

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dipper-Mono, 320 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 320 mg walsartanu (*Valsartanum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Ciemnoszarofioletowa, owalna, lekko wypukła tabletki powlekana o przybliżonych wymiarach 17,6 mm x 8,1 mm, ze ściętymi krawędziami, z linią podziału po jednej stronie oraz wytłoczonym symbolem „DC” po jednej stronie linii i symbolem „DC” po jej drugiej stronie, a także symbolem „NVR” na drugiej stronie tabletki.

Linia podziału na tabletki ułatwia tylko jej rozkruszenie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Nadciśnienie tętnicze

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa produktu Dipper-Mono wynosi 80 mg raz na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe występuje zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, ale maksymalne działanie uzyskuje się w ciągu 4 tygodni. U niektórych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia, dawkę można zwiększyć do 160 mg, a maksymalnie do 320 mg.

Produkt Dipper-Mono można również podawać z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Dodanie leku moczopędnego (takiego jak hydrochlorotiazyd) dodatkowo obniża ciśnienie tętnicze u tych pacjentów.

##### Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

##### Osoby w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki dla pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna.

##### Zaburzenia czynności nerek

U dorosłych pacjentów z klirens kreatyniny  $>10$  ml/min dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie walsartanu i aliskirenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), patrz punkt 4.3.

### Cukrzyca

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie walsartanu i aliskirenu u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.3).

### Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu Dipper-Mono jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, marskością żółciową i u pacjentów z zastojem żółci (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez zastoju żółci dawka walsartanu nie powinna być większa niż 80 mg.

### Dzieci i młodzież

#### Nadciśnienie tętnicze u dzieci i młodzieży

Dipper-Mono nie jest dostępny w postaci roztworu doustnego. Jeśli konieczne jest zastosowanie roztworu doustnego, należy zapoznać się z innymi produktami dostępnymi na rynku.

W przypadku dzieci i młodzieży, które nie mogą połykać tabletek, zaleca się stosowanie roztworu doustnego zawierającego walsartan. 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 i młodzież w wieku od 6 do poniżej 18 lat*

Dawka początkowa produktu leczniczego Dipper-Mono dla dzieci o masie ciała mniejszej niż 35 kg wynosi 40 mg raz na dobę, a o masie ciała 35 kg lub większej wynosi 80 mg raz na dobę. Dawkę produktu leczniczego należy dostosować w zależności od uzyskanego działania przeciwnadciśnieniowego i tolerancji produktu leczniczego. Maksymalne dawki produktu leczniczego oceniane w badaniach klinicznych podano w poniższej tabeli.

W badaniach nie oceniano dawek większych od wymienionych, dlatego nie są one zalecane.

| Masa ciała        | Maksymalna dawka leku w postaci tabletek 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                                                                    |

W przypadku dzieci, które rozpoczęły już przyjmowanie walsartanu przed ukończeniem szóstego roku życia, należy zapoznać się z dawkowaniem roztworu doustnego zawierającego walsartan (dzieci w wieku od 1 roku do <6 lat).

#### *Dzieci w wieku poniżej 6 lat*

W przypadku dzieci w wieku od 1 roku do 5 lat oraz pacjentów mających trudności z połykaniem tabletek zaleca się stosowanie produktu leczniczego zawierającego walsartan w postaci roztworu doustnego. Dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, jednak nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Dipper-Mono u dzieci w wieku od 1 roku do 6 lat.

#### *Zamiana postaci leku z roztworu doustnego zawierającego walsartan na tabletki zawierające walsartan*

Jeśli zamiana postaci leku z roztworu doustnego zawierającego walsartan na tabletki zawierające walsartan jest uznana za niezbędną z klinicznego punktu widzenia, należy początkowo podawać tę samą dawkę podaną w miligramach. Następnie należy często kontrolować ciśnienie krwi, uwzględniając potencjalne zbyt małą dawkę, i dalej dostosowywać dawkę w oparciu o odpowiedź dotyczącą ciśnienia krwi i tolerancję.

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

Nie badano stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny <30 ml/min oraz pacjentów poddawanych dializie, dlatego nie zaleca się stosowania walsartanu w tej grupie

wiekowej. Dostosowanie dawki u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny większym niż 30 ml/min nie jest konieczne. Należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

Podobnie jak u pacjentów dorosłych, stosowanie produktu Dipper-Mono jest przeciwwskazane u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby i u pacjentów z zastojem żółci (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania walsartanu u dzieci i młodzieży z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. Dawka walsartanu dla tych pacjentów nie powinna być większa niż 80 mg.

#### Sposób podawania

Dipper-Mono można przyjmować niezależnie od posiłków, popijając wodą.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość wątroby i zastój żółci.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu Dipper-Mono z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), patrz punkty 4.5 i 5.1.

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

#### Hiperkaliemia

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z suplementami potasu, lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, zamiennikami soli zawierającymi potas lub z innymi lekami, które mogą zwiększyć stężenie potasu (m.in. z heparyną). Należy kontrolować stężenie potasu.

#### Zaburzenia czynności nerek

Dotąd brak doświadczenia dotyczącego bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u pacjentów z klirensiem kreatyniny  $< 10 \text{ ml/min}$  i pacjentów poddawanych dializie, dlatego walsartan należy stosować u nich ostrożnie. Modyfikacja dawki dla dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny  $> 10 \text{ ml/min}$  nie jest konieczna (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny (w tym walsartanu) lub inhibitorów ACE z aliskirenem u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), patrz punkty 4.3 i 4.5.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Dipper-Mono należy stosować ostrożnie u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez zastoju żółci (patrz punkty 4.2 i 5.2).

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

U pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. na skutek przyjmowania dużych dawek leków moczopędnych, w rzadkich przypadkach na początku leczenia walsartanem może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Niedobory te należy wyrównać przed rozpoczęciem leczenia produktem Dipper-Mono, na przykład zmniejszając dawkę leku moczopędnego.

#### Zwężenie tętnicy nerkowej

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu Dipper-Mono u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki.

Krótkotrwałe podawanie walsartanu 12 pacjentom z wtórnym nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, spowodowanym jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, nie wywołało istotnych zmian hemodynamicznych w nerkach oraz nie wpłynęło na stężenie kreatyniny w surowicy lub azotu mocznikowego (BUN) we krwi. Jednak inne leki wpływające na układ renina-angiotensyna mogą

zwiększać stężenie mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, dlatego zaleca się kontrolowanie czynności nerek u pacjentów leczonych walsartanem.

#### Przeszczepienie nerki

Obecnie brak doświadczenia dotyczącego bezpiecznego stosowania walsartanu u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki.

#### Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie powinni być leczeni walsartanem, gdyż mają oni niską aktywność układu renina-angiotensyna.

#### Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa zawężająca

Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, szczególna ostrożność jest wskazana u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub zastawki dwudzielnej, lub z kardiomiopatią przerostową zawężającą.

#### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA) podczas ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie produktu z grupy AIIRA i, jeśli to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

U pacjentów leczonych walsartanem opisywano obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka. U niektórych z nich obrzęk naczynioruchowy występował już wcześniej po zastosowaniu innych produktów leczniczych, w tym inhibitorów ACE. Jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk naczynioruchowy, stosowanie produktu Dipper-Mono należy natychmiast przerwać i nigdy już nie stosować u niego walsartanu (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 stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna

U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna (np. u pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny powodowało oligurię i (lub) postępującą azotemię, a w rzadkich przypadkach ostrą niewydolność nerek i (lub) zgon pacjenta. Walsartan jest antagonistą angiotensyny II, dlatego nie można wykluczyć, że stosowanie produktu Dipper-Mono może spowodować zaburzenia czynności nerek.

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

Dowodzono, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i osłabienia czynności nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek). Z tego względu nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady jest bezwzględnie konieczne, leczenie takie powinno być prowadzone pod nadzorem specjalisty, z częstą i ścisłą kontrolą czynności nerek, stężenia elektrolitów i ciśnienia tętniczego.

Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

## Dzieci i młodzież

### Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny  $<30$  ml/min i pacjentów poddawanych dializie, dlatego stosowanie walsartanu w tej grupie pacjentów nie jest zalecane. Modyfikacja dawki dla dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny  $>30$  ml/min nie jest konieczna (patrz punkty 4.2 i 5.2). Podczas leczenia walsartanem należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy walsartan jest stosowany u pacjentów z innymi zaburzeniami (gorączka, odwodnienie), które mogą upośledzać czynność nerek. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny (w tym walsartanu) lub inhibitorów ACE z aliskirenem u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ( $\text{GFR} < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), patrz punkty 4.3 i 4.5.

### Zaburzenia czynności wątroby

Podobnie jak u dorosłych, stosowanie produktu Dipper-Mono jest przeciwwskazane u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z zastojem żółci (patrz punkty 4.3 i 5.2). Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania walsartanu u dzieci i młodzieży z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. Dawka walsartanu dla tych pacjentów nie powinna być większa niż 80 mg.

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

### *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) przez antagonistów receptora angiotensyny, inhibitory ACE lub aliskiren*

Dane z badań klinicznych wykazały, że podwójna blokada układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu wiąże się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, tj. niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia i osłabiona czynność nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek) niż po zastosowaniu jednego leku wpływającego na czynność układu RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania antagonistów receptora angiotensyny (w tym walsartanu) z innymi lekami blokującymi układ RAA, takimi jak inhibitory ACE lub aliskiren (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny (w tym walsartanu) lub inhibitorów konwertazy angiotensyny z aliskirenem u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ( $\text{GFR} < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) jest przeciwwskazane, patrz punkt 4.3.

### Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

#### *Lit*

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II (w tym walsartanu) opisywano odwracalne zwiększenie w surowicy stężenia litu oraz jego toksyczności. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest konieczne, zaleca się uważne kontrolowanie stężenia litu w surowicy. Istnieje przypuszczenie, że stosowanie również leku moczopędnego może dodatkowo zwiększyć ryzyko toksycznego działania litu.

### *Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli zawierające potas oraz inne substancje, które mogą zwiększyć stężenie potasu*

Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie walsartanu i produktu leczniczego, wpływającego na stężenie potasu, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

### Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

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

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i NLPZ może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Ponadto jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może zwiększyć ryzyko pogorszenia czynności nerek oraz hiperkaliemii. Dlatego na początku leczenia zalecane jest kontrolowanie czynności nerek, a także odpowiednie nawodnienie pacjenta.

### *Transportery*

Dane uzyskane *in vitro* wskazują, że walsartan jest substratem dla transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1/OATP1B3 oraz kanalikowego transportera MRP2 w wątrobie. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane. Jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera wychwyty (tj. ryfampicyna, cyklosporyna) lub transportera kanalikowego (tj. rytonawir) może zwiększać ekspozycję ogólnoustrojową na walsartan. Należy odpowiednio kontrolować stan pacjenta na początku lub po zakończeniu skojarzonego stosowania z tymi produktami leczniczymi.

### *Inne*

W badaniach interakcji walsartanu nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji z żadną z wymienionych substancji: cymetydyną, warfaryną, furosemidem, digoksyną, atenololem, indometacyną, hydrochlorotiazidem, amlodypiną i glibenklamidem.

### Dzieci i młodzież

W leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży, gdzie często współistnieją zaburzenia czynności nerek, zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania walsartanu i innych substancji hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron ze względu na możliwość zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy.

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

### Ciąża

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Wprawdzie brak kontrolowanych danych epidemiologicznych w odniesieniu do AIIRA, podobne ryzyko może dotyczyć całej tej grupy produktów leczniczych. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że stosowanie AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz także punkt 5.3. Jeśli narażenie na AIIRA wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czaszki i czynności nerek płodu.

Należy uważnie obserwować niemowlęta, których matki przyjmowały AIIRA, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

### Karmienie piersią

Ze względu na brak dostępnych informacji o stosowaniu walsartanu w okresie karmienia piersią, nie

zaleca się przyjmowania produktu Dipper-Mono, a preferowane jest stosowanie produktów o lepszym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, zwłaszcza podczas 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 jest 6-krotnie większa od maksymalnej dawki zalecanej dla ludzi w przeliczeniu na 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 i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy brać pod uwagę możliwość występowania zawrotów głowy lub znużenia.

#### **4.8 Działania niepożądane**

W kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ogólna częstość działań niepożądanych była porównywalna z grupą placebo i zgodna z farmakologicznym działaniem walsartanu. Częstość działań niepożądanych nie miała związku z dawką lub czasem trwania leczenia, a także z płcią, wiekiem lub rasą pacjentów.

Działania niepożądane opisywane w trakcie badań klinicznych, po wprowadzeniu produktu do obrotu i w badaniach laboratoryjnych wymieniono niżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

#### **Działania niepożądane**

Działania niepożądane uszeregowano według częstości (najczęstsze jako pierwsze), stosując następujące definicje: 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 ( $< 1/10\,000$ ), częstość nieznana (na podstawie dostępnych danych nie można ustalić częstości).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Żadnym działaniom niepożądanym opisywanym po wprowadzeniu produktu do obrotu i w badaniach laboratoryjnych nie można było przypisać częstości występowania, dlatego zaliczono je do kategorii „częstość nieznana”.

##### ▪ Nadciśnienie tętnicze

| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                             |                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Częstość nieznana                                                     | Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, neutropenia, małopłytkowość |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                             |                                                                                                   |
| Częstość nieznana                                                     | Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza                                                          |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                            |                                                                                                   |
| Częstość nieznana                                                     | Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia                                              |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                                     |                                                                                                   |
| Niezbyt często                                                        | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego                                                            |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                          |                                                                                                   |
| Częstość nieznana                                                     | Zapalenie naczyń krwionośnych                                                                     |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                                                                                   |
| Niezbyt często                                                        | Kaszel                                                                                            |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |                                                                                                   |
| Niezbyt często                                                        | Ból brzucha                                                                                       |

|                                                          |                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bardzo rzadko                                            | Obrzęk naczynioruchowy jelit                                                                        |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>              |                                                                                                     |
| Częstość nieznana                                        | Zwiększenie wartości parametrów czynności wątroby, w tym zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              |                                                                                                     |
| Częstość nieznana                                        | Obrzęk naczynioruchowy, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd                                  |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |                                                                                                     |
| Częstość nieznana                                        | Bóle mięśni                                                                                         |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |                                                                                                     |
| Częstość nieznana                                        | Niewydolność nerek 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 badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą (oba z dodatkową fazą rozszerzoną) i w jednym otwartym badaniu. W badaniach uczestniczyło 711 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do mniej niż 18 lat z przewlekłą chorobą nerek lub bez niej, spośród których 560 otrzymywało walsartan. Poza pojedynczymi zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego (takimi jak ból brzucha, nudności, wymioty) oraz zawrotami głowy, nie stwierdzono istotnych różnic pod względem rodzaju, częstości i nasilenia działań niepożądanych między profilem bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do mniej niż 18 lat, a wcześniej notowanym profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

Ocena funkcji neuropoznawczych oraz rozwoju dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat nie wykazała, aby trwające do jednego roku leczenie walsartanem miało ogólnie niekorzystny, istotny klinicznie wpływ.

Przeprowadzono łączną analizę danych uzyskanych od 560 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 6 do 17 lat), którzy otrzymywali walsartan w monoterapii [n=483] lub skojarzone leczenie przeciwnadciśnieniowe obejmujące walsartan [n=77]. Spośród tych pacjentów 85 (15,2%) miało przewlekłą chorobą nerek (początkowa wartość GFR <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Łącznie 45 (8%) pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu działań niepożądanych. Działania niepożądane wystąpiły u 111 (19,8%) pacjentów; najczęściej notowano bóle głowy (5,4%), zawroty głowy (2,3%) i hiperkaliemię (2,3%). U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były hiperkaliemia (12,9%), bóle głowy (7,1%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (5,9%) i niedociśnienie tętnicze (4,7%), a u pacjentów bez przewlekłej choroby nerek były to bóle głowy (5,1%) i zawroty głowy (2,7%). Działania niepożądane obserwowano częściej u pacjentów otrzymujących walsartan w skojarzeniu z innymi przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi niż u otrzymujących walsartan w monoterapii.

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

W łącznej analizie dwóch kolejnych badań z udziałem 202 dzieci z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 roku do poniżej 6 lat) wszyscy pacjenci otrzymywali walsartan w monoterapii w okresach

leczenia metodą podwójnie ślepej próby (z wyłączeniem okresu odstawienia placebo). Spośród nich 186 dzieci brało następnie udział w badaniu przedłużonym lub okresie leczenia prowadzonym metodą próby otwartej. U 33 (16,3%) z 202 pacjentów stwierdzono PChN (wyjściowy eGFR <90 mL/minutę). W okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby dwóch pacjentów (1%) przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego. Z kolei w okresie leczenia prowadzonym metodą próby otwartej lub w trakcie badania przedłużonego czterech pacjentów (2,1%) przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego. W okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby u 13 pacjentów (7,0%) 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 zgłosiło dwoje pacjentów (1,1%). Zarówno w okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby jak i w okresie leczenia metodą próby otwartej stwierdzono hiperkaliemię u jednego pacjenta. Nie stwierdzono niedociśnienia ani zawrotów głowy w okresie leczenia prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i próby otwartej.

Hiperkaliemia występowała częściej u dzieci i młodzieży w wieku od 1 do poniżej 18 lat z przewlekłą chorobą nerek. Ryzyko wystąpienia hiperkaliemii może być wyższe u dzieci w wieku od 1 roku do 5 lat w porównaniu z dziećmi w wieku od 6 do poniżej 18 lat.

Profil bezpieczeństwa stwierdzany w kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca różni się od ogólnego profilu bezpieczeństwa obserwowanego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Może to mieć związek z podstawową chorobą pacjenta. Niżej wymieniono działania niepożądane, które występowały u dorosłych pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca.

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

|                                                                       |                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                             |                                                                                   |
| Częstość nieznana                                                     | Małopłytkowość                                                                    |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                             |                                                                                   |
| Częstość nieznana                                                     | Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza                                          |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                            |                                                                                   |
| Niezbyt często                                                        | Hiperkaliemia                                                                     |
| Częstość nieznana                                                     | Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia                              |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |                                                                                   |
| Często                                                                | Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy przy zmianie położenia ciała |
| Niezbyt często                                                        | Omdlenie, 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 tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne                             |
| Częstość nieznana                                                     | Zapalenie naczyń krwionośnych                                                     |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                                                                   |
| Niezbyt często                                                        | Kaszel                                                                            |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |                                                                                   |
| Niezbyt często                                                        | Nudności, biegunka                                                                |
| Bardzo rzadko                                                         | Obrzęk naczynioruchowy jelit                                                      |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           |                                                                                   |
| Częstość nieznana                                                     | Zwiększenie wartości parametrów czynności wątroby                                 |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           |                                                                                   |
| Niezbyt często                                                        | Obrzęk naczynioruchowy                                                            |

|                                                          |                                                                      |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Częstość nieznana                                        | Pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd                           |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |                                                                      |
| Częstość nieznana                                        | Bóle mięśniowe                                                       |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |                                                                      |
| Często                                                   | Niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek                      |
| Niezbyt często                                           | Ostra niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy |
| Częstość 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 walsartanu może powodować znaczne niedociśnienie tętnicze, z możliwością zaburzeń świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu.

### Leczenie

Postępowanie lecznicze zależy od czasu zażycia leku i rodzaju oraz ciężkości objawów. Najważniejsze jest ustabilizowanie krążenia.

Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć na plecach i wyrównać objętość krwi krążącej.

Usunięcie walsartanu z organizmu metodą hemodializy jest mało prawdopodobne.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora angiotensyny II.

Kod ATC: C09CA03

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym, silnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT<sub>1</sub>, odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu przez walsartan receptora AT<sub>1</sub> może pobudzać niezablokowany receptor AT<sub>2</sub>, co wydaje się równoważyć działanie 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 wiadomo, czy walsartan blokuje lub wiąże się z innymi receptorami hormonalnymi lub kanałami jonowymi o znanej, istotnej roli w regulacji układu krążenia. Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (znanej również jako kininaza II), która przekształca angiotensynę I w angiotensynę II i powoduje rozpad bradykininy. Walsartan nie wpływa na konwertazę angiotensyny i nie nasila działania bradykininy lub substancji P. Z tego względu wywoływanie kaszlu przez antagonistów angiotensyny II jest mało prawdopodobne. 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 leczonych inhibitorem ACE (odpowiednio 2,6% vs. 7,9%). W badaniu klinicznym u pacjentów z suchym kaszlem podczas leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie, kaszel wystąpił u 19,5% badanych osób otrzymujących walsartan i u 19,0%

otrzymujących tiazydowe leki moczopędne w porównaniu z 68,5% osób leczonych inhibitorem ACE ( $p < 0,05$ ).

#### Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym walsartan powodował zmniejszenie ciśnienia bez wpływu na częstość tętna.

U większości pacjentów działanie przeciwnadciśnieniowe po doustnym podaniu pojedynczej dawki występuje w ciągu 2 godzin, a największe obniżenie ciśnienia krwi uzyskuje się w ciągu 4 do 6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od podania leku. Po podaniu dawek wielokrotnych działanie przeciwnadciśnieniowe staje się znaczące w ciągu 2 tygodni, a maksymalne działanie uzyskuje się w ciągu 4 tygodni. Działanie to utrzymuje się w trakcie długotrwałego leczenia. Istotne, dodatkowe zmniejszenie ciśnienia krwi uzyskuje się dodając do schematu leczenia hydrochlorotiazyd.

Nagle odstawienie walsartanu nie wiązało się z nadciśnieniem „z odbicia” lub wystąpieniem innych zdarzeń niepożądanych.

Wykazano, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią walsartan zmniejsza wydalanie albumin w moczu. W badaniu MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) oceniano zmniejszenie wydalania albumin w moczu (ang. UAE - urinary albumin excretion) po podaniu walsartanu (80-160 mg raz na dobę) w porównaniu z amlodypiną (5-10 mg raz na dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średni wiek: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58 µg/min; amlodypina: 55,4 µg/min), prawidłowym lub wysokim ciśnieniem tętniczym krwi oraz zachowaną czynnością nerek (stężenie kreatyniny we krwi  $< 120$  µmol/l). Po 24 tygodniach wartość UAE zmniejszyła się ( $p < 0,001$ ) o 42% (-24,2 µg/min; 95%CI: -40,4 do -19,1) w grupie otrzymującej walsartan i o około 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 do 14,9) u pacjentów otrzymujących amlodypinę, mimo że zmniejszenie ciśnienia tętniczego w obu grupach było podobne.

W badaniu DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) badano skuteczność walsartanu w zmniejszaniu wartości UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (150/88 mmHg) i cukrzycą typu 2 oraz albuminurią (średnio 102 µg/min; zakres 20-700 µg/min) i zachowaną czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy 80 µmol/l). Pacjentów przydzielono losowo do jednej z 3 grup otrzymującej przez 30 tygodni walsartan (w dawce, odpowiednio, 160 mg, 320 mg i 640 mg raz na dobę). Celem badania było określenie optymalnej dawki walsartanu, która zmniejszałaby albuminurię u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach leczenia wartość UAE była znacząco zmniejszona w stosunku do wartości początkowej: o 36% w grupie otrzymującej walsartan w dawce 160 mg (95%CI: 22 do 47%) i o 44% w grupie otrzymującej dawkę 320 mg (95%CI: 31 do 54%). Wnioskiem z badania było stwierdzenie, że walsartan w dawce 160-320 mg znacząco klinicznie zmniejsza albuminurię u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2.

#### *Dzieci i młodzież*

#### Nadciśnienie tętnicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu oceniano w czterech randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą u 561 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do mniej niż 18 lat oraz u 165 dzieci w wieku od 1 roku do 6 lat. Najczęstszymi współistniejącymi chorobami, które mogły przyczynić się do rozwoju nadciśnienia tętniczego u dzieci włączonych do tych badań, były zaburzenia nerek i układu moczowego oraz otyłość.

#### *Doświadczenie kliniczne u dzieci w wieku 6 lat lub starszych*

W badaniu klinicznym z udziałem 261 pediatrycznych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 6 do 16 lat, pacjenci o masie ciała  $< 35$  kg otrzymywali tabletki walsartanu w dawce dobowej 10, 40 lub 80 mg (dawki małe, średnie i duże), a pacjenci o masie ciała  $\geq 35$  kg otrzymywali tabletki walsartanu w dawce dobowej 20, 80 lub 160 mg (dawki małe, średnie i duże). Pod koniec dwutygodniowego okresu leczenia walsartan zmniejszał zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie tętnicze w sposób zależny od dawki. Ogólnie, trzy wielkości dawek walsartanu (małe, średnie i duże) spowodowały istotne zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego wobec wartości wyjściowych o, odpowiednio, 8, 10 i 12 mmHg. Pacjentów ponownie przydzielono losowo albo do

grupy, która w dalszym ciągu otrzymywała tę samą dawkę walsartanu, albo do grupy otrzymującej tym razem placebo. U pacjentów, którzy kontynuowali leczenie średnimi lub dużymi dawkami walsartanu, najmniejsze wartości skurczowego ciśnienia tętniczego były o -4 i -7 mmHg mniejsze od wartości uzyskanych w grupie placebo. U pacjentów leczonych małymi dawkami walsartanu najmniejsze skurczowe ciśnienie tętnicze było podobne do obserwowanego w grupie placebo. Ogólnie, zależne od dawki przeciwnadciśnieniowe działanie walsartanu było spójne we wszystkich zróżnicowanych demograficznie podgrupach.

W drugim badaniu klinicznym z udziałem 300 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 6 do poniżej 18 lat, pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania przydzielono losowo do grupy otrzymującej przez 12 tygodni tabletki walsartanu lub enalaprylu. Dzieci o masie ciała między  $\geq 18$  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. Zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego było porównywalne u pacjentów otrzymujących walsartan i u pacjentów leczonych enalaprylem (odpowiednio 15 mmHg i 14 mmHg) (wartość  $p < 0,0001$  w badaniu równoważności). Podobne wyniki obserwowano 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 obejmującym 150 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 6 do 17 lat), pacjentom spełniających warunki badania (ciśnienie skurczowe uwzględniające wiek, płeć i wzrost równe lub przekraczające 95. centyl) podawano przez 18 miesięcy walsartan w celu oceny bezpieczeństwa stosowania i tolerancji. Spośród 150 uczestników badania, u 41 stosowano również inne leczenie przeciwnadciśnieniowe. Dawkę początkową i podtrzymującą ustalano na podstawie masy ciała pacjenta. Pacjenci z masą ciała  $>18$  do  $<35$  kg,  $\geq 35$  do  $<80$  kg i  $\geq 80$  do  $<160$  kg otrzymywali, odpowiednio, 40 mg, 80 mg i 160 mg, a po tygodniu dawki te zwiększano odpowiednio do 80 mg, 160 mg i 320 mg. Połowa pacjentów włączonych do badania (50%,  $n=75$ ) miała przewlekłą chorobę nerek, z czego u 29,3% (44) była to choroba w stadium 2. (GFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub stadium 3. (GFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Średnie zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego wyniosło 14,9 mmHg u wszystkich pacjentów (ciśnienie wyjściowe 133,5 mmHg), 18,4 mmHg u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (ciśnienie wyjściowe 131,9 mmHg) i 11,5 mmHg u pacjentów bez przewlekłej choroby nerek (ciśnienie wyjściowe 135,1 mmHg). Odsetek pacjentów, u których uzyskano kontrolę ogólnego ciśnienia tętniczego (zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie  $<95$ . centyla), był nieco większy w grupie z przewlekłą chorobą nerek (79,5%) niż u pacjentów bez przewlekłej choroby nerek (72,2%).

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

Trzy badania kliniczne przeprowadzono u dzieci w wieku od 1 roku do 5 lat. Do badań nie włączono dzieci poniżej 1 roku.

W pierwszym badaniu z udziałem 90 pacjentów nie udało się wykazać zależności reakcji na leczenie od dawki, ale w drugim badaniu z udziałem 75 pacjentów walsartan w większych dawkach powodował większe obniżenie ciśnienia.

Trzecie badanie było 6-tygodniowym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, oceniającym odpowiedź 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 (EMA) 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 u dzieci i młodzieży.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Walsartan podany sam doustnie w postaci tabletek osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 2 do 4 godzin, a w postaci roztworu w ciągu 1 do 2 godzin. Średnia całkowita biodostępność po podaniu tabletek i roztworu wynosi, odpowiednio, 23% i 39%.

Ekspozycja ustrojowa i maksymalne stężenie walsartanu w osoczu są około 1,7- i 2,2-krotnie wyższe w przypadku roztworu w porównaniu do tabletek.

Pokarm zmniejsza ekspozycję (mierzoną jako AUC) na walsartan o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) o około 50%, jednak po upływie około 8 godzin po podaniu stężenie walsartanu w osoczu pacjentów, którzy przyjęli lek po posiłku oraz pacjentów, którzy przyjęli lek na czczo, było zbliżone. Zmniejszeniu wartości AUC nie towarzyszy klinicznie istotne osłabienie działania leczniczego, dlatego walsartan można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

Walsartan nie podlega znaczącemu metabolizmowi, gdyż zaledwie 20% podanej dawki wykrywane jest w postaci metabolitów. W osoczu wykryto obecność hydroksymetabolitu w małych stężeniach (mniej niż 10% wartości AUC dla walsartanu). Metabolit ten nie jest aktywny farmakologicznie.

### Wydalenie

Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h i  $t_{1/2\beta}$  około 9 h). Wydalany jest głównie w postaci niezmienionej poprzez żółć z kałem (około 83% dawki) i drogą nerkową w moczu (około 13% dawki). Po podaniu dożylnym klirens osoczowy walsartanu wynosi około 2 l/godzinę, a klirens nerkowy 0,62 l/godzinę (co stanowi około 30% klirensu całkowitego). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

### Szczególne grupy pacjentów

#### Pacjenci w podeszłym wieku

U niektórych pacjentów w podeszłym wieku obserwowano nieco zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednak nie miało to jakiegokolwiek znaczenia klinicznego.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zgodnie z oczekiwaniami w stosunku do substancji, której klirens nerkowy stanowi tylko 30% całkowitego klirensu osoczowego, nie obserwowano korelacji między czynnością nerek a ogólnoustrojową ekspozycją na walsartan. Modyfikacja dawki dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $> 10$  ml/min) nie jest zatem konieczna. Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 10 ml/min oraz u pacjentów poddawanych dializie, walsartan należy stosować u tych pacjentów z zachowaniem ostrożności (patrz punkty 4.2 i 4.4). Walsartan jest w dużym stopniu związany z białkami osocza, dlatego usunięcie go metodą dializy jest mało prawdopodobne.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Około 70% wchłoniętej dawki wydalone jest w żółci, zasadniczo w niezmienionej postaci. Walsartan nie podlega istotnemu metabolizmowi. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby obserwowano podwojenie wartości AUC w porównaniu do osób zdrowych. Nie stwierdzono jednak żadnej zależności pomiędzy stężeniem walsartanu w osoczu a stopniem upośledzenia czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania produktu Dipper-

Mono u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

### *Dzieci i młodzież*

W badaniu z udziałem 26 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 do 16 lat), otrzymujących pojedynczą dawkę zawiesiny walsartanu (średnio od 0,9 do 2 mg/kg mc., maksymalnie 80 mg), klirens walsartanu (l/h/kg) był porównywalny w całym zakresie wieku od 1 do 16 lat i był podobny do klirensu u dorosłych pacjentów otrzymujących produkt leczniczy w tej samej postaci (patrz informacje dotyczące wchłaniania w sekcji 5.2).

### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie badano stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny <30 ml/min oraz pacjentów poddawanych dializie, dlatego nie zaleca się stosowania walsartanu w tej grupie pacjentów. Modyfikacja dawki dla dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny >30 ml/min nie jest konieczna. Podczas leczenia walsartanem należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy (patrz punkty 4.2 i 4.4).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi. U szczurów podawanie walsartanu w dawkach toksycznych dla matek (600 mg/kg mc./dobę) w ostatnich dniach ciąży i w okresie laktacji powodowało mniejszą przeżywalność, mniejszą masę ciała i opóźniony rozwój (oddzielenie małżowin usznych i otwarcie przewodu słuchowego) potomstwa (patrz punkt 4.6). Dawki stosowane u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) były około 18 razy większe od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. (Odpowiada to dawce doustnej 320 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg).

W nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa stosowanie dużych dawek walsartanu (od 200 do 600 mg/kg mc.) powodowało u szczurów zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznaczne zwiększenie stężenia mocznika w osoczu, rozrost kanalików nerkowych i bazofilii u samców). Dawki podawane szczurom (od 200 do 600 mg/kg mc.) są około 6- i 18-krotnie większe niż maksymalna dawka zalecana u ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. (Odpowiada to dawce doustnej 320 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg). U małych szerokonosych podanie zbliżonych dawek wywoływało podobne, choć cięższe zmiany, zwłaszcza w nerkach, gdzie zmiany doprowadziły do nefropatii, ze zwiększeniem stężenia mocznika i kreatyniny. U obydwu gatunków zwierząt obserwowano również rozrost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uznano, że wszystkie zmiany były spowodowane farmakologicznym działaniem walsartanu, który powoduje długo utrzymujące się niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza u małych szerokonosych. Wydaje się, że rozrost komórek aparatu przykłębuszkowego nie ma żadnego znaczenia u ludzi w przypadku stosowania walsartanu w dawkach terapeutycznych.

### *Dzieci i młodzież*

Codziennie doustne podawanie nowonarodzonym lub młodym szczurom (od 7. do 70. dnia po urodzeniu) walsartanu w dawce wynoszącej zaledwie 1 mg/kg mc./dobę (co stanowi około 10-35% maksymalnej zalecanej dawki dla dzieci i młodzieży, 4 mg/kg mc./dobę, obliczonej na podstawie ekspozycji ogólnoustrojowej) 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 podczas leczenia szczurów w pierwszych 13 dniach życia. Okres ten pokrywa się z 36. tygodniem ciąży u ludzi, a sporadycznie może wydłużyć się do 44 tygodni od poczęcia. W badaniu na młodych osobnikach szczury otrzymywały dawki walsartanu do 70. dnia po urodzeniu i nie można wykluczyć wpływu leczenia na dojrzewanie nerek (4-6 tygodni po urodzeniu). U ludzi czynnościowe dojrzewanie nerek jest procesem zachodzącym w pierwszym roku życia, dlatego nie można wykluczyć, że dane te mają znaczenie kliniczne dla dzieci w wieku <1 roku, podczas gdy dane niekliniczne nie budzą zastrzeżeń w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci starszych niż 1 rok.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna  
Krospowidon  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Otoczka

Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 8000  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czarny (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii PVC/PVDC  
Blister z folii PA/Aluminium/PVC  
Wszystkie blistry są powleczone folią aluminiową zabezpieczoną na gorąco lakierem (winył/akryl).

Wielkość opakowań:

Jedno opakowanie zawiera 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 lub 280 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

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

Pozwolenie nr 17787

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.01.2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.10.2017 r.

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

**15.01.2026 r.**