

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dipper-Mono, 160 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 160 mg walsartanu (*Valsartanum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Szaropomarańczowa, owalna, lekko wypukła tabletki powlekana o przybliżonych wymiarach 14,2 mm x 5,7 mm, z linią podziału po jednej stronie oraz wytłoczonym symbolem „DX” po jednej stronie linii i symbolem „DX” po jej drugiej stronie, a także symbolem „NVR” na drugiej stronie tabletki.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

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

Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego

Leczenie dorosłych pacjentów w stabilnym stanie klinicznym z objawową niewydolnością serca lub bezobjawową niewydolnością skurczową lewej komory serca po świeżo przeżytym (od 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 jako terapia dodana do inhibitorów ACE u pacjentów nietolerujących leków beta-adrenolitycznych, gdy nie można zastosować leków z grupy antagonistów receptorów dla mineralokortykosteroidów (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze

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

Produkt Dipper-Mono można również podawać z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty

4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Dodanie leku moczopędnego (takiego jak hydrochlorotiazyd) dodatkowo obniża ciśnienie tętnicze u tych pacjentów.

Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego

U pacjentów w stabilnym stanie klinicznym leczenie można rozpocząć już po 12 godzinach od zawału mięśnia sercowego. Po zastosowaniu dawki początkowej 20 mg dwa razy na dobę dawkę walsartanu należy zwiększać przez kilka następnych tygodni do 40 mg, 80 mg i 160 mg, podawanych dwa razy na dobę.

Maksymalna docelowa dawka wynosi 160 mg dwa razy na dobę. Zwykle zaleca się uzyskanie dawki 80 mg dwa razy na dobę w ciągu dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia, a docelowej dawki maksymalnej (160 mg dwa razy na dobę) w ciągu trzech miesięcy, zależnie od tolerancji produktu leczniczego przez pacjenta. Jeśli wystąpi objawowe niedociśnienie tętnicze lub zaburzenia czynności nerek, należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Walsartan można stosować u pacjentów otrzymujących inne leki stosowane po przeżytym zawale mięśnia sercowego, takie jak leki trombolityczne, kwas acetylosalicylowy, leki beta-adrenolityczne, statyny i leki moczopędne. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z inhibitorami ACE (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Ocena stanu pacjenta po przeżytym zawale mięśnia sercowego powinna zawsze zawierać ocenę czynności nerek.

Niewydolność serca

Zalecana dawka początkowa produktu Dipper-Mono wynosi 40 mg dwa razy na dobę. Dawkę należy zwiększać w odstępach co najmniej dwóch tygodni do 80 mg i 160 mg, podawanych dwa razy na dobę, aż do uzyskania największej dawki tolerowanej przez pacjenta. Należy rozważyć zmniejszenie dawki jednocześnie stosowanych leków moczopędnych. Maksymalna dawka dobową stosowaną w badaniach klinicznych wynosiła 320 mg walsartanu w dawkach podzielonych.

Walsartan można podawać razem z innymi lekami stosowanymi w leczeniu niewydolności serca, lecz nie zaleca się jednoczesnego stosowania walsartanu z inhibitorem ACE i lekiem beta-adrenolitycznym lub lekiem moczopędnym oszczędzającym potas (patrz punkty 4.4 i 5.1).

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

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki dla pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna.

Zaburzenia czynności nerek

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

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie walsartanu i aliskirenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ($GFR <60$ ml/min/1,73 m²), patrz punkt 4.3.

Cukrzyca

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie tętnicze u dzieci i młodzieży

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat

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

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

Masa ciała	Maksymalna dawka 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 i 5.2, jednak nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Dipper-Mono u dzieci w wieku od 1 roku do 6 lat.

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 pacjentów poddawanych dializie, dlatego nie zaleca się stosowania walsartanu w tej grupie wiekowej. Dostosowanie dawki u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny większym niż 30 ml/min nie jest konieczne. Należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży z niewydolnością serca i po świeżym zawałe mięśnia sercowego

Nie zaleca się stosowania produktu Dipper-Mono w leczeniu niewydolności serca lub świeżego zawału mięśnia sercowego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hiperkaliemia

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z suplementami potasu, lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, zamiennikami soli zawierającymi potas lub z innymi lekami, które mogą

zwiększyć stężenie potasu (m.in. z heparyną). Należy kontrolować stężenie potasu.

Zaburzenia czynności nerek

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

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny (w tym walsartanu) lub inhibitorów ACE z aliskirenem u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²), patrz punkty 4.3 i 4.5.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

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

Zwężenie tętnicy nerkowej

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu Dipper-Mono u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki. Krótkotrwale podawanie walsartanu 12 pacjentom z wtórnym nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, spowodowanym jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, nie wywołało istotnych zmian hemodynamicznych w nerkach oraz nie wpłynęło na stężenie kreatyniny w surowicy lub azotu mocznikowego (BUN) we krwi. Jednak inne leki wpływające na układ renina-angiotensyna mogą zwiększać stężenie mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, dlatego zaleca się kontrolowanie czynności nerek u pacjentów leczonych walsartanem.

Przeszczepienie nerki

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

Pierwotny hiperaldosteronizm

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

Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa zawężająca

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

Ciąża

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

Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego

Jednoczesne stosowanie kaptoprylu i walsartanu nie wykazało żadnej dodatkowej korzyści, natomiast zwiększyło ryzyko działań niepożądanych w porównaniu do monoterapii każdym z tych leków (patrz punkty 4.2 i 5.1). Dlatego nie zaleca się skojarzonego stosowania walsartanu z inhibitorem ACE. Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie pacjentów po zawale mięśnia sercowego. Ocena stanu pacjentów po przeżytym zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek

(patrz punkt 4.2).

Stosowanie walsartanu u pacjentów po zawale mięśnia sercowego często powoduje niewielkie zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, lecz przerwanie leczenia ze względu na utrzymujące się objawy niedociśnienia nie jest zwykle konieczne pod warunkiem przestrzegania zaleconego dawkowania (patrz punkt 4.2).

Niewydolność serca

Jednoczesne stosowanie produktu Dipper-Mono z inhibitorem ACE może zwiększać ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i zaburzeń czynności nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek). U pacjentów z niewydolnością serca jednoczesne stosowanie inhibitora ACE, leku beta-adrenolitycznego i walsartanu nie wykazało żadnej klinicznej korzyści (patrz punkt 5.1). Takie leczenie skojarzone wyraźnie zwiększa ryzyko działań niepożądanych i dlatego nie jest zalecane. Nie zaleca się również terapii potrójnej z zastosowaniem inhibitora ACE, antagonisty receptora dla mineralokortykosteroidów i walsartanu. Stosowanie takiego połączenia powinien nadzorować specjalista, a podczas leczenia należy często i dokładnie kontrolować czynność nerek, stężenie elektrolitów i ciśnienie tętnicze.

Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie pacjentów z niewydolnością serca. Ocena stanu pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Stosowanie walsartanu u pacjentów z niewydolnością serca często powoduje niewielkie zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, ale przerwanie leczenia ze względu na utrzymujące się objawy niedociśnienia nie jest zwykle konieczne pod warunkiem przestrzegania zaleconego dawkowania (patrz punkt 4.2).

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

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

U pacjentów leczonych walsartanem opisywano obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka. U niektórych z nich obrzęk naczynioruchowy występował już wcześniej po zastosowaniu innych produktów leczniczych, w tym inhibitorów ACE. Jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk naczynioruchowy, stosowanie produktu Dipper-Mono należy natychmiast przerwać i nigdy już nie stosować u niego walsartanu (patrz punkt 4.8).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

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

Dzieci i młodzież

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny <30 ml/min i pacjentów poddawanych dializie, dlatego stosowanie walsartanu w tej grupie pacjentów nie jest zalecane. Modyfikacja dawki dla dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny > 30 ml/min nie jest

konieczna (patrz punkty 4.2 i 5.2). Podczas leczenia walsartanem należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy walsartan jest stosowany u pacjentów z innymi zaburzeniami (gorączka, odwodnienie), które mogą upośledzać czynność nerek. Przeciwwskazane jest jednocześnie stosowanie antagonistów receptora angiotensyny (w tym walsartanu) lub inhibitorów ACE z aliskirenem u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), patrz punkty 4.3 i 4.5.

Zaburzenia czynności wątroby

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

Lit

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

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

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

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

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

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

Transportery

Dane uzyskane *in vitro* wskazują, że walsartan jest substratem dla transportera wychwyty

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

Inne

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

Dzieci i młodzież

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

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

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

Karmienie piersią

Ze względu na brak dostępnych informacji o stosowaniu walsartanu w okresie karmienia piersią, nie zaleca się przyjmowania produktu Dipper-Mono, a preferowane jest stosowanie produktów o lepszym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

Płodność

Walsartan nie wpływał niekorzystnie na sprawność reprodukcyjną samców i samic szczura po podaniu doustnym dawek do 200 mg/kg mc./dobę. Dawka ta jest 6-krotnie większa od maksymalnej dawki zalecanej dla ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. (obliczenia zakładają podanie doustne dawki 320 mg/dobę pacjentowi o masie ciała 60 kg).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

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

Działania niepożądane uszeregowano według częstości (najczęstsze jako pierwsze), stosując następujące definicje: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), włącznie z pojedynczymi przypadkami. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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

▪ Nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Częstość nieznana	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, neutropenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana	Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Częstość nieznana	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia naczyniowe	
Częstość nieznana	Zapalenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Ból brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częstość nieznana	Zwiększenie wartości parametrów czynności wątroby, w tym zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Częstość nieznana	Obrzęk naczynioruchowy, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częstość nieznana	Bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Częstość nieznana	Niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	Uczucie zmęczenia

Nadciśnienie tętnicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu oceniano w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą (oba z dodatkową fazą rozszerzoną) i w jednym otwartym badaniu. W badaniach uczestniczyło 711 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do mniej niż 18 lat z przewlekłą chorobą nerek lub bez niej, spośród których 560 otrzymywało walsartan. Poza pojedynczymi zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego (takimi jak ból brzucha, nudności, wymioty) oraz zawrotami głowy, nie stwierdzono istotnych różnic pod względem rodzaju, częstości i nasilenia działań niepożądanych między profilem bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do mniej niż 18 lat, a wcześniej notowanym profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

Przeprowadzono łączną analizę danych uzyskanych od 560 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 6 do 17 lat), którzy otrzymywali walsartan w monoterapii [n=483] lub skojarzone leczenie przeciwnadciśnieniowe obejmujące walsartan [n=77]. Spośród tych pacjentów 85 (15,2%) miało przewlekłą chorobą nerek (początkowa wartość GFR <90 ml/min/1,73 m²). Łącznie 45 (8%) pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu działań niepożądanych. Działania niepożądane wystąpiły u 111 (19,8%) pacjentów; najczęściej notowano bóle głowy (5,4%), zawroty głowy (2,3%) i hiperkaliemię (2,3%). U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były hiperkaliemia (12,9%), bóle głowy (7,1%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (5,9%) i niedociśnienie tętnicze (4,7%), a u pacjentów bez przewlekłej choroby nerek były to bóle głowy (5,1%) i zawroty głowy (2,7%). Działania niepożądane obserwowano częściej u pacjentów otrzymujących walsartan w skojarzeniu z innymi przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi niż u otrzymujących walsartan w monoterapii.

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

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą u 90 dzieci w wieku od 1 roku do 6 lat, kontynuowanym jako roczne przedłużone badanie otwarte, odnotowano dwa zgony i pojedyncze przypadki znacznego zwiększenia aktywności aminotransferaz. Zdarzenia te wystąpiły w populacji pacjentów z istotnymi współistniejącymi chorobami. Nie ustalono związku przyczynowego ze stosowaniem walsartanu. W drugim badaniu, do którego włączono losowo 75 dzieci w wieku od 1 roku do 6 lat, nie odnotowano żadnych przypadków znacznego zwiększenia aktywności aminotransferaz ani zgonów związanych z leczeniem walsartanem.

Hiperkaliemia występowała częściej u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat z przewlekłą chorobą nerek.

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

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Częstość nieznana	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana	Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	Hiperkaliemia
Częstość nieznana	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	

Często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy przy zmianie położenia ciała
Niezbyt często	Omdlenie, ból głowy
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne
Częstość nieznana	Zapalenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Nudności, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częstość nieznana	Zwiększenie wartości parametrów czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy
Częstość nieznana	Pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częstość nieznana	Bóle mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek
Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy
Częstość nieznana	Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	Oslabienie, uczucie zmęczenia

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie walsartanu może powodować znaczne niedociśnienie tętnicze, z możliwością zaburzeń świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu.

Leczenie

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

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

Usunięcie walsartanu z organizmu metodą hemodializy jest mało prawdopodobne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora angiotensyny II.
Kod ATC: C09CA03

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym, silnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT₁, odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu przez walsartan receptora AT₁ może pobudzać niezablokowany receptor AT₂, co wydaje się równoważyć działanie receptora AT₁. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do receptora AT₁ i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT₁ niż do receptora AT₂. Nie wiadomo, czy walsartan blokuje lub wiąże się z innymi receptorami hormonalnymi lub kanałami jonowymi o znanej, istotnej roli w regulacji układu krążenia. Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (znanej również jako kininaza II), która przekształca angiotensynę I w angiotensynę II i powoduje rozpad bradykininy. Walsartan nie wpływa na konwertazę angiotensyny i nie nasila działania bradykininy lub substancji P. Z tego względu wywoływanie kaszlu przez antagonistów angiotensyny II jest mało prawdopodobne. W badaniach klinicznych, w których walsartan był porównywany z inhibitorem ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znamiennejnie mniejsza ($p < 0,05$) u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów leczonych inhibitorem ACE (odpowiednio 2,6% vs. 7,9%). W badaniu klinicznym u pacjentów z suchym kaszlem podczas leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie, kaszel wystąpił u 19,5% badanych osób otrzymujących walsartan i u 19,0% otrzymujących tiazydowe leki moczopędne w porównaniu z 68,5% osób leczonych inhibitorem ACE ($p < 0,05$).

Nadciśnienie tętnicze

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

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

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

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

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

Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego

Badanie VALIANT (ang. VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym u 14 703 pacjentów z ostrym zawalem mięśnia sercowego i z objawami przedmiotowymi, podmiotowymi lub radiologicznymi zastoinowej niewydolności serca i (lub) potwierdzeniem lewokomorowej niewydolności skurczowej (objawiającej się frakcją wyrzutową serca $\leq 40\%$ w wentrykulografii radioizotopowej lub $\leq 35\%$ w echokardiografii lub angiografii kontrastowej). W czasie od 12 godzin do 10 dni od wystąpienia objawów zawału mięśnia sercowego pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej walsartan, grupy otrzymującej kaptopryl lub grupy otrzymującej walsartan w skojarzeniu z kaptoprylem. Średni czas leczenia wynosił dwa lata. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił czas do wystąpienia zgonu niezależnie od jego przyczyny.

Walsartan był równie skuteczny jak kaptopryl w zmniejszaniu umieralności niezależnej od przyczyny po zawale mięśnia sercowego. Odsetek zgonów niezależnie od przyczyny był podobny we wszystkich grupach (walsartan 19,9%, kaptopryl 19,5% i walsartan + kaptopryl 19,3%). Skojarzone leczenie walsartanem i kaptoprylem nie dostarczyło żadnych dodatkowych korzyści w porównaniu do samego kaptoprylu. Nie stwierdzono różnic w odniesieniu do umieralności niezależnej od przyczyny między walsartanem a kaptoprylem w zależności od wieku, płci, rasy, leczenia podstawowego lub choroby podstawowej. Walsartan skutecznie wydłużał też czas przeżycia i zmniejszał umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych, skracał czas hospitalizacji z powodu niewydolności serca, częstość powtórznego zawału mięśnia sercowego, przywróconej czynności serca po jej zatrzymaniu i udaru niezakończanego zgonem (drugorzędowy złożony punkt końcowy).

Profil bezpieczeństwa walsartanu był zgodny z przebiegiem klinicznym leczenia pacjentów z powodu niedawno przebitego zawału serca.

W odniesieniu do czynności nerek, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy obserwowano u 4,2% pacjentów leczonych walsartanem, 4,8% pacjentów leczonych walsartanem z kaptoprylem i u 3,4% pacjentów leczonych kaptoprylem. Przerwanie leczenia na skutek zaburzeń czynności nerek różnego rodzaju miało miejsce u 1,1% pacjentów leczonych walsartanem, 1,3% pacjentów leczonych walsartanem z kaptoprylem i u 0,8% pacjentów leczonych kaptoprylem. Ocena czynności nerek powinna stanowić element oceny stanu pacjentów po przeżytym zawale mięśnia sercowego. Nie było różnic w umieralności ze wszystkich przyczyn, umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz chorobowości, gdy leki beta-adrenolityczne podawano w skojarzeniu z walsartanem i kaptoprylem, z samym walsartanem lub samym kaptoprylem. Niezależnie od zastosowanego leku, umieralność była mniejsza w grupie pacjentów leczonych beta-adrenolitykiem, co potwierdza znane korzyści ze stosowania beta-adrenolityków w tej populacji.

Niewydolność serca

Badanie Val-HeFT (ang. Valsartan Heart Failure Trial) było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem klinicznym, porównującym walsartan z placebo pod względem chorobowości i umieralności u 5010 pacjentów z niewydolnością serca klasy II wg NYHA (62%), klasy III (36%) i klasy IV (2%), otrzymujących standardowe leczenie, z frakcją wyrzutową lewej komory $< 40\%$ i wskaźnikiem wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory $> 2,9 \text{ cm/m}^2$. Podstawowe leczenie obejmowało inhibitory ACE (93%), leki moczopędne (86%), digoksynę (67%) i leki beta-adrenolityczne (36%). Średni okres obserwacji wyniósł blisko dwa lata. Średnia dobową dawką walsartanu w tym badaniu wynosiła 254 mg. Badanie miało dwa pierwszorzędowe punkty końcowe: śmiertelność ogólną (czas przeżycia) oraz umieralność i chorobowość związaną z niewydolnością serca (czas do pierwszego incydentu chorobowego), zdefiniowaną jako zgon, nagły zgon z reanimacją, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub dożylnie podawanie leków inotropowych albo rozszerzających naczynia, przez co najmniej 4 godziny, bez hospitalizacji.

Śmiertelność ogólna była podobna (różnica nieznamienista) w grupie walsartanu (19,7%) i w grupie placebo (19,4%). Podstawową korzyścią było zmniejszenie o 27,5% ryzyka w czasie do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca (13,9% vs. 18,5%). Wyniki wskazujące wyższość placebo obserwowano u tych pacjentów, u których zastosowano leczenie skojarzone inhibitorem ACE, beta-adrenolitykiem i walsartanem.

W podgrupie pacjentów, którzy nie otrzymywali inhibitora ACE (n=366) korzyści w odniesieniu do chorobowości były największe. W tej podgrupie śmiertelność ogólna była znacząco zmniejszona (o 33%) w grupie otrzymującej walsartan w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (95% CI: -6% do 58%) (17,3% w grupie walsartanu vs. 27,1% w grupie placebo), a umieralność i chorobowość łącznie były

niższe o 44% (24,9% w grupie walsartanu vs. 42,5% w grupie placebo).

U pacjentów otrzymujących inhibitor ACE bez beta-adrenolityku śmiertelność ogólna była podobna (różnica nieznamienna) w grupie walsartan (21,8%) i grupie placebo (22,5%). Łączne ryzyko umieralności i chorobowości były znacząco zmniejszone o 18,3% (95% CI: 8% do 28%) w grupie walsartanu w porównaniu z placebo (31,0% vs. 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, uczucie zmęczenia, obrzęki i trzeszczenia u podstawy płuc, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Jakość życia pacjentów leczonych walsartanem była lepsza niż w grupie placebo, co wykazała zmiana w punktacji wg Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life w stosunku do wartości początkowej. W punkcie końcowym badania frakcja wyrzutowa u pacjentów leczonych walsartanem była znacząco zwiększona, wymiar końcoworozkurczowy lewej komory znacząco zmniejszony w stosunku do wartości początkowych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie tętnicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu oceniano w czterech randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą i w jednym badaniu otwartym u 711 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do mniej niż 18 lat oraz u 165 dzieci w wieku od 1 roku do 6 lat. Najczęstszymi współistniejącymi chorobami, które mogły przyczynić się do rozwoju nadciśnienia tętniczego u dzieci włączonych do tych badań, były zaburzenia nerek i układu moczowego oraz otyłość.

Doświadczenie kliniczne u dzieci w wieku 6 lat lub starszych

W badaniu klinicznym z udziałem 261 pediatrycznych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 6 do 16 lat, pacjenci o masie ciała <35 kg otrzymywali tabletki walsartanu w dawce dobowej 10, 40 lub 80 mg (dawki małe, średnie i duże), a pacjenci o masie ciała ≥35 kg otrzymywali tabletki walsartanu w dawce dobowej 20, 80 lub 160 mg (dawki małe, średnie i duże). Pod koniec dwutygodniowego okresu leczenia walsartan zmniejszał zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie tętnicze w sposób zależny od dawki. Ogólnie, trzy wielkości dawek walsartanu (małe, średnie i duże) spowodowały istotne zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego wobec wartości wyjściowych o, odpowiednio, 8, 10 i 12 mmHg. Pacjentów ponownie przydzielono losowo albo do grupy, która w dalszym ciągu otrzymywała tę samą dawkę walsartanu, albo do grupy otrzymującej tym razem placebo. U pacjentów, którzy kontynuowali leczenie średnimi lub dużymi dawkami walsartanu, najmniejsze wartości skurczowego ciśnienia tętniczego były o -4 i -7 mmHg mniejsze od wartości uzyskanych w grupie placebo. U pacjentów leczonych małymi dawkami walsartanu najmniejsze skurczowe ciśnienie tętnicze było podobne do obserwowanego w grupie placebo. Ogólnie, zależne od dawki przeciwnadciśnieniowe działanie walsartanu było spójne we wszystkich zróżnicowanych demograficznie podgrupach.

W innym badaniu klinicznym z udziałem 300 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 6 do 18 lat, pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania przydzielono losowo do grupy otrzymującej przez 12 tygodni tabletki walsartanu lub enalaprylu. Dzieci o masie ciała między ≥18 kg a <35 kg otrzymywały 80 mg walsartanu lub 10 mg enalaprylu; dzieci o masie ciała od ≥35 kg do <80 kg otrzymywały 160 mg walsartanu lub 20 mg enalaprylu, a dzieciom o masie ciała ≥80 kg podawano 320 mg walsartanu lub 40 mg enalaprylu. Zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego było porównywalne u pacjentów otrzymujących walsartan i u pacjentów leczonych enalaprylem (odpowiednio 15 mmHg i 14 mmHg) (wartość $p < 0,0001$ w badaniu równoważności). Podobne wyniki obserwowano dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego, ze zmniejszeniem o 9,1 mmHg w grupie walsartanu i 8,5 mmHg w grupie enalaprylu.

W trzecim, otwartym badaniu klinicznym obejmującym 150 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 6 do 17 lat), pacjentom spełniającym warunki badania (ciśnienie skurczowe uwzględniające wiek, płeć i wzrost równe lub przekraczające 95. centyl) podawano przez 18 miesięcy walsartan w celu oceny bezpieczeństwa stosowania i tolerancji. Spośród

150 uczestników badania, u 41 stosowano również inne leczenie przeciwnadciśnieniowe. Dawkę początkową i podtrzymującą ustalano na podstawie masy ciała pacjenta. Pacjenci z masą ciała >18 do <35 kg, ≥35 do <80 kg i ≥80 do <160 kg otrzymywali, odpowiednio, 40 mg, 80 mg i 160 mg, a po tygodniu dawki te zwiększano odpowiednio do 80 mg, 160 mg i 320 mg. Połowa pacjentów włączonych do badania (50%, n=75) miała przewlekłą chorobę nerek, z czego u 29,3% (44) była to choroba w stadium 2. (GFR 60-89 ml/min/1,73 m²) lub stadium 3. (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²). Średnie zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego wyniosło 14,9 mmHg u wszystkich pacjentów (ciśnienie wyjściowe 133,5 mmHg), 18,4 mmHg u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (ciśnienie wyjściowe 131,9 mmHg) i 11,5 mmHg u pacjentów bez przewlekłej choroby nerek (ciśnienie wyjściowe 135,1 mmHg). Odsetek pacjentów, u których uzyskano kontrolę ogólnego ciśnienia tętniczego (zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie <95. centyla), był nieco większy w grupie z przewlekłą chorobą nerek (79,5%) niż u pacjentów bez przewlekłej choroby nerek (72,2%).

Doświadczenie kliniczne u dzieci w wieku poniżej 6 lat

Dwa badania kliniczne przeprowadzono u dzieci w wieku od 1 roku do 6 lat (odpowiednio 90 i 75 uczestników). Do badań nie włączono dzieci 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 walsartan w większych dawkach powodował większe obniżenie ciśnienia tętniczego, jednak zależność reakcji na leczenie od dawki nie osiągnęła znamienności statystycznej, a różnica między grupą otrzymującą walsartan a grupą przyjmującą placebo nie była istotna. Ze względu na te niezgodności stosowanie walsartanu w tej grupie wiekowej nie jest zalecane (patrz punkt 4.8).

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań z walsartanem we wszystkich podgrupach pacjentów pediatrycznych z niewydolnością serca oraz z niewydolnością serca po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego. Patrz punkt 4.2, informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

W dwóch dużych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] i VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) oceniano jednoczesne stosowanie inhibitora ACE i antagonisty receptora angiotensyny II.

W badaniu ONTARGET uczestniczyli pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową lub chorobą naczyniową mózgu w wywiadzie albo z cukrzycą typu 2 i z potwierdzonymi uszkodzeniami narządowymi, zaś w badaniu VA NEPHRON-D pacjenci z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową.

Badania nie wykazały znacząco korzystnego wpływu na nerki i (lub) układ sercowo-naczyniowy ani na śmiertelność pacjentów, ale ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia tętniczego było większe niż po zastosowaniu monoterapii. Ze względu na zbliżone właściwości farmakodynamiczne powyższe wyniki odnoszą się również do innych inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.

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

Badanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) miało na celu określenie korzyści z dodania aliskirenu do standardowej terapii inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, chorobą sercowo-naczyniową lub oboma chorobami. Badanie zakończono wcześniej ze względu na zwiększone ryzyko niepożądanego wyniku terapii. Zarówno liczba przypadków zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru mózgu, jak i częstość ocenianych działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia czynności nerek) były większe w grupie otrzymującej aliskiren niż w grupie placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Walsartan podany sam doustnie w postaci tabletek osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 2 do 4 godzin, a w postaci roztworu w ciągu 1 do 2 godzin. Średnia całkowita biodostępność po podaniu tabletek i roztworu wynosi, odpowiednio, 23% i 39%. Pokarm zmniejsza ekspozycję (mierzoną jako AUC) na walsartan o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) o około 50%, jednak po upływie około 8 godzin po podaniu stężenie walsartanu w osoczu pacjentów, którzy przyjęli lek po posiłku oraz pacjentów, którzy przyjęli lek na czczo, było zbliżone. Zmniejszeniu wartości AUC nie towarzyszy klinicznie istotne osłabienie działania leczniczego, dlatego walsartan można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Wydalanie

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

U pacjentów z niewydolnością serca:

Średni czas do uzyskania maksymalnego stężenia i okres półtrwania walsartanu w fazie eliminacji u pacjentów z niewydolnością serca są podobne do wartości obserwowanych u zdrowych ochotników. Wartości AUC i C_{max} dla walsartanu zwiększają się prawie proporcjonalnie do zwiększającej się dawki w klinicznym zakresie dawkowania (od 40 mg do 160 mg dwa razy na dobę). Średni współczynnik kumulacji wynosi około 1,7. Pozorny klirens walsartanu po podaniu doustnym wynosi około 4,5 l/godzinę. Wiek nie wpływa na wartość klirensu u pacjentów z niewydolnością serca.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Około 70% wchłoniętej dawki wydalane jest w żółci, zasadniczo w niezmienionej postaci. Walsartan nie podlega istotnemu metabolizmowi. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych

zaburzeniami czynności wątroby obserwowano podwojenie wartości AUC w porównaniu do osób zdrowych. Nie stwierdzono jednak żadnej zależności pomiędzy stężeniem walsartanu w osoczu a stopniem upośledzenia czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania produktu Dipper-Mono u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

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

Zaburzenia czynności nerek

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi. U szczurów podawanie walsartanu w dawkach toksycznych dla matek (600 mg/kg mc./dobę) w ostatnich dniach ciąży i w okresie laktacji powodowało mniejszą przeżywalność, mniejszą masę ciała i opóźniony rozwój (oddzielenie małżowin usznych i otwarcie przewodu słuchowego) potomstwa (patrz punkt 4.6). Dawki stosowane u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) były około 18 razy większe od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. (Odpowiada to dawce doustnej 320 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg).

W nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa stosowanie dużych dawek walsartanu (od 200 do 600 mg/kg mc.) powodowało u szczurów zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznaczne zwiększenie stężenia mocznika w osoczu, rozrost kanalików nerkowych i bazofilii u samców). Dawki podawane szczurom (od 200 do 600 mg/kg mc.) są około 6- i 18-krotnie większe niż maksymalna dawka zalecana u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. (Odpowiada to dawce doustnej 320 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg). U małych szerokonosych podanie zbliżonych dawek wywoływało podobne, choć cięższe zmiany, zwłaszcza w nerkach, gdzie zmiany doprowadziły do nefropatii, ze zwiększeniem stężenia mocznika i kreatyniny. U obydwu gatunków zwierząt obserwowano również rozrost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uznano, że wszystkie zmiany były spowodowane farmakologicznym działaniem walsartanu, który powoduje długo utrzymujące się niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza u małych szerokonosych. Wydaje się, że rozrost komórek aparatu przykłębuszkowego nie ma żadnego znaczenia u ludzi w przypadku stosowania walsartanu w dawkach terapeutycznych.

Dzieci i młodzież

Codziennie doustne podawanie nowonarodzonemu lub młodemu szczurom (od 7. do 70. dnia po urodzeniu) walsartanu w dawce wynoszącej zaledwie 1 mg/kg mc./dobę (co stanowi około 10-35% maksymalnej zalecanej dawki dla dzieci i młodzieży, 4 mg/kg mc./dobę, obliczonej na podstawie ekspozycji ogólnoustrojowej) spowodowało trwałe, nieodwracalne uszkodzenie nerek. Wyżej wymienione działania stanowią przewidywane nasilenie działań farmakologicznych inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora 1 angiotensyny II; działania te obserwuje się podczas leczenia szczurów w pierwszych 13 dniach życia. Okres ten pokrywa się z 36. tygodniem ciąży u ludzi, a sporadycznie może wydłużyć się do 44 tygodni od poczęcia. W badaniu na młodych osobnikach szczury otrzymywały dawki walsartanu do 70. dnia po urodzeniu i nie można wykluczyć wpływu leczenia na dojrzewanie nerek (4-6 tygodni po urodzeniu). U ludzi czynnościowe dojrzewanie nerek jest procesem zachodzącym w pierwszym roku życia, dlatego nie można wykluczyć, że dane te mają znaczenie kliniczne dla dzieci w wieku <1 roku, podczas gdy dane niekliniczne nie budzą

zastrzeżeń w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci starszych niż 1 rok.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Wielkość opakowań:

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17786

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.01.2011 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.10.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.04.2022 r.