

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apo-Valsart, 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.

Ciemnoszaro-fioletowe, owalne tabletki powlekane, z wrytym napisem „APO” na jednej stronie i „VA 320” na drugiej stronie tabletki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Nadciśnienie tętnicze

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Nadciśnienie tętnicze

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Apo-Valsart to 80 mg raz na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni, a maksymalne działanie w ciągu 4 tygodni. W przypadku niektórych pacjentów, u których nie uzyska się odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego, dawkę można zwiększyć do 160 mg, a maksymalnie do 320 mg.

Produkt leczniczy Apo-Valsart może być stosowany jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Dodatkowe zastosowanie leku moczopędneho, takiego jak hydrochlorotiazyd, powoduje większe zmniejszenie ciśnienia tętniczego u tych pacjentów.

##### Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji

##### 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 dostosowania dawki u dorosłych 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).

### Cukrzyca

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

### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

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

### Dzieci i młodzież

#### Nadciśnienie tętnicze u dzieci i młodzieży

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

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

Masa ciała	Maksymalna dawka oceniana w badaniach klinicznych
≥18 kg do <35 kg	80 mg
≥35 kg do <80 kg	160 mg
≥80 kg do ≤160 kg	320 mg

##### *Dzieci w wieku poniżej 6 lat*

Dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 oraz 5.2. Jednak nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Apo-Valsart u dzieci w wieku od 1. do 6. roku życia.

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

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

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

Podobnie jak u dorosłych pacjentów, produkt leczniczy Apo-Valsart jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Doświadczenie kliniczne dotyczące podawania produktu leczniczego Apo-Valsart dzieciom i młodzieży z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami

czynności wątroby jest ograniczone. U tych pacjentów dawka walsartanu nie może być większa niż 80 mg.

#### Niewydolność serca i stan po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Apo-Valsart nie jest zalecany w leczeniu niewydolności serca lub niedawno przebitego zawału mięśnia sercowego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

#### Sposób podania

Produkt leczniczy Apo-Valsart może być przyjmowany niezależnie od posiłków i powinien być przyjmowany wraz z wodą.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- 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 Apo-Valsart 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 leczniczy nie jest zalecany w przypadku jednoczesnego stosowania suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna itp.). Należy zapewnić odpowiednią kontrolę stężenia potasu.

#### Zaburzenia czynności nerek

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Apo-Valsart należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy (patrz punkty 4.2 i 5.2).

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

Na początku leczenia produktem leczniczym Apo-Valsart u pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. z powodu przyjmowania dużych dawek leków moczopędnych, może rzadko wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Apo-Valsart należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej, np. zmniejszając dawkę leku moczopędnego.

#### Zwężenie tętnicy nerkowej

W przypadku pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki bezpieczeństwo stosowania walsartanu nie zostało ustalone. Krótkotrwałe podawanie walsartanu 12 pacjentom z wtórnym nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym spowodowanym jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej nie wywołało istotnych zmian hemodynamicznych w nerkach ani nie wpłynęło na stężenie kreatyniny w surowicy lub azotu

mocznikowego (BUN) we krwi. Jednakże, w związku z tym, że inne leki działające na układ renina-angiotensyna mogą powodować zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej leczonych walsartanem zaleca się, jako środek ostrożności, regularne kontrole czynności nerek.

#### Przeszczep nerek

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

#### Hiperaldosteronizm pierwotny

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

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

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

#### Ciąża

W trakcie ciąży nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIIRA). Jeśli dalsze leczenie AIIIRA nie jest nieodzowne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

U pacjentów leczonych walsartanem raportowano obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący obturację dróg oddechowych i/lub obrzęk twarzy, ust, gardła i/lub języka; u niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy wystąpił już wcześniej podczas stosowania innych leków, w tym inhibitorów ACE. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Apo-Valsart u pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy i Apo-Valsart nie powinien być ponownie podawany takim pacjentom (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.

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

U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny związane było z oligurią i (lub) postępującą azotemią oraz, w rzadkich przypadkach, z ostrą

niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Ponieważ walsartan jest antagonistą receptora angiotensyny II, nie można wykluczyć, że stosowanie produktu leczniczego Apo-Valsart może być związane z zaburzeniami czynności nerek.

#### *Dzieci i młodzież*

##### Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny <30 ml/min oraz tych, u których stosowana jest dializoterapia, dlatego w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania walsartanu. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny > 30 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2). Należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy podczas leczenia walsartanem. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy walsartan jest stosowany podczas występowania innych zaburzeń (gorączka, odwodnienie), które mogą wpływać na czynności nerek.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Podobnie jak u dorosłych pacjentów, produkt leczniczy Apo-Valsart jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, marskością żółciową wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3 i 5.2). Doświadczenie kliniczne z podawaniem produktu leczniczego Apo-Valsart dzieciom i młodzieży z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. U tych pacjentów dawka walsartanu nie może być większa 80 mg.

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

*Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) z lekami z grupy antagonistów receptora angiotensyny, ACE inhibitorami 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, które nie jest zalecane*

##### *Lit*

Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE. Z powodu braku doświadczeń w zakresie jednoczesnego stosowania walsartanu i litu, nie zaleca się skojarzonego stosowania tych produktów leczniczych. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia litu w surowicy krwi.

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

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

*Wymagana ostrożność podczas jednoczesnego stosowania*

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

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

#### Transportery

Dane z badań *in vitro* wskazują, że walsartan jest substratem wątrobowego transportera wychwytu OATP1B1/OATP1B3 i wątrobowego transportera wypływu MRP2. Nie jest znane kliniczne znaczenie tego faktu. Jednoczesne podanie inhibitorów transportera wychwytu (np. ryfampicyna, cyklosporyna) lub transportera wypływu (np. rytonawir) może zwiększyć całkowity wpływ walsartanu na organizm. Podczas rozpoczynania lub odstawiania leczenia takimi produktami leczniczymi należy objąć pacjenta odpowiednią opieką.

#### *Inne*

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

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

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

#### Ciąża

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

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

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

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

#### Laktacja

Z uwagi na brak informacji dotyczących stosowania walsartanu w okresie karmienia piersią, nie zaleca się produktu leczniczego Apo-Valsart i zaleca się zastosowanie produktów leczniczych o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

#### Płodność

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

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

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

### **4.8 Działania niepożądane**

W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ogólna częstość występowania działań niepożądanych w grupie leczonej walsartanem była porównywalna z częstością występującą w grupie otrzymującej placebo i odpowiadała jego właściwościom farmakologicznym. Wydaje się, że częstość występowania działań niepożądanych nie była związana z dawką ani czasem trwania leczenia; nie wykazano również związku z płcią, wiekiem lub rasą pacjentów.

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

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według częstości ich występowania (najczęstsze działania wymieniono w pierwszej kolejności) w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), w tym pojedyncze przypadki. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nie dla wszystkich działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i w badaniach laboratoryjnych możliwe jest ustalenie częstości ich występowania, dlatego wymienione są z określeniem częstości jako „nieznana”.

- Nadciśnienie tętnicze

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Nieznana	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu, neutropenia, małopłytkowość
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Nieznana	Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Nieznana	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hyponatremia
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Nieznana	Zapalenie naczyń
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Niezbyt często	Kaszel
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Niezbyt często	Bóle brzucha
<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
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Nieznana	Bóle mięśni
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Nieznana	Niewydolność i zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Niezbyt często	Uczucie zmęczenia

### Dzieci i młodzież

#### Nadciśnienie tętnicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu oceniano w dwóch randomizowanych, badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą z udziałem 561 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 18 lat. Za wyjątkiem pojedynczych zaburzeń żołądka i jelit (takich jak bóle brzucha, nudności, wymioty) oraz zawrotów głowy, nie stwierdzono istotnych różnic w odniesieniu do rodzaju, częstości i nasilenia działań niepożądanych pomiędzy profilem bezpieczeństwa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 18 lat, a wcześniej zgłaszanym profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

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

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

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



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

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

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Nieznana	Małopłytkowość
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Nieznana	Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Niezbyt często	Hiperkaliemia
Nieznana	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często	Zawroty głowy, zawroty głowy związane z pozycją ciała
Niezbyt często	Omdlenie, bóle głowy
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
<b>Zaburzenia serca</b>	
Niezbyt często	Niewydolność serca
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często	Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne
Nieznana	Zapalenie naczyń
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Niezbyt często	Kaszel
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Niezbyt często	Nudności, biegunka
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy
Nieznana	Wysypka, świąd
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Nieznana	Bóle mięśni
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Często	Niewydolność i zaburzenia czynności nerek
Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy
Nieznana	Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Niezbyt często	Oslabienie, uczucie zmęczenia

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, ul. Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### Objawy

Przedawkowanie produktu leczniczego Apo-Valsart może spowodować znaczne niedociśnienie, które może prowadzić do obniżonego poziomu świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu.

##### Leczenie

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

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

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

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym, silnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT<sub>1</sub>, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT<sub>1</sub> przez walsartan może stymulować odblokowany receptor AT<sub>2</sub>, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do działania receptora AT<sub>1</sub>. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do receptora AT<sub>1</sub> i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT<sub>1</sub> niż do receptora AT<sub>2</sub>. Nie stwierdzono, aby walsartan wiązał się lub blokował inne receptory hormonów lub kanały jonowe, o których wiadomo, że są istotne w regulacji sercowo-naczyniowej.

Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (ACE, znanej również jako kininaza II), która przekształca Ang I w Ang II i powoduje rozpad bradykininy. Z uwagi na brak wpływu na ACE i brak nasilania działania bradykininy lub substancji P, prawdopodobieństwo wystąpienia kaszlu przy stosowaniu antagonistów receptora angiotensyny II jest niewielkie. W badaniach klinicznych, w których walsartan był porównywany z inhibitorem ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znamiennej mniejsza ( $P < 0,05$ ) u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów, którzy otrzymywali inhibitor ACE (odpowiednio 2,6% i 7,9%). W badaniu klinicznym pacjentów z suchym kaszlem w trakcie leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie, 19,5% osób otrzymujących walsartan i 19,0% przyjmujących tiazydowe leki moczopędne skarżyło się na występowanie kaszlu w porównaniu z 68,5% pacjentów leczonych inhibitorami ACE ( $P < 0,05$ ).

##### Nadciśnienie tętnicze

Podawanie produktu leczniczego Apo-Valsart pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego bez wpływu na częstość tętna.

U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego jest osiągane w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od przyjęcia dawki. Podczas wielokrotnego podawania działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni, a maksymalny efekt osiągany jest w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia. Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazylem znacząco zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego.

Nagle przerwanie leczenia produktem leczniczym Apo-Valsart nie było związane z występowaniem tzw. nadciśnienia z odbicia ani zdarzeniami niepożądanymi o znaczeniu klinicznym.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią wykazano, że walsartan zmniejsza wydalanie albumin w moczu. W badaniu MARVAL (*ang. Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) oceniono zmniejszanie wydalania albumin w moczu (UAE) podczas leczenia walsartanem (80-160 mg/dobę) w porównaniu z amlodypiną (5-10 mg/dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średnia wieku: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58 µg/min; amlodypina: 55,4 µg/min), prawidłowym lub wysokim ciśnieniem tętniczym oraz z zachowaną czynnością nerek (stężenie kreatyniny we krwi <120 µmol/l). Po 24 tygodniach UAE zmniejszyło się ( $p < 0,001$ ) o 42% (-24,2 µg/min; 95% przedział ufności: -40,4 do -19,1) u pacjentów leczonych walsartanem i o około 3% (-1,7 µg/min; 95% przedział ufności: -5,6 do 14,9) u pacjentów leczonych amlodypiną pomimo podobnych wskaźników zmniejszenia ciśnienia tętniczego w obu grupach.

W badaniu DROP (*ang. Diovan Reduction of Proteinuria*) dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w zakresie zmniejszania UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze = 150/88 mmHg) z cukrzycą typu 2, albuminurią (średnia = 102 µg/min; 20-700 µg/min) i zachowaną czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy = 80 µmol/l). Przeprowadzono randomizację pacjentów do jednej z grup przyjmujących walsartan w 3 dawkach (160, 320 i 640 mg/dobę). Leczenie prowadzono przez 30 tygodni. Celem badania było ustalenie optymalnej dawki walsartanu w zakresie zmniejszania UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach nastąpiło znamienne zmniejszenie procentowe UAE o 36% w stosunku do poziomu początkowego w grupie leczonej walsartanem w dawce 160 mg (95% przedział ufności: 22% do 47%) i o 44% w grupie leczonej walsartanem w dawce 320 mg (95% przedział ufności: 31% do 54%). Stwierdzono, że dawka 160-320 mg walsartanu powodowała klinicznie istotne zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2.

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 jednoczesne 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 oceniano w czterech randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą z udziałem 561 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 18 lat oraz u 165 dzieci w wieku od 1 do 6 lat. Do najczęstszych chorób współistniejących o potencjalnym wpływie na występowanie nadciśnienia tętniczego u uczestników badania należały zaburzenia nerek i układu moczowego oraz otyłość.

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie:

Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenie walsartanu w osoczu występuje po 2 do 4 godzinach po podaniu tabletek i po 1 do 2 godzin po podaniu roztworu. Średnia bezwzględna biodostępność produktu leczniczego wynosi 23% i 39% odpowiednio po podaniu tabletek i roztworu. Średnia bezwzględna biodostępność produktu leczniczego wynosi 23%. W przypadku podania walsartanu z pokarmem pole pod krzywą (AUC) dla walsartanu jest zmniejszone o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) o około 50%, chociaż od około 8. godziny po podaniu dawki stężenia walsartanu w osoczu są podobne w grupie przyjmującej produkt leczniczy z posiłkiem i w grupie przyjmującej produkt leczniczy na czczo. Wraz ze zmniejszeniem AUC nie następuje jednak klinicznie znaczne osłabienie działania terapeutycznego, dlatego walsartan można podawać z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

### Dystrybucja:

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

### Biotransformacja:

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

### Wydalenie:

Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h i  $t_{1/2\beta}$  około 9 h). Walsartan jest wydalany przede wszystkim z żółcią w kale (około 83% dawki) i przez nerki w moczu (około 13% dawki), głównie w postaci niezmienionej. Po podaniu dożylnym klirens walsartanu z osocza wynosi około 2 l/h, a klirens nerkowy około 0,62 l/h (około 30% całkowitego klirensu). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

### Specjalne grupy pacjentów

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

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

### Zaburzenia czynności wątroby

Okolo 70% wchłanianej dawki jest wydalane z żółcią, zasadniczo w niezmienionej postaci. Walsartan nie ulega biotransformacji w istotnym stopniu. U pacjentów z niewydolnością wątroby w stopniu łagodnym do umiarkowanego zaobserwowano podwojenie ekspozycji (AUC) w porównaniu ze zdrowymi osobami. Jednakże nie zaobserwowano korelacji między stężeniem walsartanu w osoczu krwi a stopniem zaburzenia czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Apo-Valsart u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

### Dzieci i młodzież

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

### Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny <30 ml/min oraz tych, u których stosowana jest dializoterapia, dlatego w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania walsartanu. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny >30 ml/min. Należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy podczas leczenia walsartanem (patrz punkty 4.2 i 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 toksyczne dawki u matki (600 mg/kg mc./dobę) w trakcie ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do mniejszego wskaźnika przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (oddzielenie małżowiny usznej i otwór w kanale słuchowym) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Dawki stosowane u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m<sup>2</sup> pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

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

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

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

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

### Dzieci i młodzież

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Celuloza, proszek  
Wapnia wodorofosforan dwuwodny  
Kroskarmeloza sodowa  
Krzemionka koloidalna, bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Otoczka:

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

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium zawierające 28, 98 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą być dostępne w sprzedaży.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

**Apotex Europe B.V.**

Archimedesweg 2

2333 CN Leiden

Holandia

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

18288

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

2011-06-03

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

08.2018