

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valsartan 123ratio, 80 mg, kapsułki, twarde
Valsartan 123ratio, 160 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka żelatynowa twarda zawiera 80 mg walsartanu.
Każda kapsułka żelatynowa twarda zawiera 160 mg walsartanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde

80 mg: Kapsułki żelatynowe twarde złożone z szarego, nieprzezroczystego korpusu i cielistego, nieprzezroczystego wieczka, wypełnione proszkiem w kolorze białawym do żółtawego z niewielkimi cząsteczkami, z nadrukiem V80 na korpusie i wieczku.

160 mg: Kapsułki żelatynowe twarde złożone z szarego, nieprzezroczystego korpusu i cielistego, nieprzezroczystego wieczka, wypełnione proszkiem w kolorze białawym do żółtawego z niewielkimi cząsteczkami, z nadrukiem V160 na korpusie i wieczku.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

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

Stan po świeżo przebyłym zawale mięśnia sercowego

Leczenie dorosłych pacjentów w stanie stabilnym klinicznie z objawową niewydolnością serca lub bezobjawową niewydolnością skurczową lewej komory po świeżo przebyłym (12 godzin do 10 dni) zawale serca (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

W przypadku dawek niemożliwych lub trudnych do przygotowania w oparciu o tę postać leku, dostępne są inne dawki i inne postaci leku.

Dawkowanie:

Nadciśnienie tętnicze

Zalecana dawka początkowa walsartanu wynosi 80 mg raz na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe pojawia się zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, a maksymalne działanie leku jest osiągnięte po upływie 4 tygodni. U niektórych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane, dawkę można zwiększyć do 160 mg oraz do maksymalnej 320 mg.

Walsartan może być stosowany jednocześnie z innym lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Dodatkowe zastosowanie leku moczopędnego takiego, jak hydrochlorotiazyd, powoduje dalsze obniżenie ciśnienia krwi u tych pacjentów.

Stan po świeżo przebyłym zawale mięśnia sercowego

U pacjentów, których stan kliniczny jest stabilny, leczenie może być rozpoczęte już po 12 godzinach od rozpoznania zawału mięśnia sercowego. Po dawce początkowej 20 mg dwa razy na dobę, dawkę walsartanu przez następnych kilka tygodni należy stopniowo zwiększać do 40 mg, 80 mg i 160 mg, podawanych dwa razy na dobę. Dawka początkowa jest otrzymywana przez podzielenie tabletki zawierającej 40 mg walsartanu.

Docelowa dawka maksymalna to 160 mg dwa razy na dobę. Zwykle zaleca się, aby pacjenci w przebiegu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia osiągnęli dawkę 80 mg dwa razy na dobę, a maksymalna dawka docelowa 160 mg podawana dwa razy na dobę, powinna zostać osiągnięta w ciągu 3 miesięcy, w zależności od tolerancji leku przez pacjenta. Jeśli wystąpi objawowe niedociśnienie tętnicze lub zaburzenie czynności nerek należy rozważyć zmniejszenie dawki.

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

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

Niewydolność serca

Zalecana dawka początkowa walsartanu to 40 mg dwa razy na dobę. Zwiększanie dawki do 80 mg, dwa razy na dobę a następnie 160 mg dwa razy na dobę powinno być przeprowadzone w odstępach co najmniej 2 tygodniowych do największej dawki, tolerowanej przez pacjenta. Należy rozważyć zmniejszenie dawki podawanego równocześnie leku moczopędnego. Maksymalna dawka dobową podawaną w badaniach klinicznych to 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 moczopędnym oszczędzającym potas nie jest zalecane (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Ocena pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności zmiany dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny >10 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2). Jednoczesne stosowanie walsartanu i aliskirenu jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60$ mL/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.3, 4.5 i 5.1).

Cukrzyca

Jednoczesne stosowanie walsartanu i aliskirenu jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą (patrz punkty 4.3, 4.5 i 5.1)

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie tętnicze u dzieci i młodzieży

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat

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

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

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

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

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

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

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

Podobnie jak u dorosłych pacjentów, walsartan jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Doświadczenie kliniczne dotyczące podawania walsartanu dzieciom i młodzieży łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. U tych pacjentów dawka walsartanu nie może być większa niż 80 mg.

Niewydolność serca i stan po świeżym zawale mięśnia sercowego u dzieci i młodzieży

Walsartan nie jest zalecany 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

Walsartan może być przyjmowany niezależnie od posiłków i powinien być popijany wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość wątroby, cholestaza.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Valsartan 123ratio z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, 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 jest zalecane jednoczesne stosowanie preparatów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna itp.). Należy przeprowadzać stosowne kontrole stężenia potasu w surowicy.

Zaburzenia czynności nerek

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

Jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny – w tym walsartanu – lub inhibitorów konwertazy angiotensyny z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR < 60 mL/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.3, 4.5 i 5.1).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

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

Zwężenie tętnicy nerkowej

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

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

Przeszczep nerki

Dotychczas brak doświadczenia odnośnie bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów, u których w ostatnim czasie dokonano przeszczepu nerki.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Walsartanu nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem ze względu na wpływ choroby zasadniczej na układ renina-angiotensyna-aldosteron u tych pacjentów.

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

Jak w przypadku wszystkich innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aorty lub zastawki

dwudzielnej lub też kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (ang. HOCM).

Ciąża

Rozpoczęcie leczenia antagonistami receptora angiotensynowego II (AIIAs) nie powinno mieć miejsca podczas ciąży. Jeżeli kontynuacja terapii przy użyciu AIIAs jest uważana za nieodzowną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową, której bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży jest znane. Po rozpoznaniu ciąży u pacjentki, leczenie za pomocą AIIAs należy niezwłocznie przerwać i, jeżeli to konieczne, należy zastosować inne leki hipotensyjne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego

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

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

Stosowanie walsartanu u pacjentów po zawale mięśnia sercowego zwykle powoduje obniżenie ciśnienia krwi, ale zaprzestanie leczenia ze względu na utrzymujące się objawowe niedociśnienie tętnicze nie jest zwykle konieczne, pod warunkiem przestrzegania 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 123ratio jest stosowany jednocześnie z inhibitorem ACE. U pacjentów z niewydolnością serca, zastosowanie trójskładnikowego połączenia inhibitora ACE, leku beta-adrenolitycznego oraz produktu leczniczego Valsartan 123ratio 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 123ratio 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 123ratio może być związane z zaburzeniem czynności nerek, ponieważ walsartan jest antagonistą receptora angiotensyny II.

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

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

U pacjentów leczonych walsartanem zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego, w tym obrzęku krtani i głośni powodujących niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka. U niektórych spośród tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował wcześniej po zastosowaniu innych produktów leczniczych, w tym inhibitorów konwertazy angiotensyny (inhibitorów ACE).

U pacjentów, u których wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Valsartan 123ratio i nie podawać go ponownie.

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania walsartanu u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny <30 ml/min oraz tych, u których stosowana jest dializoterapia, dlatego w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania walsartanu. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny >30 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2). Należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy podczas leczenia walsartanem. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy walsartan jest stosowany podczas występowania innych zaburzeń (gorączka, odwodnienie), które mogą wpływać na czynności nerek. Jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny (ARBs) – w tym walsartanu – lub inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEIs) z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR < 60 mL/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Podobnie jak u dorosłych pacjentów, walsartan jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3 i 5.2). Doświadczenie kliniczne dotyczące podawania walsartanu dzieciom i młodzieży łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. U tych pacjentów dawka walsartanu nie może być większa niż 80 mg.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) z ARBs, ACEIs lub aliskirenem:

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

Nie jest zalecane równoczesne stosowanie

Lit

Donoszono o przemijającym zwiększeniu stężenia litu w surowicy i nasileniu jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE. W związku z brakiem doświadczenia w zakresie jednoczesnego stosowania walsartanu i litu, nie zaleca się takiego połączenia leków. Jeżeli równoczesne stosowanie obu leków jest konieczne, zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia litu we krwi.

Leki moczopędne oszczędzające potas, preparaty potasu, zamienniki soli kuchennej zawierające potas, inne substancje, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu

Jeżeli równoczesne stosowanie walsartanu z produktem leczniczym wpływającym na stężenie potasu jest konieczne, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Zaleca się ostrożność podczas równoczesnego stosowania

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

Jednoczesne podawanie leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych może prowadzić do osłabienia działania przeciwnadciśnieniowego. Ponadto, jednoczesne stosowanie leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych może zwiększać ryzyko zaburzeń czynności nerek oraz powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy. W związku z tym zaleca się kontrolowanie czynności nerek w początkowej fazie leczenia oraz zadbanie o odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Inne

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

Dzieci i młodzież

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRAs) nie jest zalecane podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane podczas drugiego oraz trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są miarodajne, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka po podaniu inhibitorów ACE. Z uwagi na fakt, że nie są dostępne kontrolowane epidemiologiczne dane dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem AIIRAs, podobne ryzyko może występować także dla tej grupy produktów leczniczych. Jeżeli kontynuacja terapii przy użyciu AIIRAs nie jest uważana za konieczną, u pacjentek planujących ciążę powinno zastosować się alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową, której bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży jest znane. Po rozpoznaniu ciąży u pacjentki, leczenie za pomocą AIIRAs należy niezwłocznie przerwać i, jeżeli to konieczne, należy zastosować inne leki hipotensyjne.

Wiadomo, że stosowanie AIIRAs podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży indukuje fetotoksyczność u ludzi (zaburzona czynność nerek, małowodzie, zaburzenie kostnienia czaszki) oraz toksyczność u noworodków (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeżeli podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży wystąpiło narażenie na leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II, zalecane jest badanie ultrasonograficzne czaszki oraz funkcji nerek.

Noworodki, których matki przyjmowały leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II, powinny pozostać pod ścisłą obserwacją, w związku z możliwością wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Stosowanie walsartanu nie jest zalecane w związku z brakiem danych dotyczących stosowania walsartanu w okresie karmienia piersią. W okresie karmienia piersią należy stosować leki o lepiej poznanym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza w czasie 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 dawki 320 mg/dobę pacjentowi o masie ciała 60 kg).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak badań dotyczących wpływu walsartanu na zdolność prowadzenia pojazdów. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że czasami mogą wystąpić zawroty głowy i uczucie zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna z częstością występującą w grupie otrzymującej placebo i jest zgodna z farmakologią walsartanu. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie była związana z dawką lub czasem trwania leczenia, jak również nie wykazano związku z płcią, wiekiem lub rasą pacjentów.

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

Działania niepożądane są uszeregowane zgodnie z częstością występowania, w pierwszej kolejności te najczęściej występujące, zgodnie z poniższym schematem:

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 ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W każdej grupie częstości działania niepożądane są uszeregowane zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Dla żadnych działań niepożądanych odnotowanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oraz z doniesień laboratoryjnych, nie jest możliwe ustalenie częstości ich występowania, z tego powodu są one określone z częstością „nieznana”.

Nadciśnienie

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość nieznana: zmniejszenie stężenia hemoglobiny, obniżenie hematokrytu, neutropenia, trombocytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: nadwrażliwość, włączając chorobę posurowiczą

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana: zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi, hiponatremia

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia naczyniowe

Częstość 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

Częstość nieznana: wzrost wartości wskaźników funkcji wątroby, w tym zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana: ból mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: niewydolność i zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: zmęczenie

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie tętnicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych (każde z nich kontynuowane w przedłużonym okresie lub badaniu) i jednym otwartym badaniu. Badania te obejmowały w sumie 711 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do mniej niż 18 lat, z współistniejącą przewlekłą chorobą nerek (PChN) lub bez PChN, z których 560 otrzymało walsartan. Za wyjątkiem pojedynczych zaburzeń żołądka i jelit (takich jak bóle brzucha, nudności, wymioty) oraz zawrotów głowy, nie stwierdzono istotnych różnic w odniesieniu do rodzaju, częstości i nasilenia działań niepożądanych pomiędzy profilem bezpieczeństwa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do mniej niż 18 lat, a wcześniej zgłaszanym profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

Przeprowadzono zbiorczą analizę 560 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem (w wieku od 6 do 17 lat) otrzymujących walsartan w monoterapii [n=483] lub skojarzone leczenie hipotensyjne z udziałem walsartanu [n=77]. Spośród 560 pacjentów, 85 (15,2%) miało PChN (wyjściowe GFR <90 ml/min/1,73m²). Ogółem, 45 (8,0%) pacjentów przerwało badanie z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Ogółem 111 (19,8%) pacjentów doświadczyło niepożądanego działania leku (NDL), z

czego do najczęstszych należały: ból głowy (5,4%), zawroty głowy (2,3%), i hiperkaliemia (2,3%). U pacjentów z PChN, najczęściej występujące NDL obejmowały hiperkaliemię (12,9%), ból głowy (7,1%), zwiększone stężenie kreatyniny w krwi (5,9%), i niedociśnienie (4,7%). U pacjentów bez PChN, najczęściej występujące NDL obejmowały ból głowy (5,1%) i zawroty głowy (2,7%). Niepożądane działania leku były obserwowane częściej u pacjentów otrzymujących walsartan w skojarzeniu z innymi środkami hipotensyjnymi, niż u pacjentów przyjmujących sam walsartan.

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

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

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

Profil bezpieczeństwa obserwowany w kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca różni się od ogólnego profilu bezpieczeństwa zanotowanego u pacjentów z nadciśnieniem. Może to wynikać z różnic w ilości chorób współistniejących pomiędzy tymi grupami pacjentów. Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca zostały wymienione poniżej:

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość nieznana: trombocytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: nadwrażliwość, włączając chorobę posurowiczą

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: hiperkaliemia

Częstość nieznana: zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi, hiponatremia

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, zawroty głowy związane z pozycją ciała

Niezbyt często: utrata przytomności, ból głowy

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia serca

Niezbyt często: niewydolność serca

Zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne

Częstość 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

Częstość nieznana: wzrost wartości wskaźników funkcji wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy

Częstość nieznana: wysypka, świąd

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana: ból mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: niewydolność i zaburzenia czynności nerek

Niezbyt często: ostra niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy

Częstość nieznana: zwiększenie azotu mocznikowego we krwi

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: astenia, zmęczenie

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
{aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie walsartanu może prowadzić do znacznego niedociśnienia tętniczego powodującego zaburzenia świadomości, upadków wywołanych przez zawroty głowy i (lub) wstrząsu.

Postępowanie po przedawkowaniu

Postępowanie po przedawkowaniu zależy od czasu przyjęcia, rodzaju oraz ciężkości objawów; najważniejsze jest ustabilizowanie krążenia.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach oraz uzupełnić objętość krwi krążącej.

Jest mało prawdopodobne, aby można było usunąć walsartan z organizmu podczas hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora angiotensyny II, produkty proste.

Kod ATC: C09CA03

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym, silnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa selektywnie na podtyp receptora AT₁, na który działa angiotensyna II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT₁ przez walsartan może stymulować niezablokowany receptor AT₂, który działa antagonistycznie w stosunku do 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 są znane przypadki, aby walsartan wiązał się lub blokował inne receptory hormonalne lub kanały jonowe odgrywające ważną rolę w regulacji czynności układu sercowo-naczyniowego.

Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensynowej (ACE, znanej również jako kininaza II), która przekształca Ang I w Ang II i powoduje rozpad bradykininy. W związku z brakiem działania na ACE oraz brakiem wzrostu bradykininy i substancji P, jest mało prawdopodobne, aby działanie antagonistów receptora angiotensyny II powodowało kaszel. 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 wywiadzie w trakcie leczenia inhibitorami ACE 19,5% osób otrzymujących walsartan, 19,0% przyjmujących tiazydowe leki moczopędne i 68,5% pacjentów leczonych inhibitorami ACE skarżyło się na występowanie kaszlu ($P < 0,05$).

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

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Nadciśnienie tętnicze

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi bez wpływu na częstość tętna.

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

utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia. Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazylem znacząco zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu.

Nagle odstawienie walsartanu nie jest związane z ponownym wzrostem ciśnienia krwi lub innymi klinicznymi działaniami niepożądanymi.

U pacjentów z nadciśnieniem, u których występuje również cukrzyca typu II oraz mikroalbuminuria, wykazano, iż walsartan zmniejsza wydalanie albumin z moczem. W czasie badania MARVAL (ang. Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) oceniono stopień zmniejszenia wydalania albumin z moczem (ang. UAE - Urinary Albumin Excretion) podczas leczenia walsartanem (80-160 mg/dobę) w porównaniu z amlodypiną (5-10 mg/dobę), u 332 pacjentów z cukrzycą typu II (średni wiek: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58 µg/min; amlodypina: 55,4 µg/min), z normalnym lub zwiększonym ciśnieniem tętniczym i z zachowaną funkcją nerek (stężenie kreatyniny we krwi <120 µmol/l). Po 24 tygodniach, UAE zmniejszyło się ($p < 0,001$) o 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 do -19,1) w grupie leczonej walsartanem oraz o około 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 do 14,9) w grupie leczonej amlodypiną, pomimo podobnego zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi w obu grupach.

W badaniu DROP (ang. Diovan Reduction of Proteinuria) u 391 pacjentów z nadciśnieniem (ciśnienie krwi =150/88 mmHg) oraz cukrzycą typu II, albuminurią (średnio =102 µg/min; 20-700 µg/min) oraz z zachowaną funkcją nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy =80 µmol/l), analizowano wpływ walsartanu na zmniejszenie UAE. Pacjenci byli randomizowani do jednej z trzech dawek walsartanu (160, 320 oraz 640 mg/dobę) i leczeni byli przez 30 tygodni. Celem badania było ustalenie optymalnej dawki walsartanu, która zmniejszałaby UAE u pacjentów z nadciśnieniem oraz cukrzycą typu II. Po 30. tygodniu procentowa zmiana wskaźnika UAE była znacząco niższa - o 36% od wartości wyjściowej dla walsartanu 160 mg (95%CI: 22 do 47%), oraz o 44% dla walsartanu 320 mg (95%CI: 31 do 54%). Dowodzi to, iż dawki 160-320 mg walsartanu wykazują klinicznie istotny wpływ na zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem oraz cukrzycą typu II.

Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego

Badanie VALIANT (ang. VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzonym z udziałem 14 703 pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego i z objawami przedmiotowymi, podmiotowymi lub potwierdzeniem radiologicznym zastoinowej niewydolności serca i (lub) potwierdzeniem dysfunkcji skurczowej lewej komory (definiowanej jako frakcja wyrzutowa $\leq 40\%$ w wentrykulografii radioizotopowej lub $\leq 35\%$ w echokardiografii lub angiografii kontrastowej). Pacjenci w czasie od 12 godzin do 10 dni po wystąpieniu objawów zawału mięśnia sercowego byli przypisywani losowo do jednej z trzech grup terapeutycznych: walsartanu, kaptoprylu lub walsartanu w połączeniu z kaptoprylem. Średni czas leczenia wynosił dwa lata. Pierwszorzędnym punktem końcowym była śmiertelność całkowita.

Walsartan był równie skuteczny jak kaptopryl w zmniejszaniu śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny po zawale mięśnia sercowego. Procent zgonów z jakiegokolwiek przyczyny był podobny we wszystkich grupach (walsartan: 19,9%, kaptopryl 19,5% i walsartan + kaptopryl: 19,3%). Dodanie walsartanu do kaptoprylu nie spowodowało żadnych dodatkowych korzyści w porównaniu do podawania samego kaptoprylu. Nie stwierdzono żadnych różnic pomiędzy walsartanem a kaptoprylem, jeżeli chodzi o zgon z jakiegokolwiek przyczyny - niezależnie od wieku, płci, rasy, leczenia podstawowego czy choroby podstawowej. Walsartan był również skuteczny w zwiększeniu czasu przeżycia i zmniejszeniu śmiertelności z powodu zaburzeń układu sercowo-naczyniowego, przedłużeniu czasu do ponownej hospitalizacji z powodu niewydolności serca, powtórnego zawału mięśnia sercowego, przywróconej akcji serca po jej zatrzymaniu i udaru nie zakończonego śmiercią (drugorzędowy punkt końcowy).

Profil bezpieczeństwa stosowania walsartanu był zgodny z obrazem klinicznym pacjentów leczonych po przeżytym zawale mięśnia sercowego. W odniesieniu do funkcji nerek, podwojone stężenie kreatyniny w surowicy obserwowano u 4,2% z grupy pacjentów przyjmujących walsartan, u 4,8% z

grupy pacjentów przyjmujących walsartan+ kaptopryl oraz u 3,4% z grupy pacjentów przyjmujących kaptopryl. Przerwanie leczenia z powodu różnych typów zaburzeń czynności nerek miało miejsce u 1,1% z grupy pacjentów przyjmujących walsartan, u 1,3% z grupy pacjentów przyjmujących walsartan + kaptopryl, oraz u 0,8% z grupy pacjentów przyjmujących kaptopryl. Ocena funkcji nerek powinna zostać uwzględniona w ocenie pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego.

Nie stwierdzono różnic w śmiertelności całkowitej, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz chorobowości, wówczas gdy leki blokujące receptory β -adrenergiczne były podawane w połączeniu z walsartanem i kaptoprylem, jedynie z walsartanem lub jedynie z kaptoprylem. Niezależnie od zastosowanego produktu leczniczego, obserwowano zmniejszenie śmiertelności u pacjentów otrzymujących beta-bloker, co potwierdza znane korzyści stosowania beta-blokerów w tej populacji pacjentów.

Niewydolność serca

Badanie Val-HeFT było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem klinicznym badającym chorobowość oraz śmiertelność po zastosowaniu walsartanu w porównaniu z placebo, przeprowadzonym z udziałem 5 010 pacjentów z niewydolnością serca klasy II (62%), klasy III (36%) oraz klasy IV (2%) wg NYHA, przyjmujących standardową terapię, z frakcją wyrzutową lewej komory <40% oraz wskaźnikiem wymiaru rozkurczowego lewej komory (LVIDD) >2,9 cm/m². Leczenie podstawowe składało się z: inhibitorów ACE (93%), leków moczopędnych (86%), digoksyny (67%) oraz leków blokujących receptory β -adrenergiczne (36%). Średni okres obserwacji wyniósł prawie 2 lata. Średnia dawka dobową walsartanu w badaniu Val-HeFT wynosiła 254 mg. Badanie miało dwa pierwszorzędowe punkty końcowe: całkowita śmiertelność (czas przeżycia) oraz złożony: śmiertelność i chorobowość związaną z niewydolnością serca (czas do pierwszego incydentu chorobowego), zdefiniowana jako zgon, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub dożylnie podawanie leków o działaniu inotropowym lub rozszerzających naczynia krwionośne, co najmniej 4 godziny, bez hospitalizacji.

Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny była podobna (p=NS) w grupie walsartanu (19,7%) i grupie placebo (19,4%). Podstawowa korzyść to zmniejszenie o 27% (95% CI: 17 do 37%) ryzyka w czasie do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca (13,9% vs. 18,5%). Wyniki wskazujące wyższość placebo (śmiertelność złożona oraz chorobowość wynosiła 21,9% w grupie placebo w porównaniu z 25,4% w grupie walsartanu) obserwowano u tych pacjentów, u których zastosowano leczenie skojarzone trzema lekami: inhibitor ACE, lek blokujący receptor β -adrenergiczny oraz walsartan.

W podgrupie pacjentów przyjmujących inhibitory ACE (n=366), korzyści w odniesieniu do zachorowalności były większe. W tej podgrupie śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny była znacząco zmniejszona o 33% w grupie walsartanu w porównaniu z grupą placebo (95% CI: -6% do 58%) (17,3% walsartan vs. 27,1% placebo) a złożony punkt końcowy: śmiertelność i chorobowość związana z niewydolnością serca były znacząco zmniejszone o 44% (24,9% walsartan vs. 42,5% placebo).

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE bez leku blokującego receptory β -adrenergiczne, śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny była podobna (p=NS) w grupie walsartanu (21,8%) oraz grupie placebo (22,5%). Złożony punkt końcowy: śmiertelność i chorobowość związana z niewydolnością serca były znacząco zmniejszone o 18,3% (95% CI: 8% do 28%) w grupie walsartanu w porównaniu z grupą placebo (31,0% vs. 36,3%).

W całej populacji biorącej udział w badaniu Val-HeFT, u pacjentów przyjmujących walsartan stwierdzono znaczącą poprawę wg kryteriów NYHA oraz objawów niewydolności serca, obejmujących duszność, zmęczenie, obrzęk oraz rzężenia, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów otrzymujących walsartan, jakość życia mierzona jako zmiana wyniku wyjściowego i końcowego w skali *Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life* była lepsza niż w grupie otrzymującej placebo. Frakcja wyrzutowa w trakcie obserwacji u pacjentów

otrzymujących walsartan zwiększyła się znacząco, a wskaźnik wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory znacząco zmalał w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie tętnicze

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

Doświadczenie kliniczne u dzieci w wieku od 6 lat

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

W innym badaniu klinicznym z udziałem 300 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 6 do 18 lat, osoby spełniające kryteria włączenia randomizowano do grupy otrzymującej tabletki walsartanu lub enalaprylu przez 12 tygodni. Dzieci o masie ciała pomiędzy ≥ 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. U pacjentów leczonych walsartanem zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego było porównywalne do efektu uzyskanego u pacjentów leczonych enalaprylem (odpowiednio 15 mmHg i 14 mmHg) (wartość $p < 0,0001$ w badaniu równoważności). Podobne wyniki uzyskano dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego, ze zmniejszeniem o 9,1 mmHg w grupie walsartanu i 8,5 mmHg w grupie enalaprylu.

W trzecim, otwartym badaniu klinicznym, z udziałem 150 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem w wieku od 6 do 17 lat, pacjenci spełniający kryteria włączenia (skurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 95 percentyla dla wieku, płci i wzrostu) otrzymywali walsartan przez 18 miesięcy w celu oceny bezpieczeństwa i tolerancji. Spośród 150 pacjentów uczestniczących w badaniu, 41 pacjentów otrzymywało równocześnie inne leki przeciwnadciśnieniowe. Dawki początkowe i podtrzymujące ustalono na podstawie masy ciała pacjentów. Pacjentom o masie ciała pomiędzy ≥ 18 kg a < 35 kg, ≥ 35 a < 80 kg i ≥ 80 kg a < 160 kg podawano odpowiednio 40 mg, 80 mg i 160 mg, a po tygodniu dawkę zwiększono do odpowiednio 80 mg, 160 mg i 320 mg. Połowa pacjentów włączonych do badania (50,0%, $n=75$) miała PChN, z czego 29,3% (44) pacjentów cierpiało na stadium 2 PChN (GFR 60 – 89 ml/min/1,73m²) lub stadium 3 PChN (GFR 30-59 ml/min/1,73m²). Średnie zmniejszenie ciśnienia skurczowego wynosiło 14,9 mmHg u wszystkich pacjentów (wartość wyjściowa 133,5 mmHg), 18,4 mmHg u pacjentów z PChN (wartość wyjściowa 131,9 mmHg) i 11,5 mmHg u pacjentów bez PChN (wartość wyjściowa 135,1 mmHg). Odsetek pacjentów, u których osiągnięto ogólną kontrolę ciśnienia tętniczego (zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego <95 percentyla) był nieznacznie większy w grupie pacjentów z PChN (79,5%) w porównaniu z grupą pacjentów bez PChN (72,2%).

Doświadczenie kliniczne u dzieci w wieku poniżej 6 lat

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu walsartanu w monoterapii, maksymalne stężenia w osoczu są osiągane w ciągu 2-4 godzin. Średnia całkowita biodostępność wynosi 23%. Pożywienie zmniejsza dostępność (mierzone na podstawie AUC) walsartanu o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) o 50%. Jednak po 8 godzinach od podania walsartanu, stężenia w osoczu u pacjentów przyjmujących jedzenie i bez pożywienia są podobne. To zmniejszenie w AUC nie jest jednak powiązane ze znaczącym klinicznie zmniejszeniem efektu terapeutycznego. Z tego powodu walsartan może być przyjmowany niezależnie od pożywienia.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Walsartan nie podlega znaczącej biotransformacji, jedynie około 20% dawki jest odzyskiwana w postaci metabolitów. Pochodna hydroksy została zidentyfikowana w osoczu w małych stężeniach (mniej niż 10% AUC walsartanu). Metabolit ten jest nieaktywny farmakologicznie.

Eliminacja

Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ($t_{1/2\alpha} < 1$ h i $t_{1/2\beta}$ ok. 9 h).

Walsartan jest eliminowany przez wątrobę i wydalany z kałem (około 83% dawki) oraz przez nerki i wydalany z moczem (około 13% dawki), głównie w postaci niezmienionej. W następstwie podania dożylnego, klirens walsartanu z osocza wynosi około 2 l/h a klirens nerkowy wynosi 0,62 l/h (około 30% całkowitego klirensu). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

U pacjentów z niewydolnością serca

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

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U niektórych pacjentów w wieku podeszłym obserwowano nieco zwiększoną ekspozycję

ogólnoustrojową na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednakże nie wykazano, że ma to jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

Zaburzenia czynności nerek

Zgodnie z oczekiwaniami w stosunku do substancji, której klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osoczkowego, ogólnoustrojowa ekspozycja na walsartan nie ma związku z czynnością nerek. Nie ma zatem konieczności modyfikacji dawkowania walsartanu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny >10 ml/min). Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) i pacjentów poddawanych dializie. Z tego powodu walsartan powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2 i 4.4). Walsartan niemal w całości wiąże się z białkami osocza i jest mało prawdopodobne, aby mógł być usuwany podczas dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Około 70% dawki zaabsorbowanej jest eliminowane z żółcią, głównie w postaci niezmienionej. Walsartan nie podlega żadnej istotnej biotransformacji. Zaobserwowano dwukrotnie większą ekspozycję (AUC) na walsartan u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Jednakże nie odnotowano żadnej zależności między stężeniem walsartanu w osoczu a stopniem zaburzenia czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania walsartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2, 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania walsartanu u dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny <30 ml/min oraz tych, u których stosowana jest dializoterapia, dlatego w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania walsartanu. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny >30 ml/min. Należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy podczas leczenia walsartanem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania karcynogennego i toksycznego wpływu na reprodukcję nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

U szczurów dawki toksyczne dla matek (600 mg/kg/dobę) w czasie ostatnich dni ciąży oraz w okresie karmienia piersią, prowadziły do mniejszej przeżywalności, mniejszego przyrostu oraz opóźnienia (rozszczep małżowiny usznej oraz otwarcie kanału usznego) w rozwoju u potomstwa (patrz punkt 4.6). Dawki (600 mg/kg/dobę) stosowane u szczurów, są o około 18 razy większe niż maksymalna dawka zalecana u ludzi wyrażona w mg/m² (w obliczeniach przyjęto dawkę doustną 320 mg/dobę i masę ciała pacjenta 60 kg).

W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa stosowania duże dawki walsartanu (od 200 do 600 mg/kg mc.) spowodowały u szczurów zmniejszenie wskaźników krwinek czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznacznie zwiększone stężenie mocznika w osoczu, rozrost kanalików nerkowych i bazofilię u samców). Dawki takie (200 oraz 600 mg/kg/dobę) są o około 6 oraz 18 razy większe niż maksymalna dawka zalecana u ludzi w

przeliczeniu na mg/m² (w obliczeniach przyjęto dawkę doustną 320 mg/dobę i masę ciała pacjenta 60 kg).

U małą szerokonosych po zbliżonych dawkach zmiany były podobne, choć cięższe, szczególnie w nerkach, w których rozwinęła się nefropatia, ze zwiększonym stężeniem mocznika i kreatyniny.

Przerost komórek aparatu przykłębuszkowego również zaobserwowano u obydwu gatunków. Stwierdzono, że zmiany te spowodowane były farmakologicznym działaniem walsartanu, który powoduje długo utrzymujące się niedociśnienie tętnicze, szczególnie u małą szerokonosych. W przypadku stosowania walsartanu u ludzi w dawkach terapeutycznych przerost komórek aparatu przykłębuszkowego 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 ekspozycji ogólnoustrojowej) nowonarodzonym lub młodym szczurom (od 7 do 70 dnia po urodzeniu) spowodowało trwałe, nieodwracalne uszkodzenie nerek. Wyżej wymienione działania stanowią przewidywane nasilenie działań farmakologicznych inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora 1 angiotensyny II; działania te obserwuje się w wyniku leczenia szczurów w pierwszych 13 dniach życia. Okres ten pokrywa się z 36 tygodniem ciąży u ludzi, a niekiedy może wydłużyć się do 44 tygodni od poczęcia. W badaniu z walsartanem na młodych osobnikach szczury otrzymywały dawki maksymalnie do 70 dnia po urodzeniu i nie można wykluczyć wpływu leczenia walsartanem na dojrzewanie nerek (4-6 tygodni po urodzeniu). Czynnościowe dojrzewanie nerek jest procesem zachodzącym w pierwszym roku życia człowieka. Z tego względu nie można wykluczyć, że dane te mają znaczenie kliniczne dla dzieci w wieku <1 roku, podczas gdy dane przedkliniczne nie budzą zastrzeżeń co do bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci starszych niż 1 rok.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Krzemionka koloidalna bezwodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
Krospowidon (Typ A)
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia kukurydziana
Magnezu stearynian

Kapsułka

Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
160 mg: Żelaza tlenek żółty (E 172)

Atrament do nadruku na kapsułce

Szelak
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste blistry PVC/PE/PVdC 200/30/90-Aluminium
Wielkości opakowań: 1, 14, 15, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 100 i 280 kapsułek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

123ratio Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

80 mg: 17421
160 mg: 17422

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.11.2010 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26.03.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Luty 2018 r.