzyskiwana w postaci metabolitów. Pochodna hydroksy została zidentyfikowana w osoczu w małych stężeniach (mniej niż 10% AUC walsartanu). Metabolit ten jest nieaktywny farmakologicznie.

### Eliminacja:

Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h i  $t_{1/2\beta}$  ok. 9 h). Walsartan jest eliminowany przez wątrobę i wydalany z kałem (83% dawki) oraz przez nerki i wydalany z moczem (13% dawki), głównie w postaci niezmienionej. W następstwie podania dożylnego, klirens walsartanu z osocza wynosi około 2 l/h a klirens nerkowy wynosi 0,62 l/h (około 30% całkowitego klirensu). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

### U pacjentów z niewydolnością serca:

Średni czas osiągnięcia maksymalnego stężenia oraz okresu półtrwania w fazie eliminacji walsartanu u pacjentów z niewydolnością serca jest podobny do czasu obserwowanego u zdrowych ochotników. Wartości AUC i  $C_{max}$  walsartanu zwiększają się liniowo i są proporcjonalne do zwiększanej dawki w klinicznym zakresie dawkowania (40 mg do 160 mg dwa razy na dobę). Średni współczynnik kumulacji wynosi około 1,7. Klirens walsartanu po podaniu doustnym wynosi około 4,5 l/h. Wiek nie wpływa na klirens u pacjentów z niewydolnością serca.

### Specjalne grupy pacjentów

#### Pacjenci w podeszłym wieku

U niektórych pacjentów w wieku podeszłym obserwowano nieco zwiększoną ekspozycję

ogólnoustrojową na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednakże nie wykazano, że ma to jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

#### Zaburzenia czynności nerek

Zgodnie z oczekiwaniami w stosunku do substancji, której klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osocznego, ogólnoustrojowa ekspozycja na walsartan nie ma związku z czynnością nerek. Nie ma zatem konieczności modyfikacji dawkowania walsartanu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny  $>10$  ml/min). Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $<10$  ml/min) i pacjentów poddawanych dializie. Z tego powodu walsartan powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2 i 4.4). Walsartan niemal w całości wiąże się z białkami osocza i jest mało prawdopodobne, aby mógł być usuwany podczas dializy.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Około 70% dawki zaabsorbowanej jest eliminowane z żółcią, głównie w postaci niezmienionej. Walsartan nie podlega żadnej istotnej biotransformacji. Zaobserwowano dwukrotnie większą ekspozycję (AUC) na walsartan u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Jednakże, nie odnotowano żadnej zależności między stężeniem walsartanu w osoczu a stopniem zaburzenia czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania walsartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2, 4.3 i 4.4).

#### Dzieci i młodzież

W badaniu z udziałem 26 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 do 16 lat), otrzymujących pojedynczą dawkę zawiesiny walsartanu (średnio 0,9 do 2 mg/kg mc., maksymalna dawka 80 mg), klirens (l/h/kg) walsartanu był porównywalny w całym zakresie wieku od 1 do 16 lat i był podobny do klirensu obserwowanego u dorosłych pacjentów otrzymujących walsartan w tej samej postaci (patrz informacje na temat wchłaniania, które przedstawiono w punkcie 5.2).

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania walsartanu u dzieci i młodzieży z klirens kreatyniny  $<30$  ml/min oraz tych, u których stosowana jest dializoterapia, dlatego w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania walsartanu. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z klirens kreatyniny  $>30$  ml/min. Należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy podczas leczenia walsartanem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania karcynogennego i toksycznego wpływu na reprodukcję nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

U szczurów, dawki toksyczne dla matek (600 mg/kg/dobę) w czasie ostatnich dni ciąży oraz w okresie karmienia piersią, prowadziły do mniejszej przeżywalności, mniejszego przyrostu oraz opóźnienia (rozszerzenie małżowiny usznej oraz otwarcie kanału usznego) w rozwoju u potomstwa (patrz punkt 4.6). Dawki (600 mg/kg/dobę) stosowane u szczurów, są o około 18 razy większe niż maksymalna dawka zalecana u ludzi wyrażona w mg/m<sup>2</sup> (w obliczeniach przyjęto dawkę doustną 320 mg/dobę i masę ciała pacjenta 60 kg).

W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa duże dawki walsartanu (od 200 do 600 mg/kg mc.) spowodowały u szczurów zmniejszenie wskaźników krwinek czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznacznie zwiększone stężenie mocznika w osoczu, rozrost kanalików nerkowych i bazofilię u samców). Dawki takie (200 oraz 600 mg/kg/dobę) są o około 6 oraz 18 razy większe niż maksymalna dawka zalecana u ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> (w obliczeniach przyjęto dawkę doustną 320 mg/dobę i masę ciała pacjenta 60 kg).

U małych szerokonosych po zbliżonych dawkach zmiany były podobne, choć cięższe, szczególnie w nerkach, w których rozwinęła się nefropatia, ze zwiększonym stężeniem mocznika i kreatyniny. Przerost komórek aparatu przykłębuszkowego również zaobserwowano u obydwu gatunków. Stwierdzono, że zmiany te spowodowane były farmakologicznym działaniem walsartanu, który powoduje długo utrzymujące się niedociśnienie tętnicze, szczególnie u małych szerokonosych. W przypadku stosowania walsartanu u ludzi w dawkach terapeutycznych przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nie ma znaczenia.

#### Dzieci i młodzież

Codziennie doustne podawanie walsartanu w dawce 1 mg/kg mc./dobę (stanowiącej około 10-35% maksymalnej zalecanej dawki u pacjentów pediatrycznych wynoszącej 4 mg/kg mc./dobę, obliczonej na podstawie ekspozycji ogólnoustrojowej) nowonarodzonym lub młodym szczurom (od 7 do 70 dnia po urodzeniu) spowodowało trwałe, nieodwracalne uszkodzenie nerek. Wyżej wymienione działania stanowią przewidywane nasilenie działań farmakologicznych inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora 1 angiotensyny II; działania te obserwuje się w wyniku leczenia szczurów w pierwszych 13 dniach życia. Okres ten pokrywa się z 36 tygodniem ciąży u ludzi, a niekiedy może wydłużyć się do 44 tygodni od poczęcia. W badaniu z walsartanem na młodych osobnikach szczury otrzymywały dawki maksymalnie do 70 dnia po urodzeniu i nie można wykluczyć wpływu leczenia walsartanem na dojrzewanie nerek (4-6 tygodni po urodzeniu). Czynnościowe dojrzewanie nerek jest procesem zachodzącym w pierwszym roku życia człowieka. Z tego względu nie można wykluczyć, że dane te mają znaczenie kliniczne dla dzieci w wieku <1 roku, podczas gdy dane przedkliniczne nie budzą zastrzeżeń co do bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci starszych niż 1 rok.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Krzemionka koloidalna bezwodna  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Krospowidon  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Skrobia kukurydziana  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki:

Hypromeloza  
Makrogol  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

1, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 i 280 tabletek powlekanych.

Opakowanie szpitalne: 50 tabletek powlekanych.

Opakowanie kalendarzowe 28 i 98 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą rynku znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystanego resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

ul. Emilii Plater 53

00-113 Warszawa

Polska

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

16276

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.12.2009 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.10.2013 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Styczeń 2025 r.