

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valsartan Genoptim, 80 mg, tabletki powlekane
Valsartan Genoptim, 160 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Valsartan Genoptim, 80 mg, tabletki powlekane
Każda tabletkę zawiera 80 mg walsartanu.

Valsartan Genoptim, 160 mg, tabletki powlekane
Każda tabletkę zawiera 160 mg walsartanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Valsartan Genoptim, 80 mg, tabletki powlekane
Każda tabletkę zawiera 102,5 mg laktozy bezwodnej.

Valsartan Genoptim, 160 mg, tabletki powlekane
Każda tabletkę zawiera 205,0 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Valsartan Genoptim, 80 mg, tabletki powlekane

Brzoskwińowe, okrągłe, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy $8,7 \pm 0,2$ mm, z linią podziału i wytłoczoną liczbą „80” po jednej stronie i z wytłoczoną literą „J” po drugiej stronie tabletki.

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

Valsartan Genoptim, 160 mg, tabletki powlekane

Żółte, owalne, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane o długości $17,4 \pm 0,2$ mm i szerokości $6,9 \pm 0,2$ mm, z linią podziału i wytłoczoną liczbą „160” po jednej stronie i z wytłoczoną literą „J” po drugiej stronie tabletki.

Linia podziału na tabletkę 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 pacjentów oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.

Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego

Leczenie pacjentów dorosłych w stabilnym stanie klinicznym z objawową niewydolnością serca lub bezobjawową niewydolnością skurczową lewej komory 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 u pacjentów nietolerujących beta-adrenolityków jako terapia wspomagająca leczenie inhibitorami ACE wówczas, gdy nie można zastosować antagonistów receptora mineralokortykoidowego (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nadciśnienie tętnicze

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

Produkt leczniczy Valsartan Genoptim może być stosowany jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Dodatkowe zastosowanie leku moczopędnego, takiego jak hydrochlorotiazyd, powoduje większe obniżenie ciśnienia krwi u tych pacjentów.

Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego

U pacjentów w stabilnym stanie klinicznym leczenie może zostać rozpoczęte już po 12 godzinach od rozpoznania zawału mięśnia sercowego. Po dawce początkowej wynoszącej 20 mg dwa razy na dobę, dawkę walsartanu należy przez kolejnych kilka tygodni stopniowo zwiększać do 40 mg, 80 mg i 160 mg przyjmowanych dwa razy na dobę. Dawki początkowej 20 mg nie można uzyskać, stosując produkt leczniczy Valsartan Genoptim. Należy zastosować inne produkty lecznicze zawierające 20 mg walsartanu. Maksymalną dawką docelową jest 160 mg dwa razy na dobę. Zwykle zaleca się, aby pacjenci osiąkali dawkę 80 mg dwa razy na dobę w ciągu dwóch tygodni po rozpoczęciu leczenia, a maksymalną dawkę docelową wynoszącą 160 mg dwa razy na dobę — w ciągu trzech miesięcy, w zależności od tolerancji leku przez pacjenta. Jeżeli wystąpi objawowe niedociśnienie lub zaburzenie czynności nerek, należy rozważyć zmniejszenie dawki.

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

Ocena stanu pacjentów po przeżytym zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek.

Niewydolność serca

Zalecana dawka początkowa leku Valsartan Genoptim to 40 mg dwa razy na dobę. Zwiększanie dawki do 80 mg i 160 mg dwa razy na dobę powinno być prowadzone w odstępach co najmniej dwutygodniowych do uzyskania największej dawki tolerowanej przez

pacjenta. W przypadku jednoczesnego stosowania leków moczopędnych należy rozważyć zmniejszenie ich dawek. Maksymalna dawka dobową podawaną w badaniach klinicznych wynosiła 320 mg w dawkach podzielonych.

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

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

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny > 10 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2). Jednoczesne stosowanie walsartanu z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3).

Cukrzyca

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

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie leku Valsartan Genoptim jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, marskością żółciową wątroby i cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). W przypadku pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, bez cholestazy, dawka walsartanu nie może 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 wynosi 40 mg raz na dobę w przypadku dzieci o masie ciała poniżej 35 kg oraz 80 mg raz na dobę w przypadku dzieci o masie ciała wynoszącej co najmniej 35 kg. Dawkę należy dostosować w zależności od reakcji na leczenie. Maksymalne dawki oceniane w badaniach klinicznych podano poniżej.

Dawki większe od wymienionych nie były oceniane w badaniach klinicznych i z tego powodu nie są zalecane.

Masa ciała	Maksymalna dawka oceniana w badaniach klinicznych
od ≥ 18 kg do < 35 kg	80 mg
od ≥ 35 kg do < 80 kg	160 mg
od ≥ 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. Nie ustalono jednak skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Valsartan Genoptim u dzieci w wieku od 1 do 6 lat.

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

Nie badano stosowania walsartanu u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min oraz poddawanych dializoterapii, dlatego też nie zaleca się jego stosowania w przypadku tych pacjentów. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny > 30 ml/min. Należy uważnie 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 zaburzeniem czynności wątroby

Podobnie jak w przypadku pacjentów dorosłych, stosowanie leku Valsartan Genoptim jest przeciwwskazane u dzieci i młodzieży z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, marskością żółciową wątroby i cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania leku Valsartan Genoptim u dzieci i młodzieży z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego jest ograniczone. Dawka walsartanu w przypadku tych pacjentów nie powinna być większa niż 80 mg.

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

Lek Valsartan Genoptim nie jest zalecany w leczeniu niewydolności serca lub niedawnego zawału mięśnia sercowego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania i skuteczności.

Sposób podawania

Lek Valsartan Genoptim może być przyjmowany niezależnie od posiłków i należy go popijać wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa i cholestaza.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4. i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hiperkaliemia

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, substytutów soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna itp.). Należy kontrolować stężenie potasu w odpowiedni sposób.

Zaburzenia czynności nerek

Obecnie brak doświadczeń odnośnie bezpieczeństwa stosowania produktu u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 10 ml/min i pacjentów dializowanych, dlatego należy zachować

ostrożność, stosując walsartan u tych pacjentów. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny > 10 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA), w tym walsartanu, lub inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek ($\text{GFR} < 60$ ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność, stosując lek Valsartan Genoptim u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, przebiegającym bez cholestazy (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) ze zmniejszoną objętością krwi krążącej

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

Zwężenie tętnicy nerkowej

Bezpieczeństwo stosowania leku Valsartan Genoptim nie zostało ustalone w przypadku pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki.

Krótkotrwałe podawanie walsartanu dwunastu pacjentom z wtórnym nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym spowodowanym jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej nie wywołało żadnych istotnych zmian hemodynamicznych w nerkach ani nie wpłynęło na stężenie kreatyniny w surowicy oraz azotu mocznikowego (BUN) we krwi. Jednakże w związku z tym, że inne leki działające na układ renina-angiotensyna mogą powodować zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej leczonych walsartanem zaleca się regularne kontrolowanie czynności nerek.

Stan po przeszczepieniu nerki

Obecnie nie ma doświadczeń w zakresie bezpieczeństwa stosowania leku Valsartan Genoptim u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Leku Valsartan Genoptim nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem z uwagi na zahamowanie u tych osób aktywności układu renina-angiotensyna.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej, kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność w przypadku pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej albo z kardiomiopatią przerostową.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA) w trakcie ciąży. Jeśli leczenie AIIRA nie jest uważane za konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu

bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. Po rozpoznaniu ciąży należy natychmiast zaprzestać leczenia AIIIRA i jeśli zachodzi taka potrzeba, rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Stan po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego

Wykazano, że jednoczesne stosowanie kaptoprylu i walsartanu nie przynosi żadnej dodatkowej korzyści klinicznej, natomiast zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z monoterapią jednym lub drugim lekiem (patrz punkty 4.2 i 5.1). Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania walsartanu z inhibitorem ACE.

Należy zachować ostrożność na początku leczenia u 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 zwykle powoduje pewne obniżenie ciśnienia tętniczego, ale przerwanie leczenia ze względu na utrzymujące się objawowe niedociśnienie tętnicze nie jest zazwyczaj konieczne, pod warunkiem że pacjent przestrzega zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 4.2).

Niewydolność serca

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

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

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

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

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

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

U pacjentów leczonych walsartanem obserwowano występowanie obrzęku naczynioruchowego, w tym obrzęku krtani i głośni, powodującego zwężenie dróg

oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka; u niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował już wcześniej po zastosowaniu innych leków, w tym inhibitorów ACE. W przypadku pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast przerwać leczenie walsartanem, a także nie podawać im tego leku ponownie.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) 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.

Dzieci i młodzież

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania walsartanu u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min oraz poddawanych dializoterapii, dlatego też nie zaleca się jego stosowania w przypadku tych pacjentów. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny > 30 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2). W trakcie leczenia walsartanem należy uważnie kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy. Dotyczy to szczególnie sytuacji, kiedy walsartan jest stosowany w przypadku występowania innych stanów chorobowych (gorączka, odwodnienie), które mogą zaburzyć czynność nerek. Jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA), w tym walsartanu, lub inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

Podobnie jak u pacjentów dorosłych stosowanie leku Valsartan Genoptim jest przeciwwskazane w przypadku dzieci i młodzieży z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, marskością żółciową wątroby i cholestazą (patrz punkty 4.3 i 5.2). Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania leku Valsartan Genoptim u dzieci i młodzieży z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby jest ograniczone. Dawka walsartanu w przypadku tych pacjentów nie powinna być większa niż 80 mg.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. U pacjentów z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie należy stosować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna (RAS) podczas stosowania antagonistów receptora angiotensyny II, inhibitorów ACE lub aliskirenu

Dane z 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 krwi i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE. Ze względu na brak doświadczeń w zakresie jednoczesnego stosowania walsartanu i litu nie zaleca się takiego leczenia skojarzonego. Jeśli okaże się ono konieczne, zaleca się uważne kontrolowanie stężenia litu w surowicy krwi.

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

Jeśli konieczne jest stosowanie produktu leczniczego wpływającego na stężenie potasu w skojarzeniu z walsartanem, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

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

W przypadku jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II z NLPZ może nastąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Ponadto jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II z NLPZ może powodować zwiększone ryzyko pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi. Dlatego zaleca się kontrolę czynności nerek na początku leczenia, jak również zapewnienie odpowiedniego nawodnienia pacjenta.

Transportery

W badaniach *in vitro* wykazano, że walsartan jest substratem transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1/OATP1B3 oraz transportera wyrzutu wątrobowego MRP2. Znaczenie kliniczne tego faktu nie jest znane. Jednoczesne podawanie inhibitorów transportera wychwyty (np. ryfampicyna, cyklosporyna) lub transportera wyrzutu (np. rytonawir) może zwiększyć stężenie walsartanu w osoczu. Należy zachować odpowiednią ostrożność podczas rozpoczęcia lub kończenia leczenia skojarzonego tymi lekami.

Inne

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

Dzieci i młodzież

W przypadku nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży, w przebiegu którego często współistnieją zaburzenia czynności nerek, zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania walsartanu i innych substancji blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron,

mogących zwiększać stężenie 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 trakcie pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRA jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka teratogenności po narażeniu na inhibitory ACE w trakcie pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo braku danych z badań epidemiologicznych z grupą kontrolną dotyczących ryzyka związanego ze stosowaniem AIIRA, podobne ryzyko może występować dla tej grupy leków. Jeśli leczenie AIIRA nie jest uważane za konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy wprowadzić alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, dla którego określono profil bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży należy natychmiast przerwać leczenie AIIRA i jeśli zachodzi taka potrzeba, rozpocząć leczenie alternatywne.

Stwierdzono, że narażenie na AIIRA w drugim i trzecim trymestrze wywiera toksyczny wpływ na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz również punkt 5.3).

Jeśli narażenie na AIIRA wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultrasonograficzną kontrolę czaszki oraz czynności nerek.

Noworodki, których matki przyjmowały AIIRA, należy ściśle obserwować z powodu ryzyka wystąpienia niedociśnienia (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania leku Valsartan Genoptim podczas karmienia piersią, ponieważ brak danych dotyczących stosowania walsartanu w tym okresie. Należy podawać inne produkty lecznicze, o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, szczególnie 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 stanowi 6-krotność maksymalnej dawki zalecanej do stosowania u ludzi, podanej w 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 dotyczących wpływu 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 badaniach klinicznych z grupą kontrolną prowadzonych w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ogólna częstość występowania działań niepożądanych była porównywalna z częstością występującą w grupie otrzymującej placebo i odpowiadała właściwościom farmakologicznym walsartanu. Wydaje się, że częstość występowania działań niepożądanych nie była związana z dawką ani czasem trwania leczenia; nie wykazano również związku z płcią, wiekiem ani rasą pacjentów.

Działania niepożądane zgłaszane w trakcie badań klinicznych, po wprowadzeniu leku do obrotu i w badaniach laboratoryjnych wymieniono w poniższej tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Działania 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 ($\geq 1/1000$ 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.

W przypadku wszystkich działań niepożądanych stwierdzonych po wprowadzeniu leku do obrotu i w badaniach laboratoryjnych nie jest możliwe ustalenie częstości ich występowania, dlatego są one wymienione z określeniem częstości jako „nieznana”.

▪ Nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, neutropenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznana	Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Nieznana	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia naczyniowe	
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	
Nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	

Nieznana	Obrzęk naczynioruchowy, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Niewydolność i zaburzenie czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	Uczucie zmęczenia

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie tętnicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu oceniano w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (po każdym następował okres przedłużenia lub badanie dodatkowe) oraz w jednym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby. Do badań tych włączono 711 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do poniżej 18 lat, z przewlekłą chorobą nerek (PChN) lub bez, z których 560 otrzymywało walsartan. Z wyjątkiem pojedynczych przypadków zaburzeń żołądkowo-jelitowych (takich jak ból brzucha, nudności, wymioty) oraz zawrotów głowy, nie stwierdzono istotnych różnic w odniesieniu do rodzaju, częstości i nasilenia działań niepożądanych pomiędzy profilem bezpieczeństwa dla grupy dzieci i młodzieży w wieku od 6 do poniżej 18 lat a wcześniej zgłaszanym profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

Przeprowadzono zbiorczą analizę uwzględniającą 560 pacjentów pediatrycznych (w wieku 6-17 lat) z nadciśnieniem tętniczym, otrzymujących walsartan w monoterapii (n=483) lub skojarzone leczenie przeciwnadciśnieniowe, w tym walsartan (n=77). Spośród 560 pacjentów, u 85 (15,2%) występowała PChN (wyjściowy GFR <90 mL/min/1,73m²). Ogółem 45 (8,0%) pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, natomiast u 111 (19,8%) pacjentów wystąpiły działania niepożądane związane ze stosowanym lekiem (ADR) - najczęściej były to: ból głowy (5,4%), zawroty głowy (2,3%) i hiperkaliemia (2,3%). W przypadku pacjentów z PChN najczęstszymi ADR były: hiperkaliemia (12,9%), ból głowy (7,1%), zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu (5,9%) i niedociśnienie (4,7%). U pacjentów bez PChN najczęstszymi ADR były: ból głowy (5,1%) i zawroty głowy (2,7%). Działania niepożądane obserwowano częściej u pacjentów otrzymujących walsartan w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi niż w monoterapii.

Ocena funkcji neuropoznawczych oraz rozwoju dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat nie wykazała niekorzystnego wpływu istotnego klinicznie po leczeniu walsartanem trwającym maksymalnie jeden rok.

W randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupie 90 dzieci w wieku od 1 do 6 lat, kontynuowanym przez jeden rok jako przedłużenie badania prowadzonego metodą otwartej próby, odnotowano dwa zgony i pojedyncze przypadki znacznego zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych.

Zdarzenia te wystąpiły w grupie pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi. Nie ustalono związku przyczynowego z działaniem walsartanu. W drugim randomizowanym badaniu prowadzonym w grupie 75 dzieci w wieku od 1 do 6 lat nie odnotowano 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 badaniach klinicznych z grupą kontrolną prowadzonych u dorosłych pacjentów po zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca różni się od ogólnego profilu bezpieczeństwa stwierdzanego w przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Może być to związane z chorobą podstawową pacjenta. Poniżej wymieniono działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów po zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca:

- **Pacjenci po zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca (badania prowadzone wyłącznie z udziałem pacjentów dorosłych)**

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznana	Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	Hiperkaliemia
Nieznana	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy
Nieznana	Hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy związane z pozycją ciała
Niezbyt często	Omdlenie, bóle głowy
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyńiowe	
Często	Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne
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	
Nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy
Nieznana	Pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka,

	świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Niewydolność i zaburzenia czynności nerek
Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy
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 22 492 11 00, faks + 48 22 492 11 09, email: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Leczenie

Postępowanie po przedawkowaniu zależy od czasu przyjęcia leku i rodzaju oraz nasilenia objawów; najistotniejsze jest ustabilizowanie układu 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, produkty proste,
kod ATC: C09CA03.

Mechanizm działania

Walsartan po podaniu doustnym jest czynnym, silnym i swoistym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT₁, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT₁ przez walsartan może stymulować niezablokowany

receptor AT₂, który wydaje się równoważyć działanie receptora AT₁. Walsartan nie wykazuje żadnej 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 czy kanały jonowe, o których wiadomo, że są istotne w regulacji sercowo-naczyniowej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Stan po świeżo przebyłym zawale mięśnia sercowego

Badanie VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) było randomizowanym, międzynarodowym badaniem z grupą kontrolną, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupie 14 703 pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego oraz z objawami przedmiotowymi, objawami podmiotowymi lub potwierdzeniem radiologicznym zastoinowej niewydolności serca i (lub) potwierdzeniem lewokomorowej niewydolności skurczowej (objawiającej się frakcją wyrzutową serca $\leq 40\%$ w wentrykulografii radioizotopowej lub $\leq 35\%$ w echokardiografii bądź angiografii kontrastowej). Pacjenci w czasie od 12 godzin do 10 dni po wystąpieniu objawów zawału mięśnia sercowego byli losowo przypisywani do jednej z trzech grup terapeutycznych: otrzymującej walsartan, kaptopryl lub walsartan w skojarzeniu z kaptoprylem. Średni czas leczenia wynosił dwa lata. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Walsartan był równie skuteczny jak kaptopryl w zmniejszaniu śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny po zawale mięśnia sercowego. Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny była podobna we wszystkich grupach (walsartan: 19,9%, kaptopryl: 19,5% i walsartan + kaptopryl: 19,3%). Dodanie walsartanu do kaptoprylu nie przyniosło żadnych dodatkowych korzyści w porównaniu z podawaniem samego kaptoprylu. Nie stwierdzono żadnych różnic pomiędzy walsartanem a kaptoprylem w zakresie śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny w zależności od wieku, płci, rasy, leczenia podstawowego czy choroby współistniejącej. Walsartan zwiększał również czas przeżycia i zmniejszał śmiertelność z powodu zaburzeń układu sercowo-naczyniowego oraz skracał czas hospitalizacji z powodu niewydolności serca, a także zmniejszał częstość występowania powtórnego zawału mięśnia sercowego, zatrzymania akcji serca z pomyślną resuscytacją i udaru niezakończonego zgonem (drugorzędowy złożony punkt końcowy).

Profil bezpieczeństwa walsartanu odpowiadał przebiegowi klinicznemu u pacjentów leczonych po przebyłym zawale mięśnia sercowego. W odniesieniu do czynności nerek zaobserwowano dwukrotne zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy u 4,2% pacjentów leczonych walsartanem, u 4,8% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone z użyciem

walsartanu i kaptoprylu oraz u 3,4% pacjentów leczonych kaptoprylem. Leczenie przerwano z powodu różnego typu zaburzeń czynności nerek w przypadku 1,1% pacjentów leczonych walsartanem, u 1,3% pacjentów leczonych walsartanem i kaptoprylem oraz u 0,8% pacjentów leczonych kaptoprylem. W ramach oceny pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego należy prowadzić ocenę czynności nerek.

Nie stwierdzono różnic w śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny, śmiertelności z powodu zaburzeń układu sercowo-naczyniowego oraz chorobowości, gdy leki beta-adrenolityczne podawano w skojarzeniu z walsartanem i kaptoprylem, samym walsartanem lub samym kaptoprylem. Niezależnie od zastosowanego leku śmiertelność była mniejsza w grupie pacjentów leczonych z użyciem leków beta-adrenolitycznych, co sugeruje, że badanie potwierdziło znane korzyści ze stosowania leków beta-adrenolitycznych w tej populacji.

Niewydolność serca

Badanie Val-HeFT było randomizowanym, międzynarodowym badaniem klinicznym z grupą kontrolną, w którym porównano stosowanie walsartanu z placebo w odniesieniu do chorobowości i śmiertelności w grupie 5010 otrzymujących standardowe leczenie pacjentów z niewydolnością serca klasy II (62%), III (36%) oraz IV (2%) w klasyfikacji NYHA i z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) < 40% oraz średnicą wewnętrzną lewej komory w czasie rozkurczu (LVIDD) > 2,9 cm/m². Leczenie w punkcie początkowym obejmowało inhibitory ACE (93%), leki moczopędne (86%), digoksynę (67%) oraz leki beta-adrenolityczne (36%). Średni okres obserwacji wyniósł prawie dwa lata. Średnia dobową dawką walsartanu w badaniu Val-HeFT wynosiła 254 mg. W badaniu określono dwa pierwszorzędowe punkty końcowe: śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (czas do zgonu) oraz złożony punkt śmiertelności i chorobowości dotyczącej niewydolności serca (czas do pierwszego incydentu chorobowego) zdefiniowany jako zgon, nagły zgon z resuscytacją, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub podawanie dożylnych leków inotropowych bądź rozszerzających naczynia krwionośne przez co najmniej cztery godziny bez hospitalizacji.

Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny była podobna (wartość nieistotna statystycznie) w grupie leczonej walsartanem (19,7%) i otrzymującej placebo (19,4%). Podstawową korzyścią było zmniejszenie o 27,5% (95% CI: 17-37%) ryzyka w czasie do pierwszej hospitalizacji w związku z niewydolnością serca (odpowiednio 13,9% i 18,5%). Wyniki wydające się wskazywać wyższość placebo (złożony punkt końcowy śmiertelności i chorobowości wynosił 21,9% w grupie otrzymującej placebo i 25,4% w grupie leczonej walsartanem) zaobserwowano w przypadku tych pacjentów, u których zastosowano leczenie skojarzone trzema lekami: inhibitorem ACE, lekiem beta-adrenolitycznym i walsartanem.

Korzyści w zakresie chorobowości były największe w podgrupie pacjentów nieotrzymujących inhibitora ACE (n = 366). W tej podgrupie pacjentów śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny była istotnie statystycznie mniejsza o 33% podczas leczenia walsartanem w porównaniu z placebo (95% CI: od -6% do 58%) (odpowiednio 17,3% w przypadku walsartanu i 27,1% w przypadku placebo), a złożone ryzyko śmiertelności i chorobowości było mniejsze o 44% (odpowiednio 24,9% w przypadku walsartanu i 42,5% w przypadku placebo).

Wśród pacjentów otrzymujących inhibitor ACE bez leku beta-adrenolitycznego śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny była podobna (wartość nieistotna statystycznie) w grupie leczonej walsartanem (21,8%) i grupie otrzymującej placebo (22,5%). Złożone ryzyko śmiertelności i chorobowości było istotnie statystycznie mniejsze o 18,3% (95% CI: 8-28%) w przypadku walsartanu w porównaniu z placebo (odpowiednio 31,0% i 36,3%).

W całej populacji, która wzięła udział w badaniu Val-HeFT, w przypadku pacjentów leczonych walsartanem w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo stwierdzono istotną statystycznie poprawę wg kryteriów klasyfikacji NYHA, a także objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności serca, obejmujących duszność, zmęczenie, obrzęk i szmery oddechowe. Jakość życia pacjentów leczonych walsartanem była lepsza, co wykazano na podstawie zmiany w punktacji oceny z użyciem kwestionariusza Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life od punktu początkowego badania do punktu końcowego w porównaniu z placebo. Frakcja wyrzutowa w punkcie końcowym u pacjentów leczonych walsartanem uległa istotnemu statystycznie zwiększeniu, a średnica wewnętrzna lewej komory w czasie rozkurczu (LVIDD) znacząco zmalała od punktu początkowego badania do punktu końcowego w porównaniu z placebo.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmisartan 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 antagonistą 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 prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby w grupie 561 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 18 lat oraz 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 dotyczące nerek i układu moczowego oraz otyłość.

Doświadczenie kliniczne u dzieci w wieku od 6 lat

W badaniu klinicznym z udziałem 261 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 16 lat z nadciśnieniem tętniczym, pacjenci o masie ciała < 35 kg otrzymywali walsartan w tabletkach w dawce 10, 40 lub 80 mg na dobę (dawki małe, średnie i duże), a pacjenci o masie ciała \geq 35 kg otrzymywali walsartan w tabletkach w dawce 20, 80 lub 160 mg na dobę (dawki małe, średnie i duże). Pod koniec 2-tygodniowego okresu leczenia walsartanem odnotowano zmniejszenie zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w sposób zależny od dawki.

Podsumowując, trzy wielkości dawek walsartanu (małe, średnie i duże) spowodowały istotne statystycznie zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego względem wartości wyjściowych, odpowiednio o 8 mm Hg, 10 mm Hg i 12 mm Hg. Pacjentów ponownie przypisano losowo do grupy kontynuującej leczenie tą samą dawką walsartanu lub do grupy otrzymującej placebo. U pacjentów kontynuujących leczenie średnimi lub dużymi dawkami walsartanu najniższe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego były o 4 mm Hg i 7 mm Hg niższe od wartości uzyskanych w grupie placebo. U pacjentów leczonych małymi dawkami walsartanu najniższe skurczowe ciśnienie tętnicze było podobne do obserwowanego w grupie otrzymującej placebo. Podsumowując, walsartan konsekwentnie wywierał zależne od dawki działanie przeciwnadciśnieniowe we wszystkich podgrupach zróżnicowanych demograficznie.

W trzecim badaniu klinicznym, prowadzonym metodą otwartej próby, z udziałem 150 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym, zakwalifikowanym pacjentom (skurczowe ciśnienie tętnicze \geq 95. percentyla dla wieku, płci i wzrostu) przez okres 18 miesięcy podawano walsartan w celu oceny bezpieczeństwa i tolerancji leku. Spośród 150 pacjentów uczestniczących w tym badaniu, 41 otrzymywało jednocześnie inne leki przeciwnadciśnieniowe. Dawkę początkową i podtrzymującą dostosowano do masy ciała pacjenta. Pacjenci o masie ciała \geq 18 do < 35 kg, \geq 35 do < 80 kg oraz \geq 80 do < 160 kg otrzymywali dawki wynoszące 40 mg, 80 mg i 160 mg, które po tygodniu zwiększono do odpowiednio 80 mg, 160 mg i 320 mg. U połowy pacjentów zakwalifikowanych do badania (50,0%, n=75) występowała PChN, z czego u 29,3% (44) była to PChN w stadium 2 (GFR 60-89 mL/min/1,73m²) lub stadium 3 (GFR 30-59 mL/min/1,73m²). Średnie obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego wynosiło 14,9 mmHg u wszystkich pacjentów (wartość wyjściowa 133,5 mmHg), 18,4 mmHg u pacjentów z PChN (wartość wyjściowa 131,9 mmHg) oraz 11,5 mmHg u pacjentów bez PChN (wartość wyjściowa 135,1 mmHg). Odsetek pacjentów, u których osiągnięto całkowitą kontrolę ciśnienia tętniczego (zarówno ciśnienie skurczowe, jak i rozkurczowe <95. percentyla) był nieco większy w grupie pacjentów z PChN (79,5%), w porównaniu z grupą bez PChN (72,2%).

W innym badaniu klinicznym z udziałem 300 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 18 lat z nadciśnieniem tętniczym osoby spełniające kryteria włączenia przypisano losowo do grupy otrzymującej przez 12 tygodni walsartan lub enalapryl w tabletkach. Dzieci o masie ciała \geq 18 kg i < 35 kg otrzymywały 80 mg walsartanu lub 10 mg enalaprylu; dzieci o masie ciała \geq 35 kg i < 80 kg otrzymywały 160 mg walsartanu lub 20 mg enalaprylu; dzieciom o masie ciała \geq 80 kg podawano 320 mg walsartanu lub 40 mg enalaprylu. Obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego w przypadku pacjentów leczonych walsartanem było porównywalne do efektu uzyskanego u pacjentów leczonych enalaprylem (odpowiednio

15 mm Hg i 14 mm Hg) (wartość $p < 0,0001$ w badaniu równoważności). Podobne wyniki uzyskano w przypadku rozkurczowego ciśnienia tętniczego z obniżeniem o 9,1 mm Hg w grupie otrzymującej walsartan i 8,5 mm Hg w grupie otrzymującej enalapryl.

Doświadczenie kliniczne u dzieci w wieku poniżej 6 lat

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

Z tego względu stosowanie walsartanu w tej grupie wiekowej nie jest zalecane (patrz punkt 4.8).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego zawierającego walsartan we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z niewydolnością serca oraz z niewydolnością serca po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego.

Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym samego walsartanu jego maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest po 2-4 godzinach. Średnia bezwzględna biodostępność 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 podczas posiłku i w grupie przyjmującej lek na czczo. Zmniejszeniu wartości AUC nie towarzyszy jednak klinicznie istotne osłabienie działania terapeutycznego, dlatego walsartan można przyjmować podczas posiłku, jak i niezależnie od niego.

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 20% dawki odzyskiwane jest jako metabolity. Hydroksymetabolit był wykrywany w osoczu w małych stężeniach (poniżej 10% wartości AUC dla walsartanu). Metabolit ten nie jest farmakologicznie czynny.

Eliminacja

Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę rozkładu ($t_{1/2\alpha} < 1$ godz. oraz $t_{1/2\beta}$ około 9 godz.). Walsartan jest wydalany przede wszystkim z żółcią w kale (około 83% dawki) i przez nerki z moczem (około 13% dawki), głównie w postaci niezmięnionej. Po podaniu

dożylnym klirens walsartanu z osocza wynosi około 2 l/godz., a klirens nerkowy – około 0,62 l/godz. (około 30% całkowitego klirensu). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

U pacjentów z niewydolnością serca

Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia oraz okres półtrwania w fazie eliminacji walsartanu u pacjentów z niewydolnością serca i zdrowych ochotników są podobne. Wartości AUC oraz C_{max} walsartanu są praktycznie proporcjonalne do zwiększanej 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/godz. Wiek nie wpływa na pozorny klirens u pacjentów z niewydolnością serca.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U niektórych pacjentów w podeszłym wieku zaobserwowano nieco większe narażenie ogólnoustrojowe niż u osób młodych, jednakże nie wykazano, aby miało to jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

Zaburzenia czynności nerek

Zgodnie z oczekiwaniami w stosunku do związku, którego klirens nerkowy wynosi jedynie 30% całkowitego klirensu osoczewego, nie zaobserwowano korelacji pomiędzy czynnością nerek a ogólnoustrojowym narażeniem na walsartan. Nie ma zatem konieczności modyfikacji dawkowania leku u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny > 10 ml/min). Obecnie nie ma doświadczeń w zakresie bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 10 ml/min i pacjentów dializowanych, dlatego należy zachować ostrożność, stosując walsartan u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 oraz 4.4). Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, dlatego zastosowanie hemodializy w celu jego usunięcia z krążenia jest mało skuteczne.

Zaburzenia czynności wątroby

Około 70% wchłanianej dawki jest eliminowane z żółcią zasadniczo w niezmienionej postaci. Walsartan nie ulega znaczącej biotransformacji. U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego zaobserwowano podwojenie narażenia (AUC) w porównaniu z osobami zdrowymi. Jednakże nie zaobserwowano korelacji pomiędzy stężeniem walsartanu w osoczu a stopniem nasilenia zaburzeń czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania walsartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 oraz 4.4).

Dzieci i młodzież

W badaniu z udziałem 26 pacjentów pediatrycznych (w wieku od 1 do 16 lat) z nadciśnieniem tętniczym, którym podano pojedynczą dawkę zawiesiny walsartanu (średnio: 0,9 do 2 mg/kg mc., maksymalna dawka 80 mg), klirens (l/godz./kg) walsartanu był porównywalny w całym zakresie wiekowym 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 walsartanu u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min oraz dializowanych, dlatego też nie zaleca się jego stosowania w przypadku tych pacjentów. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny >

30 ml/min. Należy uważnie kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U szczurów dawki powodujące toksyczność u matki (600 mg/kg/dobę) podawane w trakcie ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do zmniejszenia wskaźnika przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (oddzielenie się małżowiny usznej i otwór w przewodzie słuchowym) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg/dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m² (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

W nieklinicznych badaniach dotyczących bezpieczeństwa duże dawki walsartanu (od 200 do 600 mg/kg mc.) powodowały u szczurów zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt) oraz zmiany w hemodynamice nerek (nieznaczne zwiększenie stężenia mocznika w osoczu, hiperplazję kanalików nerkowych i bazofilię u samców). Takie dawki u szczurów (200 oraz 600 mg/kg/dobę) są około 6- i 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m² (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

U małą szerokonosych podczas stosowania podobnych dawek zmiany były zbliżone, choć bardziej nasilone, szczególnie ze strony nerek, gdzie rozwinęły się w nefropatię obejmującą również zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny.

U obu gatunków zaobserwowano również przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek. Uznano, że wszystkie zmiany zostały spowodowane farmakologicznym działaniem walsartanu, który powoduje przedłużone niedociśnienie tętnicze, szczególnie u małą szerokonosych. W przypadku stosowania walsartanu u ludzi w dawkach terapeutycznych wydaje się, że przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek nie ma znaczenia.

Dzieci i młodzież

Codziennie doustne podawanie walsartanu w dawce 1 mg/kg mc./dobę (stanowiącej około 10-35% maksymalnej zalecanej dawki u pacjentów pediatrycznych wynoszącej 4 mg/kg mc./dobę, obliczonej na podstawie narażenia ogólnoustrojowego) noworodkom/młodym osobnikom szczurów (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 AT₁ dla angiotensyny II; działania te obserwuje się w przypadku leczenia szczurów w pierwszych 13 dniach życia.

Okres ten pokrywa się z 36 tygodniami ciąży u ludzi, a niekiedy może wydłużyć się do 44 tygodni od poczęcia. W badaniu dotyczącym stosowania walsartanu u młodych osobników 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 w

przypadku dzieci w wieku < 1. roku, podczas gdy dane przedkliniczne nie budzą zastrzeżeń co do bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci starszych niż 1 rok.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Valsartan Genoptim 80 mg, tabletki powlekane

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Laktoza bezwodna

Otoczka – *Opadry Pink 03F84865*:

Hypromeloza 6cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 8000
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Valsartan Genoptim 160 mg, tabletki powlekane

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Laktoza bezwodna

Otoczka – *Opadry yellow 03F82908*:

Hypromeloza 6cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 8000
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Valsartan Genoptim 80 mg, tabletki powlekane

Blister PVC/Aluminium/OPA/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 7, 14, 28, 30, 56, 90 lub 98 tabletek powlekanych.

Valsartan Genoptim 160 mg, tabletki powlekane

Blister PVC/Aluminium/OPA/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 7, 14, 28, 30, 56, 90 lub 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synoptis Pharma Sp. z o.o.

ul. Krakowiaków 65

02-255 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Valsartan Genoptim 80 mg: 23057

Valsartan Genoptim 160 mg: 23058

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

18.03.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO