

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valsartan Ranbaxy, 80 mg, tabletki powlekane  
Valsartan Ranbaxy, 160 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 80 mg walsartanu.  
Każda tabletki powlekana zawiera 160 mg walsartanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

80 mg: Pomarańczowe, owalne tabletki powlekane z linią podziału po obu stronach tabletki. Na jednej stronie tabletki wytłoczono: „V” oraz „2” po każdej stronie linii dzielącej.

160 mg: Różowe, owalne tabletki powlekane z linią podziału po obu stronach tabletki. Na jednej stronie tabletki wytłoczono: „V” oraz „1” po każdej stronie linii dzielącej.

Linia na tabletki tylko ułatwia rozkruszenie w celu połknięcia, a nie dzielenie na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Nadciśnienie tętnicze

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

##### Stan po świeżo przebyłym zawale mięśnia sercowego

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

##### Niewydolność serca

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Nadciśnienie tętnicze

Zalecana dawka początkowa walsartanu wynosi 80 mg raz na dobę. Obniżenie ciśnienia tętniczego jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni, a maksymalny efekt osiąga w ciągu 4 tygodni. U pacjentów, u których nie uzyska się odpowiedniej kontroli ciśnienia krwi, dawkę można zwiększyć do 160 mg, a maksymalnie do 320 mg.

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

#### Stan po świeżo przebyłym zawale mięśnia sercowego

U pacjentów w stabilnym stanie klinicznym leczenie może być rozpoczęte już po 12 godzinach od rozpoznania zawału mięśnia sercowego. Początkowo należy stosować 20 mg dwa razy na dobę, a następnie dawkę należy stopniowo zwiększać do 40 mg, 80 mg i 160 mg (dwa razy na dobę), przez następnych kilka tygodni. Dawkę początkową uzyskuje się przez podział tabletki 40 mg.

Maksymalną dawką docelową jest 160 mg, dwa razy na dobę. Zwykle zaleca się, aby początkowo pacjenci przez 2 tygodnie otrzymywali 80 mg dwa razy na dobę. Maksymalną dawką docelową -160 mg dwa razy na dobę- należy wprowadzić w ciągu 3 miesięcy, w zależności od tolerancji leku przez pacjenta. Jeśli wystąpi objawowe niedociśnienie tętnicze lub zaburzenie czynności nerek, należy rozważyć zmniejszenie dawki.

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

Ocena stanu pacjenta po przebyłym zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek.

#### Niewydolność serca

Zalecana dawka początkowa wynosi 40 mg dwa razy na dobę. Zwiększanie dawki kolejno do 80 mg i 160 mg dwa razy na dobę powinno być przeprowadzane w odstępach co najmniej dwutygodniowych, do uzyskania największej dawki tolerowanej przez pacjenta. W przypadku jednoczesnego stosowania leku moczopędnego należy rozważyć zmniejszenie jego dawki. Maksymalna dawka dobową zastosowaną w badaniach klinicznych wynosiła 320 mg walsartanu w dawkach podzielonych.

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

Ocena pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek

#### *Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych grup pacjentów*

#### Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny  $> 10$  ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

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

#### Cukrzyca

Jednoczesne stosowanie walsartanu i aliskirenu jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.3).

#### Dzieci i młodzież

#### Leczenie nadciśnienia u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.

Dawka początkowa wynosi 40 mg na dobę u dzieci ważących mniej niż 35 kg, i 80 mg na dobę u ważących powyżej 35 kg. Dawkę należy dostosować w zależności od odpowiedzi na leczenie.

Maksymalne dawki stosowane w badaniach klinicznych podano poniżej. Nie podawano większych dawek i dlatego nie są one zalecane.

Masa ciała	Maksymalne dawki stosowane w badaniach klinicznych
≥18 kg do <35 kg	80 mg
≥35 kg do <80 kg	160 mg
≥80 kg do ≤160 kg	320 mg

#### *Dzieci poniżej 6 lat*

Dostępne informacje podano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2. Jednak bezpieczeństwo stosowania i skuteczność u dzieci do 6 lat nie zostały zbadane.

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

Stosowanie u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min i u pacjentów dializowanych nie zostało zbadane, dlatego walsartan nie jest zalecany u tych pacjentów. Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny > 30 ml/min. Należy dokładnie monitorować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

Tak jak u dorosłych, stosowanie walsartanu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, marskością żółciową wątroby i cholestazą (patrz punkty 4.3; 4.4 i 5.2). Doświadczenie kliniczne ze stosowaniem w niewielkim do średnio nasilonego zaburzeniem czynności wątroby jest ograniczone. Dawka walsartanu u tych pacjentów nie powinna przekroczyć 80 mg.

#### Stosowanie u dzieci i młodzieży z niewydolnością serca i po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego

Walsartan nie jest zalecany ze względu na to, że nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

#### Podawanie

Walsartan może być przyjmowany niezależnie od posiłków. Tabletki należy popijać wodą.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 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 Valsartan Ranbaxy z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

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

#### Hiperkaliemia

Produkt nie jest zalecany przy jednoczesnym stosowaniu suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna itp.). Należy zapewnić odpowiednio częstą kontrolę stężenia potasu.

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

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

### Zwężenie tętnicy nerkowej

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

Krótkotrwałe podawanie walsartanu 12 pacjentom z wtórnym nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym 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 regularne kontrole czynności nerek.

### Przeszczep nerek

Dotychczas brak doświadczeń w zakresie bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

### Hiperaldosteronizm pierwotny

Walsartanu nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem z uwagi na zahamowanie aktywności układu renina-angiotensyna.

### Zwężenie zastawki aortalnej i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, zastawki dwudzielnej lub kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory (HOCM).

### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (*Angiotensin II Receptor Antagonists*, AIIIRA) u pacjentek w ciąży. Jeśli dalsze leczenie AIIIRA nie jest nieodzowne, u pacjentek planujących ciążę należy przejść na 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).

### Stan po świeżo przebyłym zawale mięśnia sercowego

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

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

Stosowanie walsartanu u pacjentów po zawale mięśnia sercowego zwykle powoduje pewne obniżenie ciśnienia krwi, ale odstawienie produktu ze względu na utrzymujące się objawowe niedociśnienie tętnicze nie jest zazwyczaj konieczne, pod warunkiem, że pacjent przestrzega zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 4.2).

### Niewydolność serca

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

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

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

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

Inhibitory ACE oraz antagoniści receptora angiotensyny II nie powinni być jednocześnie stosowani u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

#### Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

U pacjentów leczonych walsartanem zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego, w tym obrzęku krtani i głośni powodujących niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka. U niektórych spośród tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował wcześniej po zastosowaniu innych produktów leczniczych, w tym inhibitorów konwertazy angiotensyny (inhibitorów ACE). U pacjentów, u których wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Valsartan Ranbaxy i nie podawać walsartanu ponownie (patrz punkt 4.8).

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

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

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

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

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny  $> 10$  ml/min. Obecnie nie ma doświadczenia w zakresie bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny  $< 10$  ml/min i pacjentów dializowanych, dlatego walsartan należy stosować w tej grupie z zachowaniem ostrożności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny – w tym walsartanu – lub inhibitorów konwertazy angiotensyny z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.3 i 4.5).

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

#### Stosowanie u dzieci i młodzieży

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

Stosowanie u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min i u pacjentów dializowanych nie zostało zbadane, dlatego walsartan nie jest zalecany u tych pacjentów. Nie jest wymagana zmiana dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny > 30 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2). Podczas leczenia walsartanem należy dokładnie monitorować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Jest to szczególnie ważne w stanach, które mogą pogorszyć funkcję nerek (gorączka, odwodnienie).

Jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny (ARBs) – w tym walsartanu – lub inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEIs) z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.3 i 4.5).

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby

Tak jak u dorosłych, stosowanie walsartanu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, marskością żółciową wątroby i cholestazą (patrz punkty 4.3 i 5.2). Doświadczenie kliniczne ze stosowaniem leku w niewielkim lub średnio nasilonym zaburzeniem czynności wątroby jest ograniczone. Dawka walsartanu u tych pacjentów nie powinna przekroczyć 80 mg.

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

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

Jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny (ARBs) - w tym walsartanu - lub inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEIs) z aliskirenem u pacjentów z cukrzycą lub z niewydolnością nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3).

#### Niezalecane połączenia leków

##### *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 Valsartan Ranbaxy. 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 istnieje konieczność zastosowania produktu leczniczego wpływającego na stężenie potasu w skojarzeniu 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 podwyższać ryzyko 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 i transportera wyrzutu wątrobowego MRP2. Jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera wychwyty (np. ryfampicyny, cyklosporyny) lub transportera wyrzutu (np. rytonawiru)

może zwiększyć ogólnoustrojową ekspozycję na walsartan. Należy zachować właściwą ostrożność podczas rozpoczęcia lub kończenia jednoczesnej terapii tymi lekami.

#### *Inne interakcje*

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

#### *Stosowanie u dzieci i młodzieży*

Nadciśnienie u dzieci i młodzieży często wiąże się z występowaniem nieprawidłowości nerek. W związku z tym zaleca się ostrożność w stosowaniu jednocześnie walsartanu i innych leków wpływających na układ renina – angiotensyna – aldosteron, bowiem może to zwiększyć stężenie potasu w surowicy. Czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy powinny być dokładnie monitorowane.

### **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 działania teratogennego po narażeniu na inhibitory ACE w trakcie pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające, niemniej nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka AIIRA, niemniej podobne ryzyko może istnieć dla tej klasy leków. Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest nieodzowne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki 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 ekspozycja na AIIRA w drugim i trzecim trymestrze wywiera toksyczny wpływ na płody (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodki ludzkie (niewydolność nerek, hipotonia, hiperkaliemia), patrz punkt 5.3.

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

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

#### Laktacja

Z uwagi na brak danych, nie zaleca się stosowania produktu Valsartan Ranbaxy w okresie karmienia piersią. Wskazane jest zastosowanie innych leków przeciwnadciśnieniowych o ustalonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków i wcześniaków.

#### Płodność

Walsartan nie wpływa negatywnie na płodność szczurów niezależnie od płci w dawkach podawanych *per os* do 200 mg/ kg/ dobę. Dawka ta jest sześciokrotnością dawki zalecanej dla ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> (przyjmując do obliczeń dawkę doustną 320 mg/ dobę i pacjenta o wadze 60 kg).

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

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

### **4.8 Działania niepożądane**

W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ogólna częstość występowania działań niepożądanych w grupie leczonej walsartanem była porównywalna z częstością występującą w grupie otrzymującej placebo i odpowiada właściwościom farmakologicznym walsartanu. 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 leku do obrotu oraz w badaniach diagnostycznych są wymienione w tabeli poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według częstości ich występowania (najczęstsze działania wymieniono w pierwszej kolejności) zgodnie z następującą klasyfikacją: 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.

Ustalenie częstości występowania działań niepożądanych i zaburzeń w badaniach diagnostycznych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu nie jest możliwe, dlatego są wymienione 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 naczyń</b>	
Nieznana	Zapalenie naczyń
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Niezbyt często	Kaszel
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Niezbyt często	Bóle brzucha
<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, wysypka, świąd, pęcherzowe zapalenie skóry
<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



Działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu oceniane było w dwóch randomizowanych, podwójnie ślepych badaniach klinicznych (każde z nich obejmuje okres rozszerzenia lub badanie) i w jednym badaniu otwartym.

Badania te obejmowały 711 pacjentów w wieku od 6 do poniżej 18 lat z lub bez przewlekłą chorobą nerek, z których 560 pacjentów otrzymywało walsartan. Z wyjątkiem pojedynczych przypadków zaburzeń żołądkowo – jelitowych (takich jak ból brzucha, nudności, wymioty) i zawrotów głowy, nie zaobserwowano istotnych różnic w rodzaju, częstotliwości i nasileniu działań niepożądanych u dzieci i młodzieży w wieku 6 do poniżej 18 lat oraz wcześniej zgłaszanych u dorosłych. Przeprowadzono zbiorczą analizę 560 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem (w wieku 6-17 lat) otrzymujących monoterapię walsartanem [n = 483] lub skojarzoną terapię przeciwnadciśnieniową zawierającą walsartan [n = 77]. Spośród 560 pacjentów 85 (15,2%) miało przewlekłą chorobą nerek (wyjściowy GFR <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Ogółem 45 (8,0%) pacjentów przerwało badanie z powodu działań niepożądanych. Ogółem 111 (19,8%) pacjentów odczuwało działania niepożądane (z bólem głowy (5,4%), zawrotami głowy (2,3%) i najczęstszą hiperkaliemią (2,3%)).

Wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: hiperkaliemia (12,9%), ból głowy (7,1%), wzrost stężenia kreatyniny we krwi (5,9%) i niedociśnienie (4,7%). Wśród pacjentów bez przewlekłej choroby nerek najczęściej występującymi 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 sam walsartan.

Ocena rozwoju poznawczego i ogólnego u pacjentów w wieku od 6 do 16 lat nie wykazała niekorzystnego wpływu istotnego klinicznie po leczeniu trwającym do jednego roku.

W randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu klinicznym z udziałem 90 dzieci w wieku od 1 do 6 lat, następnie przedłużonym o rok do otwartego badania, zanotowano 2 zgony i pojedyncze przypadki znaczącego wzrostu aktywności transaminaz wątrobowych. Przypadki te zdarzyły się w populacji, która miała liczne choroby towarzyszące. Związek przyczynowy ze stosowaniem walsartanu nie został stwierdzony. W drugim randomizowanym badaniu z udziałem 75 dzieci w wieku od 1 do 6 lat nie zaobserwowano znaczącego wzrostu aktywności transaminaz wątrobowych ani zgonów powiązanych ze stosowaniem walsartanu.

U dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat z przewlekłymi chorobami nerek częściej obserwowano hiperkaliemię.

W kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych u dorosłych obserwowano odmienny profil bezpieczeństwa u pacjentów po zawale serca i (lub) z niewydolnością serca oraz u pacjentów z nadciśnieniem. Może być to związane z zasadniczą chorobą pacjenta. Działania niepożądane, które wystąpiły u dorosłych pacjentów po zawale serca i (lub) z niewydolnością serca są wymienione poniżej.

**- Pacjenci po zawale serca i (lub) z niewydolnością serca (badania wykonano tylko 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, hiponatremia
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często	Zawroty głowy, zawroty głowy związane z

	pozycją ciała
Niezbyt często	Omdlenia, bóle głowy
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
<b>Zaburzenia serca</b>	
Niezbyt często	Niewydolność serca
<b>Zaburzenia naczyńniowe</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	Wysypka, świąd, pęcherzowe zapalenie skóry
<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, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

Przedawkowanie walsartanu może spowodować znaczne niedociśnienie tętnicze, co może doprowadzić do zaburzeń świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu.

### Leczenie

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

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć na plecach i uzupełnić objętość krwi krążącej.

Usunięcie walsartanu z krążenia za pomocą hemodializy jest mało prawdopodobne.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora angiotensyny II (proste), 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 niezablokowany 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 enzymu konwertującego angiotensynę (ACE, zwanej również kininazą II), która przekształca Ang I w Ang II i powoduje rozpad bradykininy. Z uwagi na to, że lek nie wpływa na ACE i nie nasila 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 występującym w trakcie leczenia inhibitorami ACE, 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 ( $P < 0,05$ ).

#### Nadciśnienie tętnicze

Podawanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje obniżenie 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 krwi jest osiągnięte 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 stopień osiąga w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia. Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazydem znacząco zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe preparatu.

Nagłe odstawienie walsartanu nie było związane z występowaniem nadciśnienia z odbicia ani innymi klinicznymi działaniami niepożądanymi.

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 krwi 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 podobnego stopnia zmniejszenia ciśnienia krwi w obu grupach.

W badaniu *Diovan Reduction of Proteinuria (DROP)* dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w zakresie zmniejszania UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie krwi = 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 jednej z 3 dawek walsartanu (160, 320 i 640 mg/dobę), a lek stosowano 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 znamienne

zmniejszenie procentowe UAE o 36% w stosunku do wartości początkowych u chorych leczonych walsartanem w dawce 160 mg (95% przedział ufności: 22% do 47%) i o 44% u chorych leczonych 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.

#### Stan po świeżo przebyłym zawale mięśnia sercowego

Badanie VALIANT (ang. *VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion*) było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzonym z udziałem 14 703 pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego oraz z objawami przedmiotowymi, objawami podmiotowymi lub potwierdzeniem radiologicznym zastoinowej niewydolności serca i (lub) potwierdzeniem niewydolności skurczowej lewej komory (objawiającej się frakcją wyrzutową serca <40% w wentrykulografii radioizotopowej lub <35% w echokardiografii lub angiografii kontrastowej). Pacjenci w czasie od 12 godzin do 10 dni po wystąpieniu objawów zawału mięśnia sercowego byli losowo przypisywani do jednej z trzech grup terapeutycznych: walsartanu, kaptoprylu lub walsartanu w skojarzeniu z kaptoprylem. Średni czas leczenia wynosił dwa lata. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Walsartan był równie skuteczny jak kaptopryl w zmniejszaniu umieralności ogólnej po zawale mięśnia sercowego. Była ona podobna we wszystkich grupach (walsartan: 19,9%, kaptopryl: 19,5% i walsartan + kaptopryl: 19,3%). Dodanie walsartanu do kaptoprylu nie przyniosło żadnych dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania samego kaptoprylu. Nie stwierdzono żadnych różnic pomiędzy walsartanem a kaptoprylem w zakresie umieralności ogólnej w odniesieniu do wieku, płci, rasy, leczenia podstawowego czy choroby podstawowej. Walsartan zwiększał również czas przeżycia i zmniejszał umieralność z powodu zaburzeń układu sercowo-naczyniowego oraz skracał czas hospitalizacji z powodu niewydolności serca, powtórnego zawału mięśnia sercowego, skutecznej resuscytacji krążeniowej i udaru mózgu niezakończonym zgonem (drugorzędowy złożony punkt końcowy). Profil bezpieczeństwa walsartanu odpowiadał spodziewanemu przebiegowi klinicznemu u pacjentów po przebyłym zawale mięśnia sercowego. W zakresie czynności nerek zaobserwowano dwukrotne zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy u 4,2% pacjentów leczonych walsartanem, u 4,8% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone walsartanem i kaptoprylem oraz u 3,4% pacjentów leczonych kaptoprylem. Leczenie przerwano z powodu różnego rodzaju zaburzeń czynności nerek u 1,1% pacjentów leczonych walsartanem, u 1,3% pacjentów leczonych walsartanem i kaptoprylem oraz u 0,8% pacjentów leczonych kaptoprylem. Ocena stanu pacjenta po przebyłym zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek.

Nie stwierdzono różnic w umieralności ogólnej, umieralności z powodu zaburzeń układu sercowo-naczyniowego oraz chorobowości, gdy leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne podawano w skojarzeniu z walsartanem i kaptoprylem, samym walsartanem lub samym kaptoprylem. Niezależnie od zastosowanego leku, umieralność była mniejsza w grupie pacjentów leczonych lekami blokującymi receptory  $\beta$ -adrenergiczne, co potwierdza znane korzyści ze stosowania leków blokujących receptory  $\beta$ -adrenergiczne w tej populacji pacjentów

#### Niewydolność serca

Badanie Val-HeFT było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem klinicznym porównującym walsartan z placebo pod względem chorobowości i umieralności u 5010 pacjentów z niewydolnością serca (62% klasa II, 36% klasa III i 2% klasa IV wg NYHA) otrzymujących standardowe leczenie, z frakcją wyrzutową lewej komory LVEF <40% i wymiarem końcoworozkurczowym lewej komory LVVIDD >2,9 cm<sup>2</sup>. Podstawowe leczenie składało się z inhibitorów ACE (93%), leków moczopędnych (86%), digoksyny (67%) i leków blokujących receptory  $\beta$ -adrenergiczne (36%). Średni okres obserwacji chorych wyniósł prawie dwa lata. Średnia dobową dawką walsartanu w badaniu Val-HeFT wynosiła 254 mg. W badaniu wykorzystano dwa pierwszorzędowne punkty końcowe: umieralność ogólna (czas przeżycia) oraz złożony punkt końcowy - umieralność i chorobowość z powodu niewydolności serca (czas do pierwszego incydentu chorobowego) zdefiniowany jako zgon, nagłe zatrzymanie krążenia z resuscytacją, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub konieczność podawania dożylnego leków inotropowych lub rozszerzających naczynia przez co najmniej 4 godziny bez hospitalizacji.

Umieralność ogólna była podobna ( $p=NS$ ) w grupie leczonej walsartanem (19,7%) i otrzymującej placebo (19,4%). Podstawową korzyścią było zmniejszenie o 27,5% (95% przedział ufności: 17% do 37%) ryzyka w czasie do pierwszej hospitalizacji w związku z niewydolnością serca (odpowiednio 13,9% i 18,5%). Wyniki wskazujące wyższość placebo (złożony punkt końcowy umieralności i chorobowości wynosił 21,9% w grupie otrzymującej placebo i 25,4% w grupie leczonej walsartanem) obserwowano u tych pacjentów, u których zastosowano leczenie skojarzone trzema lekami: inhibitorem ACE, lekiem blokującym receptory  $\beta$ -adrenergiczne i walsartanem. Korzyści w zakresie chorobowości były największe w podgrupie pacjentów nieotrzymujących inhibitora ACE ( $n=366$ ). W tej podgrupie pacjentów umieralność ogólna była znacząco mniejsza o 33% przy leczeniu walsartanem w porównaniu z placebo (95% przedział ufności: -6% do 58%) (odpowiednio 17,3% dla walsartanu i 27,1% dla placebo), a złożone ryzyko umieralności i chorobowości było mniejsze o 44% (odpowiednio 24,9% dla walsartanu i 42,5% dla placebo).

Wśród pacjentów otrzymujących inhibitor ACE bez leku blokującego receptory  $\beta$ -adrenergiczne umieralność ogólna była podobna ( $p=NS$ ) w grupie leczonej walsartanem (21,8%) i grupie otrzymującej placebo (22,5%). Złożone ryzyko umieralności i chorobowości było znacząco mniejsze o 18,3% (95% przedział ufności: 8% do 28%) dla walsartanu w porównaniu z placebo (odpowiednio 31,0% i 36,3%).

W całej populacji, która wzięła udział w badaniu Val-HeFT, u pacjentów leczonych walsartanem stwierdzono znaczącą poprawę wg kryteriów NYHA, a także objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności serca, obejmujących duszność, zmęczenie, obrzęki i trzeszczenia u podstawy płuc, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Jakość życia pacjentów leczonych walsartanem była lepsza, co wykazała zmiana w punktacji wg *Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life* w punkcie końcowym w stosunku do wartości wyjściowej, w porównaniu z placebo. Frakcja wyrzutowa w punkcie końcowym u pacjentów leczonych walsartanem znacząco zwiększyła się, a średnica wewnętrzna lewej komory w czasie rozkurczu (LVIDD) znacząco zmalała w stosunku do wartości wyjściowej w porównaniu z placebo.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednocześnie zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

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 antagonistów receptora angiotensyny II.

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

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 antagonistą receptora angiotensyny II 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 odniesieniu 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.

### Dzieci i młodzież

### Nadciśnienie tętnicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu było badane w 4 podwójnie ślepych, randomizowanych badaniach klinicznych z udziałem 561 pacjentów w wieku od 6 do 18 lat i 165 pacjentów w wieku od 1 do 6 lat. Najczęstszymi potencjalnymi przyczynami nadciśnienia u dzieci i młodzieży biorących udział w tych badaniach były choroby układu moczowego i nerek oraz otyłość.

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

W badaniu klinicznym z udziałem 261 pacjentów w wieku od 6 do 16 lat, z nadciśnieniem tętniczym, pacjenci o masie ciała <35 kg otrzymywali 10, 40 lub 80 mg walsartanu na dobę (dawki małe, średnie i duże), a pacjenci o masie ciała  $\geq 35$  kg otrzymywali 20, 80 lub 160 mg walsartanu 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. 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 były o 4 i 7 mmHg mniejsze od wartości uzyskanych w grupie placebo. U pacjentów leczonych małymi dawkami walsartanu najniższe skurczowe ciśnienie było podobne do obserwowanego w grupie placebo. Podsumowując, walsartan obniżał ciśnienie zależnie od dawki we wszystkich podgrupach zróżnicowanych demograficznie. W innym badaniu klinicznym z udziałem 300 pacjentów w wieku od 6 do 18 lat z nadciśnieniem tętniczym, osoby spełniające kryteria włączenia zrandomizowano do grupy otrzymującej walsartan lub enalapryl przez 12 tygodni. Pacjenci o masie ciała pomiędzy  $\geq 18$  kg a <35 kg otrzymywali 80 mg walsartanu lub 10 mg enalaprylu; o masie ciała od  $\geq 35$  kg do <80 kg otrzymywali 160 mg walsartanu lub 20 mg enalaprylu, a pacjentom 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 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 obejmującym 150 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem w wieku od 6 do 17 lat, pacjenci kwalifikujący się (skurczowe ciśnienie tętnicze  $\geq 95$  percentyla dla wieku, płci i wzrostu) otrzymywali walsartan przez 18 miesięcy w celu oceny bezpieczeństwa i tolerancji. Spośród 150 pacjentów uczestniczących w tym badaniu 41 pacjentów otrzymywało jednocześnie leki przeciwnadciśnieniowe. Dawki początkowe i podtrzymujące były ustalone w oparciu o wagę pacjentów. Pacjenci o masie ciała > 18 do <35 kg,  $\geq 35$  do <80 kg i  $\geq 80$  do <160 kg otrzymali 40 mg, 80 mg i 160 mg, a dawki dostosowano odpowiednio 80 mg, 160 mg i 320 mg po 1 tygodniu.

Jedna połowa zakwalifikowanych pacjentów (50,0%,  $n = 75$ ) miała przewlekłą chorobę nerek u 29,3% (44) w stopniu 2 (GFR 60 - 89 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>) lub w stopniu 3 (GFR 30-59 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>).

Średnie zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi wynosiło 14,9 mmHg u wszystkich pacjentów (wyjściowa 133,5 mmHg), 18,4 mmHg u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (wyjściowa wartość 131,9 mmHg) i 11,5 mmHg u pacjentów bez przewlekłej choroby nerek (wyjściowa wartość 135,1 mmHg). Odsetek pacjentów, u których osiągnięto całkowitą kontrolę ciśnienia krwi (zarówno skurczową, jak i rozkurczową wartość ciśnienia krwi <95 percentyla) był nieco wyższy w grupie z przewlekłą chorobą nerek (79,5%) w porównaniu z grupą bez przewlekłej choroby nerek (72,2%).

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

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

grupą przyjmującą placebo nie była istotna. Z tego powodu walsartan nie jest zalecany w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.8).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie:

Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenie leku w osoczu występuje po 2-4 godzinach w przypadku tabletek oraz po 1-2 godzinach w przypadku roztworu. Średnia bezwzględna biodostępność leku wynosi 23%. Po podaniu 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 po około ośmiu godzinach 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 przyjmować z posiłkiem lub bez niego.

### Dystrybucja:

Objętość dystrybucji walsartanu w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje na to, że nie ma rozległej dystrybucji w tkankach. Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (94-91%), głównie z albuminami.

### Metabolizm:

Walsartan nie ulega znaczącej biotransformacji, 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.

### Pacjenci z niewydolnością serca:

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

### Specjalne grupy pacjentów

#### Pacjenci w podeszłym wieku

U niektórych pacjentów w podeszłym wieku obserwowano nieco zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednakże nie wykazano, aby miało to jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

#### Zaburzenia czynności nerek

Zgodnie z oczekiwaniami, dla 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 nie ma doświadczenia dotyczącego 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 jego usunięcie z krążenia za pomocą dializy jest mało prawdopodobne.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Okolo 70% wchłanianej dawki jest wydalane z żółcią, głównie w niezmienionej postaci. Walsartan nie ulega istotnej biotransformacji. U pacjentów z niewydolnością wątroby o 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 walsartanu 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 w wieku od 1 do 16 lat z nadciśnieniem tętniczym, po podaniu jednej dawki zawiesiny walsartanu (średnio od 0,9 do 2 mg/kg mc, maksymalna dawka 80 mg), klirens (l/h/kg) walsartanu był porównywalny w całym zakresie w wieku od 1 do 16 lat i był porównywalny do klirensu obserwowanego u dorosłych otrzymujących lek w tej samej postaci.

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny <30 ml/min oraz u tych, u których stosowana jest dializoterapia, dlatego w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania walsartanu. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny >30 ml/min. 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, farmakologii, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U szczurów stosowanie toksycznych dawek u matki (600 mg/kg m.c./dobę) w ostatnich dniach ciąży i w czasie laktacji powodowało zmniejszenie przeżywalności, mniejszy przyrost masy ciała i opóźnienie rozwoju (oddzielnie małżowiny usznej i otwór w kanale słuchowym) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg m.c./dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (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 m.c.) 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 bazofilię u samców). Takie dawki u szczurów (200 do 600 mg/kg m.c./dobę) są około 6-krotnie i 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m<sup>2</sup>p.c. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg). U małych szerokoosnych podczas stosowania podobnych dawek zmiany były zbliżone, choć cięższe, szczególnie ze strony nerek. Powodowały one nefropatię oraz zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny.

U obu gatunków zaobserwowano również przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Przyjmuje się, że wszystkie zmiany zostały spowodowane farmakologicznym działaniem walsartanu, który powoduje długo utrzymujące się niedociśnienie tętnicze, szczególnie u małych szerokoosnych. W przypadku stosowania walsartanu u ludzi w dawkach terapeutycznych wydaje się, że przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nie ma znaczenia.

#### Badania na młodych szczurach

Codziennie doustne podawanie walsartanu w dawce 1 mg/kg m.c./dobę (stanowiącej około 35 % maksymalnej zalecanej dawki u dzieci wynoszącej 4 mg/kg m.c./dobę, obliczonej na podstawie ekspozycji ogólnoustrojowej) nowonarodzonym lub młodym szczurom (od 7 do 70 dnia po urodzeniu) spowodowało trwałe, nieodwracalne uszkodzenie nerek. Wyżej wymienione działania stanowią przewidywalne nasilenie działania inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora I angiotensyny II. Działania te obserwuje się, jeżeli lek podawany jest szczurom w pierwszych 13



dniach życia. Okres ten odpowiada 36 tygodniom ciąży u ludzi, a niekiedy może wydłużyć się do 44 tygodni od poczęcia.

W badaniu z walsartanem na młodych szczurach podawano lek maksymalnie do 70 dnia po urodzeniu i nie można wykluczyć wpływu walsartanu na dojrzewanie nerek (4 - 6 tygodni po urodzeniu).

Czynnościowe dojrzewanie nerek zachodzi w pierwszym roku życia człowieka. Z tego względu nie można wykluczyć, że dane te mają znaczenie kliniczne dla dzieci młodszych niż rok, podczas gdy dane przedkliniczne nie budzą zastrzeżeń co do bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci starszych niż rok.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

80 mg:

*Rdzeń tabletki:*

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Skrobia żelowana

Talk

*Otoczka:*

hypromeloza 6cP, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 400, makrogol 4000, talk, żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek czerwony (E172).

160 mg:

*Rdzeń tabletki:*

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Skrobia żelowana

Talk

*Otoczka:*

hypromeloza 6cP, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 400, talk, makrogol 4000, żelaza tlenek czarny (E 172), żelaza tlenek czerwony (E172).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres trwałości**

3 lata

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

Nie wymaga szczególnych warunków przechowania.

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

14, 28, 30, 56, 84 lub 90 tabletek powlekanych w blistrach PVC/Aluminium/PA/Aluminium

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego

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

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o., ul. Kubickiego 11, 02-954 Warszawa

**8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

80 mg: Pozwolenie nr 19901

160 mg: Pozwolenie nr 19902

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

22.03.2012

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

18.06.2018