

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diovan, 3 mg/ml, roztwór doustny

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 3 mg walsartanu (*Valsartanum*).

#### Substancje pomocnicze:

Każdy ml roztworu zawiera 0,3 g sacharozy, 1,22 mg parahydroksybeznoesanu metylu (E218), 5 mg poloksameru (188), 0,99 mg glikolu propylenowego (E1520) i 3,72 sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Przejrzysty roztwór, bezbarwny do bladożółtego.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży w wieku od 1 do poniżej 18 lat.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

W przypadku dzieci i młodzieży, które nie mogą połykać tabletek, zaleca się stosowanie roztworu doustnego Diovan. Ekspozycja ustrojowa i maksymalne stężenie walsartanu w osoczu są około 1,7- i 2,2-krotnie wyższe w przypadku roztworu w porównaniu do tabletek.

##### Dzieci w wieku od 1 roku do poniżej 6 lat

Zazwyczaj zalecana dawka początkowa to 1 mg/kg mc. raz na dobę. W poniższej tabeli przedstawiono objętość produktu leczniczego Diovan w postaci roztworu doustnego odpowiadającą niektórym dawkom.

| Masa ciała dziecka | Dawka walsartanu (dla zazwyczaj zalecanej dawki początkowej wynoszącej 1 mg/kg mc.) | Objętość produktu leczniczego Diovan w postaci roztworu doustnego |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 10 kg              | 10 mg                                                                               | 3,5 ml                                                            |
| 15 kg              | 15 mg                                                                               | 5,0 ml                                                            |
| 20 kg              | 20 mg                                                                               | 6,5 ml                                                            |
| 25 kg              | 25 mg                                                                               | 8,5 ml                                                            |
| 30 kg              | 30 mg                                                                               | 10 ml                                                             |

W niektórych przypadkach, jeśli konieczne jest szybsze zmniejszenie ciśnienia tętniczego, można rozważyć wyższą dawkę początkową (2 mg/kg mc.). Dawkę należy dostosować w zależności od

uzyskanego działania przeciwnadciśnieniowego oraz tolerancji produktu. Maksymalna dawka wynosi 4 mg/kg mc. raz na dobę. Dawek powyżej 4 mg/kg mc. nie badano u dzieci w wieku od 1 roku do poniżej 6 lat.

Gdy dziecko ukończy 6 lat, zaleca się rozpoczęcie dawkowania w sposób zalecany u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Jednak u niektórych dzieci można stosować wyższe dawki walsartanu niż najwyższa dawka zalecana u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Jeżeli taka dawka jest dobrze tolerowana, można ją stosować w dalszym ciągu, przy jednoczesnym ścisłym monitorowaniu ciśnienia tętniczego i tolerancji leczenia.

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

Dawka początkowa produktu leczniczego Diovan w postaci roztworu doustnego wynosi 20 mg (co odpowiada 7 ml roztworu) raz na dobę u dzieci i młodzieży o masie ciała mniejszej niż 35 kg oraz 40 mg (co odpowiada 13 ml roztworu) raz na dobę u dzieci i młodzieży o masie ciała 35 kg i większej. Dawkę produktu leczniczego należy dostosować w zależności od działania przeciwnadciśnieniowego, maksymalna dawka nie może być większa niż 40 mg walsartanu raz na dobę (co odpowiada 13 ml roztworu) u dzieci i młodzieży o masie ciała mniejszej niż 35 kg oraz 80 mg walsartanu (co odpowiada 27 ml roztworu) u dzieci i młodzieży o masie ciała 35 kg i większej. W przypadku dzieci, które rozpoczęły już przyjmowanie walsartanu przed ukończeniem szóstego roku życia, należy zapoznać się z dawkowaniem zalecanym u dzieci w wieku od 1 roku do poniżej 6 lat.

#### Zmiana leczenia produktem leczniczym Diovan w postaci tabletek na leczenie produktem leczniczym Diovan w postaci roztworu doustnego

Nie zaleca się zmiany leczenia produktem leczniczym Diovan w postaci tabletek na leczenie produktem leczniczym Diovan w postaci roztworu doustnego, o ile nie wymaga tego stan kliniczny pacjenta.

W przypadku, gdy zmiana leczenia produktem leczniczym Diovan w postaci tabletek na leczenie produktem leczniczym Diovan w postaci roztworu doustnego jest konieczna ze względów klinicznych, należy dostosować dawkę walsartanu zgodnie z opisem podanym w tabeli poniżej. Należy uważnie kontrolować ciśnienie tętnicze. Dawka powinna zostać ustalona na podstawie uzyskanego zmniejszenia ciśnienia tętniczego oraz tolerancji leku.

| Tabletki         | Roztwór                                                                                         |                               |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Dawka walsartanu | Dawka walsartanu dostarczana w przypadku zmiany postaci leku                                    | Objętość, jaką należy przyjąć |
| 40 mg            | 20 mg                                                                                           | 7 ml                          |
| 80 mg            | 40 mg                                                                                           | 13 ml                         |
| 160 mg           | 80 mg                                                                                           | 27 ml                         |
| 320 mg           | Nie zaleca się stosowania roztworu ze względu na konieczność przyjęcia dużej objętości roztworu | Nie dotyczy                   |

W przypadku, gdy zmiana leczenia produktem leczniczym Diovan w postaci roztworu doustnego na leczenie produktem leczniczym Diovan w postaci tabletek jest konieczna ze względu na stan kliniczny, początkowo należy podawać taką samą dawkę w miligramach. Następnie, należy często kontrolować ciśnienie tętnicze, ze względu na możliwość przyjęcia za małej dawki. Dawka powinna zostać ustalona na podstawie uzyskanego zmniejszenia ciśnienia tętniczego oraz tolerancji leku.

Produktu leczniczego Diovan w postaci tabletek nie należy stosować u dzieci w wieku od 1 roku do 5 lat oraz pacjentów mających trudności z połykaniem tabletek.

#### Dzieci w wieku poniżej 1 roku

Dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2. Nie określono jednak bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Diovan u dzieci w wieku poniżej 1 roku.

#### Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do poniżej 18 lat z zaburzeniami czynności nerek

Nie badano stosowania produktu leczniczego 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 1 do poniżej 18 lat z zaburzeniami czynności wątroby

Podobnie jak u dorosłych pacjentów, produkt leczniczy Diovan 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 produktu leczniczego Diovan dzieciom i młodzieży z 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

Produkt leczniczy Diovan 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 podania

Diovan może być przyjmowany niezależnie od posiłków.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; (patrz punkt 6.1).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby i cholestaza.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Diovan z produktami zawierającymi aliskiren 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

Produkt leczniczy nie jest zalecany w przypadku jednoczesnego stosowania suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna itp.). Należy zapewnić odpowiednią kontrolę stężenia potasu.

#### Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ jak dotąd brak doświadczeń odnośnie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego 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

Produkt leczniczy Diovan 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 na początku leczenia produktem leczniczym Diovan 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

produktem leczniczym Diovan 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 produktu leczniczego Diovan nie zostało ustalone.

Krótkotrwałe podawanie produktu leczniczego Diovan 12 pacjentom z wtórnym nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym 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 mogą powodować zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej leczonych walsartanem zaleca się, jako środek ostrożności, regularne kontrole czynności nerek.

#### Przeszczep nerek

Dotychczas brak jest doświadczeń w zakresie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Diovan u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

#### Hiperaldosteronizm pierwotny

Produktu leczniczego Diovan nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem z uwagi na zahamowanie aktywności układu renina-angiotensyna u tych osób.

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

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

#### Cukrzyca

Produkt leczniczy Diovan w postaci roztworu doustnego zawiera 0,3 g sacharozy na mililitr. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z cukrzycą.

#### Dziedziczna nietolerancja fruktozy, zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedobór sacharazy-izomaltazy

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni stosować produktu leczniczego Diovan w postaci roztworu doustnego, ponieważ zawiera on sacharozę.

#### Parahydroksybenzoesan metylu

Produkt leczniczy Diovan w postaci roztworu doustnego zawiera parahydroksybenzoesan metylu, który może powodować reakcje alergiczne (możliwe są reakcje opóźnione).

#### Poloxamer

Produkt leczniczy Diovan w postaci roztworu doustnego zawiera poloksamer (188), który może powodować luźne stolce.

#### Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 3,72 mg sodu na ml, co odpowiada 0,19% maksymalnej dziennej podaży 2 g sodu dla osoby dorosłej, zalecanej przez Światową Organizację Zdrowia

#### Ciąża

W trakcie ciąży nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA). Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest nieodzowne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania

w trakcie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

Obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący zwężenie dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka zaobserwowano u pacjentów leczonych walsartanem; u niektórych z tych pacjentów już wcześniej występował obrzęk naczynioruchowy po zastosowaniu innych leków, w tym inhibitorów ACE. Należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Diovan u pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy oraz nie należy ponownie podawać produktu leczniczego Diovan u tych pacjentów (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.

#### Inne uwarunkowania zależne od czynności układu renina-angiotensyna

U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny związane było z oligurią i (lub) postępującą azotemią oraz, w rzadkich przypadkach, z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Ponieważ walsartan jest antagonistą receptora angiotensyny II, nie można wykluczyć, że stosowanie produktu leczniczego Diovan może być związane z zaburzeniami czynności nerek.

#### Podwójna blokada układu renina- angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny (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, leków z grupy ARB 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 leków z grupy ARB.

#### Dzieci i młodzież

##### Zmiana postaci farmaceutycznej

Produkt leczniczy Diovan w postaci roztworu doustnego nie jest biorównoważny do tabletek, w związku z tym, nie powinno się zmieniać leczenia o ile nie jest to konieczne ze względów klinicznych. Zalecenia odnośnie dawkowania, patrz punkt 4.2.

##### Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania produktu leczniczego 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 (patrz punkty 4.2 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 czynność nerek.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Podobnie jak u dorosłych pacjentów, produkt leczniczy Diovan 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 z podawaniem produktu leczniczego Diovan dzieciom i młodzieży z 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 produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna (RAA) lekami z grupy ARB, inhibitorami ACE lub aliskirenem

Dane kliniczne wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, leków z grupy ARB 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).

#### Jednoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

##### *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 z produktem leczniczym Diovan. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, należy monitorować stężenie litu w surowicy krwi. W przypadku przyjmowania także leków moczopędnych, ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu może się prawdopodobnie zwiększyć.

#### *Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli kuchennej zawierające potas i inne substancje, które mogą zwiększać stężenie potasu*

Jeśli zostanie stwierdzona konieczność zastosowania produktu leczniczego wpływającego na stężenie potasu jednocześnie z walsartanem, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

#### Wymagana ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu

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

W przypadku jednoczesnego podawania antagonistów receptora angiotensyny II z NLPZ może nastąpić osłabienie działania hipotensyjnego. Ponadto jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II i NLPZ może prowadzić do podwyższonego ryzyka pogorszenia się czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi. Z tego względu zaleca się kontrolę czynności nerek na początku leczenia, jak również zapewnienie odpowiedniego nawodnienia pacjenta.

#### Białka 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 lekowych walsartanu nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji z walsartanem i żadną z następujących substancji: cymetydyna, warfaryna, furosemid, digoksyna, atenolol, indometacyna, hydrochlorotiazyd, amlodypina i 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

Nie zaleca się stosowania leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) w trakcie pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie leków AIIRA jest przeciwwskazane w trakcie drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po podaniu inhibitorów ACE w trakcie pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne, jednak nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Brak jest danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego ze stosowaniem AIIRA, niemniej takie ryzyko może istnieć dla tej klasy leków. Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest nieodzowne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Stwierdzono, że przyjmowanie AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie fetotoksyczne (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz toksyczne u noworodków (niewydolność nerek, hipotonia, hiperkaliemia) – patrz również punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”.

W razie ekspozycji na AIIRA począwszy od drugiego trymestru ciąży zaleca się kontrolne badania ultrasonograficzne czynności nerek i rozwoju czaszki płodu.

Niemowlęta, których matki stosowały AIIRA, należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku hipotonii (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

##### Karmienie piersią

Z uwagi na brak informacji dotyczących stosowania walsartanu w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się produktu leczniczego Diovan i zaleca się zastosowanie leków o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

##### 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 doustne dawki 320 mg/dobę pacjentowi o masie ciała 60 kg).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych. W trakcie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu należy wziąć pod uwagę możliwość występowania zawrotów głowy lub uczucia zmęczenia.

#### **4.8 Działania niepożądane**

W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ogólna częstość występowania działań niepożądanych w grupie leczonej walsartanem była porównywalna z częstością występującą w grupie otrzymującej placebo i odpowiadała jego właściwościom farmakologicznym. Wydaje się, że częstość występowania działań niepożądanych nie

była związana z dawką ani czasem trwania leczenia; nie wykazano również związku z płcią, wiekiem lub rasą pacjentów.

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

### **Działania niepożądane**

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według częstości ich występowania (najczęstsze działania wymieniono w pierwszej kolejności) w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), w tym pojedyncze przypadki. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Nie dla wszystkich działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i w badaniach laboratoryjnych jest możliwe ustalenie częstości ich występowania, dlatego wymienione są z określeniem częstości jako „nieznana”.

#### **- Nadciśnienie tętnicze**

|                                                                       |                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                             |                                                                                          |
| Nieznana                                                              | Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu, neutropenia, małopłytkowość |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                             |                                                                                          |
| Nieznana                                                              | Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza                                                 |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                            |                                                                                          |
| Nieznana                                                              | Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, 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                                                        | Bóle brzucha                                                                             |
| Bardzo rzadko                                                         | Obrzęk naczynioruchowy jelit                                                             |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           |                                                                                          |
| Nieznana                                                              | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, 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                                                              | Bóle 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                                                        | Uczucie zmęczenia                                                                        |

### **Dzieci i młodzież**

#### **Nadciśnienie tętnicze**

Działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych (dla których wydłużono czas trwania badania lub



przeprowadzono badanie przedłużone) i w jednym badaniu otwartym. W badaniach tych uczestniczyło 711 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do mniej niż 18 lat z przewlekłą chorobą nerek (PChN) lub bez, z czego 560 pacjentów otrzymywało 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 mniej niż 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 produktem leczniczym Diovan nie miało całościowego, istotnego klinicznie, niekorzystnego wpływu na te funkcje.

Przeprowadzono zbiorczą analizę z udziałem 560 pacjentów pediatrycznych (w wieku 6-17 lat) z nadciśnieniem otrzymujących walsartan w monoterapii [n=483] lub leczenie skojarzone lekami przeciwnadciśnieniowymi obejmującymi walsartan [n=77]. U 85 spośród 560 pacjentów (15,2%) występowała przewlekła choroba nerek (PChN) (początkowa wartość GFR <90 ml/min/1,73m<sup>2</sup> pc.). Łącznie 45 (8,0%) pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych. Działania niepożądane wystąpiły ogółem u 111 (19,8%) pacjentów, a najczęstszymi z nich był ból głowy (5,4%), zawroty głowy (2,3%) i hiperkaliemia (2,3%). U pacjentów z PChN najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: hiperkaliemia (12,9%), ból głowy (7,1%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (5,9%) i hipotensja (4,7%). U pacjentów bez PChN najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy (5,1%) i zawroty głowy (2,7%). Działania niepożądane obserwowano częściej u pacjentów otrzymujących walsartan w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi niż u pacjentów otrzymujących sam walsartan.

Przeciwnadciśnieniowe działanie walsartanu u dzieci w wieku od 1 roku do <6 lat oceniano 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 <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 produktu leczniczego Diovan. W pozostałych dwóch badaniach, w których randomizacji poddano 202 dzieci w wieku od 1 roku do <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 <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 prowadzonego metodą próby otwartej lub w trakcie badania przedłużającego czterech (2,1%) pacjentów 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 niepożądanym leku był spadek apetytu, który zgłaszało 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.

Hiperkaliemię częściej obserwowano u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do <18 lat z współistniejącą przewlekłą chorobą nerek (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 <18 lat.

Profil bezpieczeństwa obserwowany w kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów w stanie po zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca różni się od ogólnego profilu bezpieczeństwa stwierdzanego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Może być to związane z pierwotną chorobą pacjenta. Działania niepożądane, które wystąpiły u dorosłych pacjentów w stanie po zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca, są wymienione poniżej:

- Stan po zawale mięśnia sercowego i (lub) niewydolność serca (wyłącznie u dorosłych pacjentów)

|                                                                       |                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                             |                                                                      |
| Nieznana                                                              | Małopłytkowość                                                       |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                             |                                                                      |
| Nieznana                                                              | Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza                             |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                            |                                                                      |
| Niezbyt często                                                        | Hiperkaliemia                                                        |
| Nieznana                                                              | Zwiększenie stężenia potasu w surowicy<br>hiponatremia               |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |                                                                      |
| Często                                                                | Zawroty głowy, zawroty głowy związane z pozycją ciała                |
| Niezbyt często                                                        | Omdlenie, bóle 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 tętnicze, 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                                                              | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych                           |
| <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                                                              | Bóle 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 stężenia azotu mocznikowego we krwi                      |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                    |                                                                      |
| Niezbyt często                                                        | Oslabienie, uczucie zmęczenia                                        |

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 produktu leczniczego Diovan może spowodować znaczne niedociśnienie tętnicze, co może doprowadzić do obniżonego poziomu świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu.

### Leczenie

Postępowanie po przedawkowaniu zależy od czasu przyjęcia produktu leczniczego i rodzaju oraz ciężkości objawów; najistotniejsze jest ustabilizowanie krążenia.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach i skorygować objętość krwi krążącej.

Zastosowanie hemodializy w celu usunięcia walsartanu z krążenia jest mało skuteczne.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora angiotensyny II (standard), kod ATC: C09CA03

Walsartan po podaniu doustnym jest aktywnym, silnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT<sub>1</sub>, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT<sub>1</sub> przez walsartan może stymulować odblokowany receptor AT<sub>2</sub>, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do działania 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 stwierdzono, aby walsartan wiązał się lub blokował inne receptory hormonów lub kanały jonowe, o których wiadomo, że są istotne w regulacji sercowo-naczyniowej.

Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (ACE, znanej również jako kininaza II), która przekształca Ang I w Ang II i powoduje rozpad bradykininy. Z uwagi na brak wpływu na ACE i brak nasilania działania bradykininy lub substancji P, prawdopodobieństwo wystąpienia kaszlu przy stosowaniu antagonistów receptora angiotensyny II jest niewielkie. 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 i 19,0% przyjmujących tiazydowe leki moczopędne skarżyło się na występowanie kaszlu w porównaniu z 68,5% pacjentów leczonych inhibitorami ACE ( $P < 0,05$ ).

### Stosowanie u dorosłych

Podawanie produktu leczniczego Diovan 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 obniżenie ciśnienia tętniczego jest osiągane w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od przyjęcia dawki. Podczas wielokrotnego podawania działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni, a maksymalny efekt osiągany jest w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia. Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazylem znacząco zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego.

Nagłe przerwanie leczenia produktem leczniczym Diovan nie było związane z występowaniem tzw. nadciśnienia z odbicia ani innymi zdarzeniami niepożądanymi o znaczeniu klinicznym.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią wykazano, że walsartan zmniejsza wydalanie albumin w moczu. W badaniu MARVAL (ang. *Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) oceniono zmniejszanie wydalania albumin w moczu (UAE) podczas leczenia walsartanem (80-160 mg/dobę) w porównaniu z amlodypiną (5-10 mg/dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średnia wieku: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58 µg/min; amlodypina: 55,4 µg/min), prawidłowym lub wysokim ciśnieniem tętniczym oraz z zachowaną czynnością nerek (stężenie kreatyniny we krwi <120 µmol/l). Po 24 tygodniach UAE zmniejszyło się ( $p<0,001$ ) o 42% (-24,2 µg/min; 95% przedział ufności: -40,4 do -19,1) u pacjentów leczonych walsartanem i o około 3% (-1,7 µg/min; 95% przedział ufności: -5,6 do 14,9) u pacjentów leczonych amlodypiną pomimo podobnych wskaźników zmniejszenia ciśnienia tętniczego w obu grupach. W badaniu DROP (ang. *Diovan Reduction of Proteinuria*) dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w zakresie zmniejszania UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze = 150/88 mmHg) z cukrzycą typu 2, albuminurią (średnia = 102 µg/min; 20-700 µg/min) i zachowaną czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy = 80 µmol/l). Przeprowadzono randomizację pacjentów do grup przyjmujących walsartan w 3 dawkach (160, 320 i 640 mg/dobę). Leczenie prowadzono przez 30 tygodni. Celem badania było ustalenie optymalnej dawki walsartanu w zakresie zmniejszania UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach nastąpiło znaczne zmniejszenie procentowe UAE o 36% w stosunku do poziomu początkowego w grupie leczonej walsartanem w dawce 160 mg (95% przedział ufności: 22% do 47%) i o 44% w grupie leczonej walsartanem w dawce 320 mg (95% przedział ufności: 31% do 54%). Stwierdzono, że dawka 160-320 mg walsartanu powodowała klinicznie istotne zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2.

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

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmista<sup>r</sup>artan 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 (patrz punkt 4.4).

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) względem grupy placebo.

#### Nadciśnienie tętnicze (dzieci i młodzież)

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 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 w 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 zrandomizowano 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 krwi 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 mniej niż 18 lat, osoby spełniające kryteria włączenia zrandomizowano 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 kwalifikacji (skurczowe ciśnienie krwi  $\geq 95$ -ego percentyla odpowiedniego dla wieku, płci i wzrostu) otrzymywali walsartan przez 18 miesięcy w celu oceny bezpieczeństwa i tolerancji. Spośród 150 pacjentów uczestniczących w tym badaniu, 41 otrzymywało jednocześnie lek przeciwnadciśnieniowy. Wielkość dawek początkowych i dawek podtrzymujących ustalano według kategorii masy ciała. Pacjenci ważący od  $\geq 18$  do < 35 kg, od  $\geq 35$  do < 80 kg i od  $\geq 80$  do < 160 kg otrzymywali 40 mg, 80 mg i 160 mg, a po jednym tygodniu dawki zostały zwiększone odpowiednio do 80 mg, 160 mg i 320 mg. U połowy włączonych pacjentów (50,0%,  $n=75$ ) występowała PChN, przy czym u 29,3% (44) pacjentów występowała PChN w stadium 2 (GFR 60 – 89 ml/min/1,73m<sup>2</sup> pc.) lub stadium 3 (GFR 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> pc.). Średnie zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi wyniosło 14,9 mmHg u wszystkich pacjentów (wartość początkowa 133,5 mmHg), 18,4 mmHg u pacjentów z PChN (wartość początkowa 131,9 mmHg) i 11,5 mmHg u pacjentów bez PChN (wartość początkowa 135,1 mmHg). Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ogólną kontrolę ciśnienia krwi (zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie krwi

<95-ego percentyla) był nieznacznie większy w grupie pacjentów z PChN (79,5%) w porównaniu z grupą 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 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 produktem leczniczym Diovan we wszystkich podgrupach pacjentów pediatrycznych z niewydolnością serca oraz z niewydolnością serca po świeżo przeżytym zawałe mięśnia sercowego. Patrz punkt 4.2, informacja dotycząca stosowania leku u pacjentów pediatrycznych.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie:

Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenie walsartanu w osoczu występuje po 2-4 godzinach w przypadku tabletek oraz po 1-2 godzinach w przypadku roztworu. Średnia bezwzględna biodostępność leku wynosi 23% i 39% odpowiednio po podaniu tabletek i roztworu. Ekspozycja ustrojowa i maksymalne stężenie walsartanu w osoczu są około 1,7- i 2,2-krotnie wyższe w przypadku roztworu w porównaniu do tabletek.

W przypadku podania walsartanu z pokarmem pole pod krzywą (AUC) dla walsartanu jest zmniejszone o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) o około 50%, chociaż od około 8. godziny po podaniu dawki stężenia walsartanu w osoczu są podobne w grupie przyjmującej lek z posiłkiem i w grupie przyjmującej lek na czczo. Wraz ze zmniejszeniem AUC nie następuje jednak klinicznie istotne osłabienie działania terapeutycznego, dlatego walsartan można podawać niezależnie od posiłków.

### Dystrybucja:

Objętość dystrybucji walsartanu w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje na brak rozległej dystrybucji walsartanu w tkankach. Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (94–97%), głównie z albuminami.

### Biotransformacja:

Walsartan nie ulega biotransformacji w większym stopniu, ponieważ jedynie około 20% dawki jest wykrywane w postaci metabolitów. Hydroksymetabolit został wykryty w osoczu w małych stężeniach (poniżej 10% pola pod krzywą (AUC) dla walsartanu). Metabolit ten jest farmakologicznie nieczynny.

### Eliminacja:

Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h i  $t_{1/2\beta}$  około 9 h). Walsartan jest wydalany przede wszystkim z żółcią w kale (około 83% dawki) i przez nerki w moczu (około 13% dawki), głównie w postaci niezmienionej. Po podaniu dożylnym klirens walsartanu

z osocza wynosi około 2 l/h, a klirens nerkowy około 0,62 l/h (około 30% całkowitego klirensu). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

### Specjalne grupy pacjentów

#### Zaburzenia czynności nerek

Zgodnie z oczekiwaniami w stosunku do substancji, której klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osoczowego, nie zaobserwowano korelacji między czynnością nerek i ogólnoustrojową ekspozycją na walsartan. Nie ma zatem konieczności modyfikacji dawkowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >10 ml/min). Obecnie brak jest doświadczeń dotyczących bezpiecznego stosowania leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny <10 ml/min i pacjentów dializowanych, dlatego walsartan należy stosować ostrożnie w tych grupach pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, dlatego zastosowanie dializy w celu usunięcia walsartanu z krążenia jest mało skuteczne.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Około 70% wchłanianej dawki jest wydalone z żółcią, zasadniczo w niezmienionej postaci. Walsartan nie ulega biotransformacji w istotnym stopniu. U pacjentów z niewydolnością wątroby w stopniu łagodnym do umiarkowanego zaobserwowano podwojenie ekspozycji (AUC) w porównaniu ze zdrowymi osobami. Jednakże nie zaobserwowano korelacji między stężeniem walsartanu w osoczu krwi a stopniem zaburzenia czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Diovan wśród pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 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 produkt leczniczy w tej samej postaci (patrz informacje na temat wchłaniania, które przedstawiono w punkcie 5.2).

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania produktu leczniczego 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 >30 ml/min. Należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy podczas leczenia walsartanem (patrz punkty 4.2 i 5.2).

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

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, farmakologii, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U szczurów toksyczne dawki u matki (600 mg/kg mc./dobę) w trakcie ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do mniejszego wskaźnika przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (oddzielnie małżowiny usznej i otwór w kanale słuchowym) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Dawki stosowane u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m<sup>2</sup> pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa duże dawki walsartanu (od 200 do 600 mg/kg mc.) powodowały u szczurów zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznacznie zwiększone stężenie mocznika w osoczu, rozrost kanalików nerkowych i bazofilii u samców). Dawki stosowane u szczurów (200 do 600 mg/kg

mc./dobę) są około 6-krotnie i 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m<sup>2</sup> pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

U małą szerokonosych po zastosowaniu podobnych dawek zmiany były zbliżone, choć cięższe, szczególnie ze strony nerek, gdzie zmiany rozwinęły się w nefropatię, obejmującą również zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny.

W przypadku obu gatunków zaobserwowano również przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Stwierdzono, że wszystkie zmiany zostały spowodowane farmakologicznym działaniem walsartanu, który powoduje długo utrzymujące się niedociśnienie tętnicze, szczególnie u małą szerokonosych. W przypadku stosowania walsartanu u ludzi w dawkach terapeutycznych wydaje się, że przerost komórek aparatu przykłębuszkowego raczej nie występuje.

#### Dzieci i młodzież

Codziennie doustne podawanie walsartanu w dawce 1 mg/kg mc./dobę (stanowiącej około 35% maksymalnej zalecanej dawki u pacjentów pediatrycznych wynoszącej 4 mg/kg mc./dobę, obliczonej na podstawie ekspozycji ogólnoustrojowej) nowonarodzonemu lub młodemu 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**

Sacharoza  
Parahydroksybenzoesan metylu (E218)  
Sorbiniu potasu  
Poloksamer (188)  
Cytrynowy kwas,  
Cytrynian sodu  
Aromat jagodowy (538926 C)  
Glikol propylenowy (E1520)  
Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)  
Kwas chlorowodorowy (do dostosowania pH)  
Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

18 miesięcy

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Po otwarciu, butelkę można przechowywać przez okres do 3 miesięcy w temperaturze poniżej 30°C.



## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka o pojemności 180 ml ze szkła bursztynowego typu III, z białą nakrętką z polipropylenu, chroniącą przed dostępem dzieci, składającą się z polietylenowego krążka uszczelniającego i żółtego lub bezbarwnego pierścienia zabezpieczającego przed otwarciem butelki. Ponadto, opakowanie zawiera jeden zestaw do podawania produktu leczniczego składający się z jednej polipropylenowej strzykawki dawkującej o pojemności 5 ml, jednego łącznika i jednego polipropylenowego pojemnika dozującego o pojemności 30 ml.

Wielkość opakowania: 1 butelka zawierająca 160 ml roztworu doustnego.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

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

Novartis Poland Sp. z o.o.  
ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa

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

17043

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 czerwca 2010  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 lutego 2016

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

04/2025