

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bespres, 160 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 160 mg walsartanu.

#### Substancje pomocnicze

Każda tabletki powlekana zawiera 0,085 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E110).

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Żółte, owalne tabletki powlekane, z rowkiem umożliwiającym podział z jednej strony tabletki oraz z wytłoczonym napisem "V" po jednej stronie rowka podziału i "160" po drugiej stronie rowka podziału.

Tabletkę można podzielić na dwie równe części.

### 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 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 punkt 4.4 i 5.1).

##### Niewydolność serca

Leczenie objawowej niewydolności serca u dorosłych pacjentów, jeśli nie można zastosować inhibitorów konwertazy angiotensynowej (ACE), lub jako leczenie dodane do inhibitorów ACE, jeśli nie można zastosować leków blokujących receptory  $\beta$ -adrenergiczne (patrz punkt 4.4 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 innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Dodatkowe zastosowanie leku moczopędnego, takiego jak hydrochlorotiazyd, zwiększa hipotensyjne działanie walsartanu.

#### Stan po świeżo przebytych 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 przebytych 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 podawany równocześnie z innymi lekami stosowanymi w leczeniu niewydolności serca. Jednakże nie jest zalecana potrójna kombinacja: inhibitora ACE, leku blokującego receptory beta oraz walsartanu (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Ocena stanu pacjenta z niewydolnością serca powinna zawsze zawierać ocenę czynności nerek.

#### Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych grup pacjentów:

##### Pacjenci w podeszłym wieku

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

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny  $>10$  ml/min (patrz punkt 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 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. 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 od 1. do 6. roku życia.

#### Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat z zaburzeniami 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. 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 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.

#### Droga podania:

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość wątroby, cholestaza.
- Ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.4 i 4.6).

### **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 klirensiem 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 klirensiem 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.

Krótkotrwałe 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 angiotensynowego 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 przeżytym 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 przeżytym 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.

### Niewydolność serca

U pacjentów z niewydolnością serca, leczenie oparte na połączeniu trzech grup leków - inhibitora ACE, leku blokującego receptory beta oraz walsartanu nie wykazała klinicznie znaczących korzyści (patrz punkt 5.1). Takie połączenie leków wyraźnie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i z tego powodu nie jest zalecane.

Należy zachować ostrożność na początku leczenia u pacjentów z niewydolnością serca. Ocena stanu pacjenta z niewydolnością serca powinna zawsze zawierać ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2). Stosowanie walsartanu u pacjentów z niewydolnością serca powoduje zwykle zmniejszenie ciśnienia krwi, ale odstawienie preparatu ze względu na utrzymujące się objawowe niedociśnienie tętnicze nie jest zazwyczaj konieczne pod warunkiem przestrzegania zaleceń dotyczących dawkowania.

U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od stopnia pobudzenia układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca) leczenie inhibitorami ACE związane było z oligurią i (lub) postępującą azotemią oraz, w rzadkich przypadkach, z ostrą niewydolnością nerek. Ponieważ walsartan jest antagonistą receptora angiotensyny II i działa hamująco na układ renina-angiotensyna-aldosteron, nie można wykluczyć, że stosowanie walsartanu może powodować zaburzenia czynności nerek.

### 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.

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

### Nie jest zalecane równoczesne stosowanie

#### Lit

Donoszono o przemijającym zwiększeniu stężenia litu w surowicy i nasileniu jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE. W związku z brakiem doświadczenia w zakresie jednoczesnego stosowania walsartanu i litu, nie zaleca się takiego połączenia leków. Jeżeli równoczesne stosowanie obu leków jest konieczne, zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia litu we krwi.

### 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.

#### 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 inhibitorów 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 punkt 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 (patrz punkt 4.3 i 4.6).

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 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 punkt 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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak badań dotyczących wpływu walsartanu na zdolność prowadzenia pojazdów. Podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu należy wziąć pod uwagę, że czasami mogą wystąpić zawroty głowy i uczucie zmęczenia.

#### 4.8 Działania niepożądane

W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem 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), włączając jednorazowe zgłoszenia. 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 naczyń</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
<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, 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 z udziałem 561 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 18 lat. 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 18 lat, a wcześniej zgłaszanym profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

Ocena funkcji neuropoznawczych 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.

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu z udziałem 90 dzieci w wieku 1-6 lat, kontynuowanym jako 12-miesięczne przedłużone badanie otwarte odnotowano dwa zgony i pojedyncze przypadki znacznego zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych. Zdarzenia te wystąpiły w populacji pacjentów z istotnymi współistniejącymi chorobami. Związek przyczynowy z leczeniem walsartanem nie został ustalony. W drugim badaniu, do którego włączono 75 dzieci w wieku 1-6 lat nie odnotowano żadnych przypadków znacznego zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych ani zgonów związanych z leczeniem walsartanem.

U dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek częściej obserwowano hiperkaliemię.

Profil bezpieczeństwa obserwowany w kontrolowanych badaniach klinicznych u 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 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
<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	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

#### 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 angiotensynowej (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 znamiennej 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.

Nagle 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 µg/min; amlodypina: 55,4 µg/min), z normalnym lub zwiększonym ciśnieniem tętniczym i z zachowaną funkcją nerek (stężenie kreatyniny we krwi  $< 120$  µmol/l). Po 24 tygodniach, UAE zmniejszyło się ( $p < 0,001$ ) o 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 to -19,1) w grupie leczonej walsartanem oraz o około 3% (-1,7 µg/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 mmHg) oraz cukrzycą typu II, albuminurią (średnio = 102 µg/min; 20-700 µg/min) oraz z zachowaną funkcją nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy = 80 µmol/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 tygodni, 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 zawale 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. Pierwszorzędownym 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 zakończonym śmiercią (drugorzędowy punkt końcowy).

Profil bezpieczeństwa stosowania walsartanu był zgodny z obrazem klinicznym pacjentów leczonych po przebytych 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 przebytych 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 rzężenia, 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.

### 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 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 innym badaniu klinicznym z udziałem 300 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 6 do 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.

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

Pacjenci w wieku od 1 do 6 lat uczestniczyli w dwóch badaniach klinicznych (odpowiednio po 90 i 75 pacjentów). Do badań tych nie włączono dzieci w wieku poniżej 1 roku. W pierwszym badaniu skuteczność walsartanu porównywano z placebo, jednak nie udało się wykazać zależności reakcji na leczenie od dawki. W drugim badaniu, podawanie większych dawek walsartanu było związane z większym obniżeniem ciśnienia tętniczego, jednak zależność reakcji na leczenie od dawki nie osiągnęła znamienności statystycznej, a różnica pomiędzy grupą, w której podawano substancję czynną a grupą przyjmującą placebo nie była istotna (patrz punkt 4.8).

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**

### Absorpcja:

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.

### Biotransformacja:

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.

### Wydalenie:

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 osoczowego, 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

Okolo 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.

#### Zaburzenia 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 >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 (rozszczip 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 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 małp 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 małp 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 żółty (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

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 opakowania muszą być dostępne na rynku.

#### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania leku do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny 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(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

16277

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

15.12.2009 r.

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

kwiecień 2011