

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Simaldoz 320 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera 320 mg walsartanu.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletkę powlekana zawiera 37 mg sorbitolu, 4,3 mg laktozy jednowodnej i 1,28 mg (0,06 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Szaro-fioletowa, podłużna tabletkę powlekana z rowkiem dzielącym po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie

Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Simaldoz 320 mg to 80 mg raz na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni, a maksymalny efekt osiągany jest w ciągu 4 tygodni. W przypadku niektórych pacjentów, u których nie uzyskuje się odpowiedniej kontroli ciśnienia krwi, dawkę można zwiększyć do 160 mg, a maksymalnie do 320 mg.

Produkt leczniczy Simaldoz 320 mg może być stosowany jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Dodatkowe zastosowanie leku moczopędnego, takiego jak hydrochlorotiazyd, powoduje większe obniżenie ciśnienia krwi u tych pacjentów.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Simaldoz 320 mg może być przyjmowany niezależnie od posiłków i powinien być podawany wraz z wodą.

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 pacjentów z klirensem kreatyniny >10 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2)

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy nie należy stosować dawki większej niż 80 mg walsartanu. Stosowanie produktu leczniczego Simaldoz 320 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby i u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Z uwagi na brak danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności leku nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Simaldoz 320 mg u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

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).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hiperkaliemia

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

Pacjenci z niedoborem sodu i/lub odwodnieni

W rzadkich przypadkach na początku leczenia produktem leczniczym Simaldoz 320 mg u pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i/lub odwodnionych, np. z powodu przyjmowania dużych dawek leków moczopędnych, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Simaldoz 320 mg należy wyrównać niedobór sodu i/lub objętość krwi krążącej, np. zmniejszając dawkę leku moczopędnego.

Zwężenie tętnicy nerkowej

W przypadku pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Simaldoz 320 mg nie zostało ustalone.

Krótkotrwałe podawanie produktu leczniczego Simaldoz 320 mg 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 wzrost 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 Simaldoz 320 mg u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Produktu leczniczego Simaldoz 320 mg nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem z uwagi na zahamowanie aktywności układu renina-angiotensyna u tych osób.

Zwężenie zastawki aortalnej i zastawki mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny >10 ml/min. Obecnie brak jest doświadczeń na temat bezpiecznego stosowania leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny <10 ml/min i pacjentów dializowanych, dlatego walsartan należy stosować w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Simaldoz 320 mg należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Ciąża

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

Inne uwarunkowania związane ze stymulacją 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 Simaldoz 320 mg może być związane z zaburzeniami czynności nerek.

Ostrzeżenia związane z substancjami pomocniczymi:

Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp (niedobór obserwowany w niektórych populacjach w Laponii) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 23 mg sodu w dawce, co oznacza, że produkt praktycznie nie zawiera sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

Lit

Zgłaszano przypadki odwracalnego wzrostu 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 tego leczenia skojarzonego. 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 podwyższać stężenie potasu

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

Wymagana ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu

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

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

Inne

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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 podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Potwierdzone dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po podaniu inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające, niemniej nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Brak jest danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka stosowania AIIRA, niemniej podobne ryzyko może istnieć dla tej klasy leków. Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest nieodzowne, u pacjentek planujących ciążę należy przejść na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży.

W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Stwierdzono, że ekspozycja na AIIRA podczas drugiego i trzeciego trymestru wywiera toksyczny wpływ na płody (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodki ludzkie (niewydolność nerek, niedociśnienie, 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.

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

Laktacja

Z uwagi na brak informacji dotyczących stosowania walsartanu w trakcie karmienia piersią nie zaleca się produktu leczniczego Simaldoz 320 mg i preferuje się alternatywne leki o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

Reakcje niepożądane zgłaszane w trakcie badań klinicznych, po wprowadzeniu leku do obrotu i z badań laboratoryjnych są wymienione w tabeli poniżej zgodnie z grupami układowo-narządowymi.

Reakcje niepożądane zostały sklasyfikowane według częstości ich występowania, najczęstsze działania wymieniono w pierwszej kolejności, zgodnie z następującą konwencją: Bardzo często ($\geq 1/10$),

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

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

Nie jest możliwe ustalenie częstości występowania wszystkich reakcji niepożądanych stwierdzonych po wprowadzeniu leku do obrotu i w badaniach laboratoryjnych, i dlatego podano przy nich określenie częstości „nieznana”.

▪ **Nadciśnienie**

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Obniżenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu, neutropenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznana	Reakcje nadwrażliwości, w tym choroba posurowicza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Nieznana	Wzrost stężenia potasu w surowicy
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Nieznana	Zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Ból brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, w tym wzrost stężenia bilirubiny w surowicy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Nieznana	Obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Zaburzenia i niewydolność nerek, wzrost stężenia kreatyniny w surowicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	Uczucie zmęczenia

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

- Stan po zawale mięśnia sercowego i/lub niewydolność serca

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznana	Reakcje nadwrażliwości, w tym choroba posurowicza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	Hiperkaliemia
Nieznana	Wzrost stężenia potasu w surowicy
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy, zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała
Niezbyt często	Omdlenia, ból głowy
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne
Nieznana	Zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Nudności, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy
Nieznana	Wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Zaburzenia czynności nerek i niewydolność nerek
Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek, wzrost stężenia kreatyniny w surowicy
Nieznana	Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego (BUN)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	Oslabienie, uczucie zmęczenia

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie produktu leczniczego Simaldoz 320 mg może spowodować znaczne niedociśnienie, co może doprowadzić do obniżonego poziomu świadomości, zapaści krążeniowej i/lub wstrząsu.

Leczenie

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

Po przedawkowaniu pacjent powinien otrzymać odpowiednią ilość węgla aktywowanego.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia należy ułożyć pacjenta w pozycji na plecach. Należy szybko podać preparaty zastępcze osocza i płyny elektrolitowe.

Walsartanu nie można usunąć za pomocą hemodializy ze względu na silne wiązanie z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora angiotensyny II, proste, Kod ATC: C09CA03

Po podaniu doustnym walsartan jest aktywnym, silnym i swoistym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT1, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Podwyższone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT1 przez walsartan może stymulować odblokowany receptor AT2, który 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 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

Podanie produktu leczniczego Simaldoz 320 mg pacjentom z nadciśnieniem powoduje obniżenie ciśnienia krwi bez wpływu na częstość tętna.

U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia krwi jest osiągnięte w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od przyjęcia dawki. Podczas wielokrotnego podawania działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni, a maksymalny efekt osiągnięty jest w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się

w czasie długotrwałego leczenia. Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazylem znacząco zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe produktu.

Nagłe przerwanie leczenia produktem leczniczym Simaldoz 320 mg nie było związane z występowaniem tzw. nadciśnienia z odbicia ani innymi zdarzeniami niepożądanymi o znaczeniu klinicznym.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią wykazano, że walsartan zmniejsza wydalanie albumin w moczu. W badaniu MARVAL (ang. Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) oceniono zmniejszanie wydalania albumin w moczu (UAE) podczas leczenia walsartanem (80-160 mg/dobę) w porównaniu z amlodypiną (5-10 mg/dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średnia wieku: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58 µg/min; amlodypiną: 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 (dotyczącym zmniejszania proteinurii przez produkt leczniczy Simaldoz 320 mg) 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) i leczenie prowadzono przez 30 tygodni. Celem badania było ustalenie optymalnej dawki walsartanu w zakresie zmniejszania UAE u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach nastąpiło znamienne zmniejszenie odsetka 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 i cukrzycą typu 2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenie walsartanu w osoczu występuje po 2-4 godzinach. Średnia bezwzględna biodostępność leku 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 lek z posiłkiem i w grupie przyjmującej lek na czczo. Wraz ze zmniejszeniem AUC nie następuje jednak klinicznie znamienne osłabienie działania terapeutycznego, dlatego walsartan można podawać z posiłkiem lub bez posiłku.

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 surowicy (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.

Wydalanie:

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 osoczewego, nie zaobserwowano korelacji między czynnością nerek i ogólnoustrojową ekspozycją na walsartan. Nie ma zatem konieczności dostosowywania dawki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny > 10 ml/min). Obecnie brak jest doświadczeń na temat bezpiecznego stosowania leku u pacjentów z klirens kreatyniny < 10 ml/min i pacjentów dializowanych, dlatego walsartan należy stosować w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności (patrz punkty 4.2 i 4.4). Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, dlatego jego usunięcie z krążenia za pomocą dializy jest mało prawdopodobne.

Zaburzenia czynności wątroby

Około 70% wchłanianej dawki jest wydalone z żółcią, zasadniczo w niezmienionej postaci. Walsartan nie ulega biotransformacji w istotnym stopniu. U pacjentów z niewydolnością wątroby w stopniu łagodnym do umiarkowanego zaobserwowano podwojenie ekspozycji (AUC) w porównaniu ze zdrowymi osobami. Jednakże nie zaobserwowano korelacji między stężeniem walsartanu w osoczu krwi a stopniem zaburzenia czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Simaldoz 320 mg wśród pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenie dla człowieka.

U szczurów toksyczne dawki u matki (600 mg/kg m.c./dobę) w ostatnich dniach ciąży i podczas 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). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg m.c./dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m² p.c. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

W nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa duże dawki walsartanu (od 200 do 600 mg/kg m.c.) powodowały u szczurów zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek (erytrocyty, hemoglobina,

hematokryt) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznacznie podwyższone stężenie mocznika w osoczu, rozrost kanalików nerkowych i bazofilię u samców). Takie dawki u szczurów (od 200 do 600 mg/kg m.c./dobę) są około 6-krotnie i 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m² p.c. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

U małp szerokonosych przy stosowaniu podobnych dawek zmiany były zbliżone, choć bardziej nasilone, szczególnie ze strony nerek, gdzie rozwinęły się w nefropatię, obejmującą również podwyższone stężenie mocznika i kreatyniny.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana (*celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna*)

Sorbitol

Magnezu węglan ciężki 90 (*magnezu węglan, skrobia żelowana, woda*)

Skrobia żelowana, kukurydziana

Powidon K-25

Sodu stearylofumaran

Sodu laurylosiarczan

Krospowidon (typu A)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka:

Opadry II White OY-L-28900 (laktoza jednowodna, hypromeloza 15cP, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 4000)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek brunatny (E 172)

Indygokarmin (E 132), lak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

1 rok

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 PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 7, 14, 28, 56, 98, 280 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Laboratorios Licons, S.A.
Gran Vía Carlos III, 98, 7th floor
08028 Barcelona, HISZPANIA

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

SIGNATURE