

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valsacor 40 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg walsartanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 14,25 mg laktozy/tabletka.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Żółto-brązowe, okrągłe, lekko dwuwypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

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

Świeży zawał mięśnia sercowego

Leczenie dorosłych pacjentów stabilnych klinicznie z objawową niewydolnością serca lub bezobjawowymi zaburzeniami kurczliwości lewej komory po świeżym (12 godzin do 10 dni) zawale mięśnia sercowego (patrz punkt 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

Dawkowanie

Świeży zawał mięśnia sercowego

U pacjentów stabilnych klinicznie leczenie może być rozpoczęte już 12 godzin po zawale mięśnia sercowego. Po wprowadzeniu dawki początkowej 20 mg dwa razy na dobę, walsartan powinien być podawany w rosnących dawkach do 40 mg, 80 mg i 160 mg dwa razy na dobę w ciągu kolejnych kilku tygodni. Dawkę początkową zapewnia podzielna tabletki 40 mg.

Maksymalna dawka docelowa wynosi 160 mg dwa razy na dobę. Zwykle zaleca się, aby dawka 80 mg podawana dwa razy na dobę została wprowadzona w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a

maksymalną dawkę docelową 160 mg podawaną dwa razy na dobę należy wprowadzić w ciągu 3 miesięcy, uwzględniając tolerancję pacjenta wobec walsartanu w trakcie zwiększania dawki. Jeśli wystąpi objawowe niedociśnienie lub zaburzenie czynności nerek należy rozważyć zmniejszenie dawki.

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 punkty 4.4 i 5.1).

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

Niewydolność serca

Zalecana dawka początkowa walsartanu wynosi 40 mg dwa razy na dobę. Zwiększanie dawki kolejno do 80 mg i 160 mg podawanych dwa razy na dobę powinno być przeprowadzane w odstępach co najmniej dwutygodniowych, do uzyskania największej dawki tolerowanej przez pacjenta. W przypadku jednoczesnego stosowania leku moczopędnego należy rozważyć zmniejszenie jego dawki. Maksymalna dawka dobową podawaną w trakcie badań klinicznych wynosiła 320 mg w dawkach podzielonych.

Walsartan może być stosowany z innymi lekami przeznaczonymi do terapii niewydolności serca. Jednakże nie zaleca się potrójnego skojarzenia inhibitora ACE, leku beta-adrenolitycznego i walsartanu (patrz punkt 4.4 i 5.1).

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

Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych grup pacjentów

Osoby w wieku podeszłym

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku podeszłym.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny >10 ml/min (patrz punkt 4.4 i 5.2). Równoczesne stosowanie walsartanu i aliskirenu jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ($GFR <60$ ml/min/1.73 m²) (patrz punkt 4.3).

Cukrzyca

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie tętnicze u dzieci i młodzieży

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat

Dawka początkowa wynosi 40 mg raz na dobę w przypadku dzieci o masie ciała mniejszej niż 35 kg oraz 80 mg raz na dobę w przypadku dzieci o masie ciała 35 kg lub większej. Dawkę produktu leczniczego należy dostosować w zależności od uzyskanego działania przeciwnadciśnieniowego.

Maksymalne dawki walsartanu 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. Jednakże nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Valsacor 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 z tych, u których stosowana jest dializoterapia, dlatego w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania walsartanu. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny >30 ml/min. Należy uważnie kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 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 dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkt 4.3, 4.4 i 5.2). Doświadczenie kliniczne dotyczące podawania walsartanu dzieciom i młodzieży z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. U tych pacjentów dawka walsartanu nie powinna 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, natomiast powinien być popijany wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w pkt.6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa i cholestaza.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Valsacor z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem 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 wskazane równoczesne stosowanie suplementów potasu, diuretyków oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna, itp.). W razie potrzeby należy kontrolować stężenie potasu.

Zaburzenia czynności nerek

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

Równoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny (ARB) - w tym walsartanu - lub inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) i aliskirenu jest przeciwwskazane u pacjentów z niewydolnością nerek (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

U pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. otrzymujących duże dawki diuretyków, w rzadkich przypadkach może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze po rozpoczęciu leczenia walsartanem. Przed rozpoczęciem leczenia walsartanem należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej, np. zmniejszając dawkę diuretyku.

Zwężenie tętnicy nerkowej

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę bezpieczeństwo stosowania walsartanu nie zostało ustalone. Krótkotrwałe podawanie walsartanu dwunastu pacjentom z nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym wtórnym w stosunku do jednostronnego zwężenia tętnicy nerkowej nie wywołało żadnych znaczących zmian dotyczących funkcji hemodynamicznej nerek, stężenia kreatyniny czy azotu mocznikowego we krwi (ang. BUN). Jednakże, w związku z tym, że inne leki wpływające na system renina-angiotensyna-aldosteron mogą zwiększać stężenie mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej leczonych walsartanem, zaleca się regularną kontrolę czynności nerek.

Przeszczep nerki

Obecnie brak jest doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym nie powinni być leczeni walsartanem, ponieważ ich układ renina-angiotensyna jest nieaktywny.

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

Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej, lub kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory (ang. HOCM).

Ciąża

Leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (ang. AIIRAs) nie należy rozpoczynać w czasie ciąży. O ile kontynuacja leczenia AIIRAs nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, AIIRAs należy natychmiast odstawić i, jeśli to właściwe, zastosować alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Świeży zawał mięśnia sercowego

Skojarzenie kaptoprilu i walsartanu nie wykazało żadnych dodatkowych korzyści klinicznych; zamiast tego zwiększyło się ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z monoterapią jednym lub drugim lekiem (patrz punkt 4.2 i 5.1). Z tego względu jednoczesne stosowanie walsartanu i inhibitora ACE nie jest zalecane.

Podczas rozpoczynania terapii u pacjentów po zawale mięśnia sercowego należy zachować ostrożność. Ocena pacjentów po zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Stosowanie walsartanu u pacjentów po przebyłym zawale mięśnia sercowego zwykle powoduje pewne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, ale przerwanie terapii z powodu trwającego objawowego niedociśnienia zazwyczaj nie jest konieczne, jeśli przestrzegane są zalecenia dotyczące 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 Valsacor jest stosowany jednocześnie z inhibitorem ACE. U pacjentów z niewydolnością serca, zastosowanie trójskładnikowego połączenia inhibitora ACE, leku beta adrenolitycznego oraz produktu leczniczego Valsacor 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 Valsacor 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 Valsacor 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

Obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący zwężenie dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka zaobserwowano u pacjentów leczonych walsartanem; u niektórych z tych pacjentów już wcześniej występował obrzęk naczynioruchowy po zastosowaniu innych leków, w tym inhibitorów ACE. Należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Valsacor u pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy i nie należy go ponownie stosować u tych pacjentów.

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 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 punkt 4.2 i 5.2). Należy uważnie kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy

podczas leczenia walsartanem. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy walsartan jest stosowany podczas występowania innych zaburzeń (wysoka temperatura ciała, odwodnienie), które mogą wpływać na czynności nerek. Równoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny (ARB) - w tym walsartanu - lub inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) i aliskirenu jest przeciwwskazane u pacjentów niewydolnością nerek (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (patrz punkt 4.3 i 4.5).

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 punkt 4.3 i 5.2). Doświadczenie kliniczne z podawaniem walsartanu dzieciom i młodzieży z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. U tych pacjentów dawka walsartanu nie powinna być większa niż 80 mg.

Valsacor zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi oraz inne rodzaje interakcji

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-(RAS) z ARB, ACI lub aliskiren:

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).

Niezalecane skojarzenia

Lit

Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE. W związku z brakiem doświadczeń z równoczesnym stosowaniem walsartanu i litu, takie skojarzenie nie jest zalecane. Jeśli jednak jest ono konieczne, zaleca się staranne kontrolowanie stężenia litu we krwi.

Diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli kuchennej zawierające potas lub inne substancje mogące zwiększyć stężenie potasu we krwi

Jeśli konieczne jest równoczesne stosowanie walsartanu i leku wpływającego na stężenie potasu, zaleca się kontrolę stężenia potasu w osoczu.

Skojarzenia wymagające ostrożności

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), włącznie z selektywnymi inhibitorami COX-2, kwasem acetylosalicylowym (>3 g/dobę) oraz nieselektywne NLPZ

W przypadku podawania antagonistów angiotensyny II jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Ponadto, jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego też na początku leczenia zaleca się kontrolę czynności nerek oraz odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Białka transportujące

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że walsartan jest substratem wątrobowego nośnika wychwyty OATP1B1/OATP1B3 i wątrobowego nośnika wypływu MRP2. Kliniczne znaczenie tego badania jest nieznane. Jednoczesne stosowanie inhibitorów nośnika wychwyty (np. ryfampicyny, cyklosporyny) lub nośnika wypływu (np. rytonawir) może zwiększać wpływ walsartanu na organizm. Należy

zastosować właściwą opiekę podczas rozpoczynania i kończenia jednoczesnego leczenia takimi lekami.

Inne

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji walsartanu z następującymi lekami: cymetydyna, warfaryna, furosemid, digoksylna, 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 leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, mogących zwiększać stężenie potasu w surowicy. Należy uważnie kontrolować czynności nerek oraz stężenie potasu w surowicy.

4.6 Wpływ na płodność ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRAs) podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące działania teratogenicznego po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie były rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Chociaż brak jest danych dotyczących kontrolowanych badań epidemiologicznych dla ryzyka związanego z zastosowaniem AIIRAs, podobne ryzyko może występować dla tej klasy leków. O ile kontynuacja leczenia antagonistami receptora angiotensyny nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, AIIRAs należy natychmiast odstawić, i jeśli to właściwe, zastosować alternatywne leczenie.

Wiadomo, że stosowanie AIIRAs podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży ma toksyczny wpływ na rozwój płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz także punkt 5.3).

W przypadku, gdy ekspozycja na AIIRAs miała miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego w celu skontrolowania czaszki i czynności nerek płodu.

Dzieci, których matki przyjmowały AIIRAs podczas ciąży, powinny być poddane dokładnej obserwacji pod względem wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkt 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania walsartanu podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. Korzystna będzie zmiana leczenia na alternatywne o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

Płodność

Walsartan nie wpływał niekorzystnie na sprawność reprodukcyjną samców i samic szczura po podaniu doustnym dawek do 200 mg/kg mc./dobę. Dawka ta stanowi 6-krotność maksymalnej dawki zalecanej do stosowania u ludzi, podanej w mg/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

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

4.8 Działania niepożądane

W kontrolowanych badaniach klinicznych dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ogólna częstość występowania działań niepożądanych była porównywalna do grupy przyjmującej placebo oraz zgodna z farmakologią walsartanu. Częstość występowania działań niepożądanych nie wydawała się być związana z dawką, czasem trwania terapii, płcią, wiekiem czy rasą.

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych, doświadczeniach po wprowadzeniu leku na rynek oraz w badaniach laboratoryjnych przedstawiono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Częstość występowania działań niepożądanych oceniano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często: ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), włączając pojedyncze zgłoszenia.

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

Nie ma możliwości określenia częstości wszystkich działań niepożądanych zgłaszanych w doświadczeniach po wprowadzeniu leku na rynek oraz w badaniach laboratoryjnych, toteż używa się dla nich określenia: częstość „nieznana”.

Nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Nieznana Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, obniżenie hematokrytu, neutropenia, trombocytopenia

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 naczyń

Nieznana Zapalenie naczyń

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często Kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często Bóle brzucha

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Nieznana Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, włączając zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Nieznana Obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznana Bóle mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nieznana Zaburzenia czynności nerek i niewydolność nerek, zwiększone stężenie 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 ślepych badaniach klinicznych z udziałem 561 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 18 lat. Za wyjątkiem pojedynczych przypadków 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 u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat, a wcześniej zgłaszanym profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

Ocena funkcji neuropoznawczych oraz rozwoju dzieci i młodzieży 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 ślepych, randomizowanym badaniu z udziałem 90 dzieci w wieku od 1 do 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 od 1 do 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 walsartanu obserwowany w kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca różni się od ogólnego profilu bezpieczeństwa u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, co może mieć związek z chorobą podstawową. Działania niepożądane występujące u dorosłych pacjentów po zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca zostały wymienione poniżej.

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Nieznana Trombocytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Nieznana Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często Hiperkaliemia

Nieznana Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia

Zaburzenia układu nerwowego

Często Zawroty głowy, zawroty głowy związane z pozycją ciała

Niezbyt często Omdlenia, bóle głowy

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia serca

Niezbyt często Niewydolność serca

Zaburzenia naczyń

Często Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne

Nieznana Zapalenie naczyń

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Nudności, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy
Nieznana	Wysypka, świąd

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznana	Bóle mięśni
----------	-------------

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często	Zaburzenia czynności nerek i niewydolność nerek
Niezbyt często	Ciężka niewydolność nerek, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy
Nieznana	Zwiększenie stężenia 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, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel: + 48 22 49 21 301, fax: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie walsartanu może powodować znaczne niedociśnienie tętnicze, które może prowadzić do obniżonego poziomu stanu świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu.

Leczenie

Działania terapeutyczne zależą od czasu przyjęcia leku oraz typu i stopnia ciężkości objawów; stabilizacja układu krążenia jest tu sprawą zasadniczą.

Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjent powinien być ułożony w pozycji leżącej na plecach oraz otrzymać środki zwiększające objętość krwi.

Walsartan nie może być usunięty z krążenia przy użyciu hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II, preparaty proste. Kod ATC: C09CA03.

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym, silnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (AngII). 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 odblokowany receptor AT₂, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do działania receptora AT₁. Walsartan nie wykazuje żadnej częściowej aktywności agonistycznej wobec receptora AT₁ i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT₁ niż do receptora AT₂. Nie stwierdzono, aby walsartan wiązał się lub

blokował inne receptory hormonów lub kanały jonowe, o których wiadomo, że są istotne w regulacji sercowo-naczyniowej.

Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (ACE, zwanej również kinazą II), która przekształca Ang I w Ang II i rozkłada bradykininę. Ponieważ nie ma wpływu na ACE oraz nie występuje wzmocnienie działania bradykininy czy substancji P, jest mało prawdopodobne, aby antagoniści angiotensyny II byli związani z występowaniem kaszlu. W badaniach klinicznych porównujących walsartan z inhibitorem ACE, częstość wystąpienia suchego kaszlu była znacząco ($P < 0,05$) mniejsza u pacjentów leczonych walsartanem niż u osób przyjmujących inhibitor ACE (odpowiednio 2,6% i 7,9%). W badaniu klinicznym pacjentów z suchym kaszlem w wywiadzie, występującym podczas terapii inhibitorem ACE, 19,5% badanych otrzymujących walsartan i 19,0% otrzymujących diuretyk tiazydowy miało kaszel w porównaniu do 68,5% pacjentów leczonych inhibitorem ACE ($P < 0,05$).

Świeży zawał mięśnia sercowego

Badanie VALIANT (ang. Walsartan In Acute myocardial iNfarcTion) było randomizowanym, międzynarodowym badaniem w oparciu o podwójnie ślełą próbę, prowadzonym na 14703 pacjentach z ostrym zawałem mięśnia sercowego i objawami przedmiotowymi, podmiotowymi lub potwierdzeniem radiologicznym zastoinowej niewydolności serca i (lub) potwierdzeniem lewokomorowej niewydolności skurczowej (objawiająca się frakcją wyrzutową serca $\leq 40\%$ w wentrykulografii radionuklidowej lub $\leq 35\%$ w echokardiografii lub komorowej angiografii kontrastowej). Pacjenci w czasie od 12 godzin do 10 dni po wystąpieniu objawów zawału mięśnia sercowego byli przypisywani do jednej z trzech grup terapeutycznych: walsartanu, kaptoprylu lub walsartanu w skojarzeniu z kaptoprylem. Średni okres leczenia wynosił dwa lata. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Walsartan był równie skuteczny jak kaptopryl w zmniejszaniu umieralności z jakiegokolwiek przyczyny po zawale mięśnia sercowego. Umieralność z jakiegokolwiek przyczyny była podobna w grupie z walsartanem (19,9%), kaptoprylem (19,5%) i w skojarzeniu walsartanu i kaptoprylu (19,3%). Skojarzenie walsartanu z kaptoprylem nie spowodowało żadnych korzyści w porównaniu do podawania samego kaptoprylu. Nie stwierdzono żadnych różnic pomiędzy walsartanem a kaptoprylem, jeżeli chodzi o umieralność z jakiegokolwiek przyczyny - w zależności od wieku, płci, rasy, leczenia podstawowego czy choroby podstawowej. Walsartan zwiększał czas przeżycia i zmniejszał umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz skracał czas hospitalizacji z powodu niewydolności serca, powtórnego zawału mięśnia sercowego, przywróconej akcji serca po jej zatrzymaniu i udaru niezakończonym śmiercią (drugorzędowy złożony punkt końcowy).

Profil bezpieczeństwa walsartanu był zgodny z przebiegiem klinicznym u pacjentów po zawale mięśnia sercowego. Biorąc pod uwagę czynność nerek, podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu obserwowano u 4,2% pacjentów leczonych walsartanem, u 4,8% pacjentów otrzymujących walsartan+kaptopryl oraz u 3,4% pacjentów leczonych kaptoprylem. Zaprzestanie leczenia z powodu różnych zaburzeń czynności nerek miało miejsce u 1,1% pacjentów leczonych walsartanem, u 1,3% pacjentów otrzymujących walsartan+kaptopryl, oraz u 0,8% pacjentów leczonych kaptoprylem. Ocena pacjentów po zawale mięśnia sercowego powinna obejmować ocenę czynności nerek.

Nie było różnicy w umieralności z jakiegokolwiek przyczyny czy umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych lub chorobowości, kiedy leki beta-adrenolityczne były podawane w skojarzeniu z walsartanem i kaptoprylem, tylko z walsartanem lub tylko z kaptoprylem. Niezależnie od typu leczenia, umieralność była mniejsza w grupie otrzymującej lek beta-adrenolityczny, co sugeruje, że znane korzyści ze stosowania w tej populacji leków beta-adrenolitycznych zostały w badaniu potwierdzone.

Niewydolność serca

Badanie skuteczności walsartanu w niewydolności serca (ang. Walsartan Heart Failure, Val-HeFT) było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem klinicznym, porównującym walsartan z placebo pod względem chorobowości i umieralności u 5010 pacjentów z niewydolnością serca (62% klasa II, 36% klasa III i 2% klasa IV wg NYHA) otrzymujących standardowe leczenie, z

frakcją wyrzutową lewej komory (ang. LVEF) < 40% i średnicą wewnętrzną lewej komory w czasie rozkurczu (ang. LVIDD) > 2,9 cm/m². Podstawowa terapia składała się z inhibitorów ACE (93%), leków moczopędnych (86%), digoksyny (67%) i leków beta-adrenolitycznych (36%). Średni okres obserwacji chorych wyniósł prawie dwa lata. Średnia dobowa dawka walsartanu w badaniu Val-HeFT wynosiła 254 mg. Badanie miało dwa pierwszorzędowe punkty końcowe: zgon z jakiegokolwiek przyczyny (czas przeżycia) oraz umieralność i chorobowość w niewydolności serca (czas do pierwszego incydentu chorobowego) zdefiniowana jako zgon, nagły zgon z reanimacją, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub podanie dożylnie leków inotropowych lub rozszerzających naczynia przez co najmniej 4 godziny, bez hospitalizacji.

Umieralność z jakiegokolwiek przyczyny była podobna (p=NS) w grupie walsartanu (19.7%) i w grupie placebo (19.4%). Podstawową korzyścią było zmniejszenie o 27,5% (95% przedział ufności: 17 do 37%) ryzyka w czasie do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca (13,9% vs. 18,5%). Wyniki wskazujące wyższość placebo (umieralność i chorobowość łącznie 21,9% w grupie placebo vs. 25,4% w grupie z walsartanem) obserwowano u tych pacjentów, u których zastosowano leczenie skojarzone trzema lekami: inhibitor ACE, lek beta-adrenolityczny i walsartan.

W podgrupie pacjentów, którzy nie otrzymywali inhibitora ACE (n=366), korzystny wpływ na chorobowość był największy. W tej podgrupie umieralność z jakiegokolwiek przyczyny uległa znaczącej redukcji o 33% (95% przedział ufności: -6% do 58%) w grupie z walsartanem (17,3% walsartan vs. 27,1% placebo), a złożone ryzyko umieralności i chorobowości uległo znacznemu obniżeniu o 44% (24,9% walsartan vs. 42,5% placebo).

U pacjentów, którzy otrzymywali inhibitor ACE bez leku beta-adrenolitycznego, umieralność z jakiegokolwiek przyczyny była podobna (p=NS) w grupie z walsartanem (21,8%) i placebo (22,5%). Złożone ryzyko umieralności i chorobowości uległo znacznemu obniżeniu o 18,3% (95% przedział ufności: 8% do 28%) w grupie z walsartanem, w porównaniu do placebo (31,0% vs. 36,3%).

W całej populacji, która wzięła udział w badaniu Val-HeFT, u pacjentów leczonych walsartanem stwierdzono znaczącą poprawę wg kryteriów NYHA, a także objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności serca, obejmujących duszność, zmęczenie, obrzęki i rzężenia, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Jakość życia pacjentów leczonych walsartanem jest lepsza według skali: „Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life” w odniesieniu do stanu wyjściowego oraz w porównaniu do placebo. Frakcja wyrzutowa w punkcie końcowym u pacjentów leczonych walsartanem znacząco zwiększyła się, średnica wewnętrzna lewej komory w czasie rozkurczu znacząco zmalała w stosunku do stanu początkowego i w porównaniu z placebo.

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

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

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

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

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

występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie tętnicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu oceniano w czterech randomizowanych, podwójnie ślepych 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 6 lat lub starszych

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 \geq 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 w sposób zależny od dawki.

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

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

Doświadczenie kliniczne u dzieci w wieku poniżej 6 lat

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

Z powodu tych niezgodności, nie zaleca się stosowania walsartanu w tej grupie wiekowej pacjentów (patrz punkt 4.8).

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenie w osoczu występuje po 2-4 godzinach w przypadku tabletek oraz po 1-2 godzinach w przypadku roztworu. Średnia całkowita biodostępność wynosi 23% i 39% odpowiednio po podaniu tabletek i roztworu. Jedzenie obniża ekspozycję (mierzoną jako AUC) na walsartan o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) o około 50%, chociaż po upływie 8 godzin od podania dawki, stężenie walsartanu w osoczu jest podobne w obu przypadkach: po jedzeniu i na czczo. Zmniejszeniu wartości AUC jednak nie towarzyszy znacząca klinicznie redukcja działania terapeutycznego, toteż walsartan może być podawany z jedzeniem lub niezależnie od niego.

Dystrybucja:

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

Biotransformacja:

Walsartan nie ulega znaczącej biotransformacji, jedynie około 20% dawki jest wykrywane w postaci metabolitów. Hydroksymetabolit został wykryty w osoczu w małych stężeniach (poniżej 10% AUC dla walsartanu). Metabolit ten jest farmakologicznie nieaktywny.

Wydalenie:

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

Pacjenci z niewydolnością serca:

Przeciętny czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia oraz okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z niewydolnością serca i zdrowych ochotników są podobne. Wartości AUC i C_{max} walsartanu są niemal proporcjonalne do zwiększanej dawki w klinicznym zakresie dawkowania (40 mg - 160 mg walsartanu dwa razy na dobę). Średni współczynnik kumulacji wynosi ok. 1,7. Klirens walsartanu po podaniu doustnym wynosi ok. 4,5 l/godz.. 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 osoczowego, ogólnoustrojowa ekspozycja na walsartan nie ma związku z czynnością nerek. Nie ma zatem konieczności modyfikacji dawkowania walsartanu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny > 10 ml/min). Obecnie nie ma doświadczeń odnośnie bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 10 ml/min oraz u pacjentów poddawanych dializie, toteż walsartan powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u tych pacjentów (patrz punkt 4.2 i 4.4). Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie można go usunąć za pomocą dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Okolo 70% wchloniętej dawki wydalane jest z zółcią, głównie w niezmienionej formie. Walsartan nie ulega znaczącej biotransformacji. Podwojenie ekspozycji (AUC) na walsartan obserwowano u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych ochotników. Nie obserwowano korelacji pomiędzy stężeniem walsartanu w osoczu a stopniem niewydolności wątroby. Nie prowadzono badań z walsartanem u pacjentów z ciężkim zaburzeniem 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 pojedyncze dawki 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 klirensiem kreatyniny <30 ml/min oraz tych, u których stosowana jest dializoterapia, dlatego w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania walsartanu. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny >30 ml/min. Należy uważnie kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy podczas leczenia walsartanem (patrz punkt 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, oparte o konwencjonalne badania bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie wykazują szczególnego ryzyka dla ludzi.

U szczurów podawanie dawek toksycznych dla matki (600 mg/kg mc./dobę) podczas ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do zmniejszenia przeżycia potomstwa, zmniejszenia przyrostu wagi oraz opóźnienia rozwoju (oddzielenie się małżowiny usznej i otwarcie przewodu słuchowego) (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) są około 18 razy większe od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. (w obliczeniach przyjmuje się dawkę doustną 320 mg/dobę oraz pacjenta o wadze 60 kg).

W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa duże dawki walsartanu (od 200 do 600 mg/kg mc.) spowodowały u szczurów zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznacznie zwiększone stężenie mocznika w osoczu, rozrost kanalików nerkowych i bazofilię u samców). Takie dawki u szczurów (200 i 600 mg/kg mc./dobę) są około 6 i 8 razy większe od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. (w obliczeniach przyjmuje się dawkę doustną 320 mg/dobę oraz pacjenta o wadze 60 kg).

U małych szerokoosobych po zbliżonych dawkach zmiany były podobne, choć cięższe, szczególnie w nerkach, gdzie zmiany rozwinęły się w nefropatię, obejmującą również zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny.

Przerost komórek aparatu przykłębuszkowego również zaobserwowano w obu gatunkach. Stwierdzono, że wszystkie zmiany zostały spowodowane farmakologicznym działaniem walsartanu, który powoduje długo utrzymujące się niedociśnienie tętnicze, szczególnie u małych szerokoosobych. W przypadku stosowania walsartanu u ludzi w dawkach terapeutycznych przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nie ma związku.

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) nowonarodzonemu lub młodemu szczurom (od 7 do 70 dnia po urodzeniu) spowodowało trwałe, nieodwracalne uszkodzenie nerek. Wyżej wymienione działania stanowią przewidywane nasilenie działań farmakologicznych inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora 1 angiotensyny II; działania te obserwuje się w wyniku leczenia szczurów w pierwszych 13 dniach życia.

Okres ten pokrywa się z 36 tygodniem ciąży u ludzi, a niekiedy może wydłużyć się do 44 tygodni od poczęcia. W badaniu z walsartanem na młodych osobnikach szczury otrzymywały dawki maksymalnie do 70 dnia po urodzeniu i nie można wykluczyć wpływu leczenia walsartanem na dojrzewanie nerek (4-6 tygodni po urodzeniu). Czynnościowe dojrzewanie nerek jest procesem zachodzącym w pierwszym roku życia człowieka. Z tego względu nie można wykluczyć, że dane te mają znaczenie kliniczne dla dzieci w wieku <1 roku, podczas gdy dane przedkliniczne nie budzą zastrzeżeń co do bezpieczeństwa stosowania walsartanu u dzieci starszych niż 1 rok.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 4000

Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium, w pudełku tekturowym.

Opakowania: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 120, 180 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501, Novo mesto, Słowenia

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

Pozwolenie nr 14102

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.12.2007 r.

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

12.11.2014 r.