

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Walsartan Krka, 160 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 160 mg walsartanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 57 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Żółto-brązowe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie, średnica tabletki 13.5 mm x 7 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

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

Świeży zawał mięśnia sercowego

Leczenie dorosłych pacjentów stabilnych klinicznie z objawową niewydolnością serca lub bezobjawowymi zaburzeniami czynności skurczowej lewej komory po świeżym (od 12 godzin do 10 dni) zawał 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

Nadciśnienie tętnicze

Zalecana dawka walsartanu wynosi 80 mg raz na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni, a pełne działanie osiągane jest w ciągu 4 tygodni. U niektórych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane, dawka może być zwiększona do 160 mg i do maksymalnej dawki 320 mg.

Walsartan może być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Dodanie diuretyku, takiego jak hydrochlorotiazyd pozwoli na większe obniżenie ciśnienia tętniczego u tych pacjentów.

Świeży zawał mięśnia sercowego

U pacjentów stabilnych klinicznie leczenie może być rozpoczęte już 12 godzin po zawale mięśnia sercowego. Po dawce początkowej 20 mg dwa razy na dobę, dawkę należy stopniowo zwiększać do 40 mg, 80 mg i 160 mg dwa razy na dobę w ciągu kolejnych kilku tygodni. Dawkę początkową uzyskuje się przez podział 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, w zależności od tolerancji leku przez pacjenta. Jeśli wystąpi objawowe niedociśnienie lub zaburzenie czynności nerek należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Walsartan może być stosowany u pacjentów przyjmujących inne leki stosowane w leczeniu zawału mięśnia sercowego, np. leczonych lekami trombolitycznymi, kwasem acetylosalicylowym, lekami beta-adrenolitycznymi, statynami czy diuretykami. Skojarzenie z inhibitorami ACE 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 stosowaną w trakcie badań klinicznych wynosiła 320 mg w dawkach podzielonych.

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

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

Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych grup pacjentów

Pacjenci w wieku podeszłym

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w wieku podeszłym.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny >10 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Walsartan jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, z żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi 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 poniżej 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 oraz tolerancji produktu.

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. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania walsartanu u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia.

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

Nie badano stosowania walsartanu u dzieci i młodzieży z kliresem kreatyniny <30 ml/min oraz poddawanych dializoterapii, dlatego w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania walsartanu. Nie ma konieczności zmiany dawki u dzieci i młodzieży z kliresem kreatyniny >30 ml/min. Należy uważnie kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do poniżej 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 punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Doświadczenie kliniczne dotyczące podawania walsartanu dzieciom i młodzieży z łagodnymi lub umiarkowanymi 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 punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR<60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hiperkaliemia

Nie jest wskazane równoczesne stosowanie suplementów potasu, diuretyków oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (np. heparyny). W razie potrzeby należy kontrolować stężenie potasu.

Zaburzenia czynności nerek

Obecnie brak doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z kliresem kreatyniny <10 ml/min i u pacjentów dializowanych, dlatego należy zachować ostrożność stosując

walsartan w tej grupie pacjentów. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u dorosłych pacjentów z kliresem kreatyniny >10 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Walsartan należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy (patrz punkty 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 jedną 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 hemodynamiki 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.

Stan po przeszczepieniu nerki

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

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym nie powinni być leczeni walsartanem, z uwagi na zahamowanie aktywności układu renina-angiotensyna.

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 ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej lub kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory (ang. HOCM).

Ciąża

Leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (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 kaptoprylu z walsartanem nie wykazało żadnych dodatkowych korzyści klinicznych natomiast zwiększyło się ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z monoterapią jednym z tych leków (patrz punkty 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 przebytych zawale mięśnia sercowego zwykle powoduje pewne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, ale przerwanie terapii ze względu na utrzymujące się objawowe niedociśnienie tętnicze nie jest zazwyczaj 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 ostrej niewydolności nerek) może się zwiększyć, gdy produkt leczniczy Walsartan Krka jest stosowany jednocześnie z inhibitorem ACE. U pacjentów z niewydolnością serca, zastosowanie trójskładnikowego skojarzenia inhibitora ACE, leku beta-adrenolitycznego oraz produktu leczniczego Walsartan Krka nie wykazało żadnych korzyści klinicznych (patrz punkt 5.1). Takie skojarzenie znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, dlatego nie jest zalecane. Również nie zaleca się stosowania trójskładnikowego skojarzenia inhibitora ACE, antagonisty receptora mineralokortykoidowego i walsartanu. Stosowanie tych skojarzeń 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 Walsartan Krka u pacjentów z niewydolnością serca zwykle skutkuje obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, ale 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 Walsartan Krka 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 Walsartan Krka u pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy i nie należy go ponownie stosować u tych pacjentów.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) 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 poddawanych dializoterapii, dlatego w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania walsartanu. Nie ma konieczności zmiany dawki u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny >30 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2). Podczas leczenia walsartanem należy uważnie kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy. Jest to szczególnie ważne w stanach, które mogą pogorszyć czynność nerek (gorączka, odwodnienie).

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 lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. U tych pacjentów dawka walsartanu nie powinna być większa niż 80 mg.

Walsartan Krka zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Walsartan Krka zawiera sód. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi oraz inne rodzaje interakcji

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-(RAS) w wyniku zastosowania AIIRA, inhibitora ACE lub aliskirenu:

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

Niezalecane leczenie skojarzone

Lit

Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II, w tym walsartanem. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się staranne kontrolowanie stężenia litu we krwi. W przypadku przyjmowania także leków moczopędnych, ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu może się prawdopodobnie zwiększyć.

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.

Leczenie skojarzone wymagające ostrożności

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

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji walsartanu z następującymi lekami: 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 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 punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie były rozstrzygające, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka AIIRA, niemniej podobne ryzyko może istnieć 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 narażenie na AIIRAs miała miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego czaszki i nerek płodu.

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

Laktacja

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania walsartanu podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. Wskazane jest zastosowanie innych leków przeciwnadciśnieniowych 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.na dobę. Dawka ta stanowi sześciokrotność 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 lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że 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 diagnostycznych przedstawiono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Częstość występowania działań niepożądanych sklasyfikowano 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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (na podstawie dostępnych danych nie można ustalić częstości).

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

Ustalenie częstości występowania działań niepożądanych i zaburzeń w badaniach diagnostycznych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu nie jest możliwe, dlatego też używa się dla nich określenia: częstość nieznana.

Nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Nieznana Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, neutropenia, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

Nieznana Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Nieznana Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia 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, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Nieznana Obrzęk naczynioruchowy, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznana Ból mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nieznana 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 zaślepionych badaniach klinicznych (każde z nich kontynuowane w przedłużonym okresie lub badaniu) i jednym otwartym badaniu. W badaniach tych uczestniczyło w sumie 711 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do poniżej 18 lat, z współistniejącą przewlekłą chorobą nerek (PChN) lub bez, z których 560 pacjentów otrzymywało walsartan. 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 poniżej 18 lat, a wcześniej zgłaszanym profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

Ocena funkcji neuropsychicznych oraz rozwoju dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat wykazała, że trwające do jednego roku leczenie walsartanem nie miało istotnego klinicznie, niekorzystnego wpływu na te funkcje.

Przeprowadzono zbiorczą analizę 560 pacjentów pediatrycznych (w wieku 6-17 lat) z nadciśnieniem tętniczym, otrzymujących walsartan w monoterapii [n = 483] lub skojarzoną terapię przeciwnadciśnieniową z zastosowaniem walsartanu [n = 77]. Spośród 560 pacjentów, 85 (15,2%) miało przewlekłą chorobą nerek (wyjściowe GFR <90 ml/min/1,73 m²). 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%). Wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: hiperkaliemia (12,9%), ból głowy (7,1%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (5,9%) i niedociśnienie (4,7%). Wśród pacjentów bez przewlekłej choroby nerek najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy (5,1%) i zawroty głowy (2,7%). Działania niepożądane obserwowano częściej u pacjentów otrzymujących walsartan w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi niż u pacjentów przyjmujących sam walsartan.

Przeciwnadciśnieniowe działanie walsartanu u dzieci w wieku od 1 roku do poniżej 6 lat zostało ocenione w trzech randomizowanych badaniach klinicznych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (po każdym z nich prowadzono badanie przedłużające). W pierwszym badaniu z udziałem 90 dzieci w wieku od 1 roku do poniżej 6 lat stwierdzono dwa zgonu oraz pojedyncze przypadki znacznego zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych. Zdarzenia te wystąpiły w populacji pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi. Nie ustalono związku przyczynowego ze stosowaniem walsartanu. W pozostałych dwóch badaniach, w których randomizacji poddano 202 dzieci w wieku od 1 roku do poniżej 6 lat, nie odnotowano znacznego zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych ani zgonów podczas leczenia walsartanem.

W łącznej analizie dwóch kolejnych badań z udziałem 202 dzieci z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 roku do poniżej 6 lat) wszyscy pacjenci otrzymywali walsartan w monoterapii w okresach leczenia metodą podwójnie ślepej próby (z wyłączeniem okresu odstawienia placebo). Spośród nich 186 dzieci brało następnie udział w badaniu przedłużającym lub okresie leczenia prowadzonym metodą próby otwartej. U 33 (16,3%) z 202 pacjentów stwierdzono PChN (wyjściowy eGFR <90 ml/min). W okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby dwóch (1%) pacjentów przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego. Z kolei w okresie leczenia prowadzonym metodą próby otwartej lub w trakcie badania przedłużającego czterech pacjentów (2,1%) przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego. W okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby u 13 (7,0%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno niepożądane działanie leku. Do najczęściej występujących niepożądanych działań leku należały wymioty n=3 (1,6%) i biegunka n=2 (1,1%). W

grupie pacjentów z PChN stwierdzono jedno działanie niepożądane leku (biegunka). W okresie leczenia metodą próby otwartej u 5,4% (10/186) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno niepożądane działanie leku. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym leku był spadek apetytu, który zgłosiło dwoje (1,1%) pacjentów. W okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby i próby otwartej stwierdzono hiperkaliemię u jednego pacjenta w każdym z nich. Nie stwierdzono niedociśnienia ani zawrotów głowy w okresie leczenia prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i próby otwartej.

Hiperkaliemię częściej obserwowano u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do poniżej 18 lat ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek (PChN). Ryzyko wystąpienia hiperkaliemii może być wyższe u dzieci w wieku od 1 roku do 5 lat w porównaniu z dziećmi w wieku od 6 do poniżej 18 lat. 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 Małopłytkowość

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 ortostatyczne

Niezbyt często Omdlenie, 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 Pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznana Ból mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często Zaburzenia czynności nerek i niewydolność nerek

Niezbyt często Ostra niewydolność nerek, zwiększenie stężenia 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, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie walsartanu może powodować znaczne niedociśnienie tętnicze, które może prowadzić do zaburzeń 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 receptora 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 niezablokowany receptor AT₂, który wydaje się działać antagonisticznie 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 leki z grupy antagonistów angiotensyny II powodowały występowanie 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 ($P < 0,05$).

Nadciśnienie tętnicze

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

U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi jest osiągane w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe w czasie długotrwałego stosowania utrzymuje się przez 24 godziny od przyjęcia dawki. Podczas wielokrotnego podawania dawek, działanie przeciwnadciśnieniowe jest widoczne w ciągu 2 tygodni, a maksymalny efekt jest zazwyczaj osiągany w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia.

Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazydem znacząco zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu.

Nagłe odstawienie walsartanu nie było związane z występowaniem tzw. „nadciśnienia z odbicia” lub innymi klinicznymi działaniami niepożądanymi.

U pacjentów z nadciśnieniem oraz cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią, walsartan zmniejsza wydalanie albumin z moczem. W badaniu MARVAL (ang. Micro Albuminuria Reduction with Walsartan) oceniano zmniejszenie wydalania albumin z moczem (ang. UAE) przy zastosowaniu walsartanu (80-160 mg/dobę) w porównaniu do amlodypiny (5-10 mg/dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średni wiek: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58 µg/min; amlodypina: 55.4 µg/min), prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi oraz z zachowaną czynnością nerek (stężenie kreatyniny we krwi <120 µmol/l). Po 24 tygodniach, UAE zmniejszało się ($p<0,001$) o 42% (-24,2 µg/min; 95% przedział ufności: -40,4 to -19,1) w grupie u pacjentów leczonych walsartanem i o około 3% (-1,7 µg/min; 95% przedział ufności: -5,6 do 14,9) w grupie leczonej amlodypiną, pomimo podobnego stopnia zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi w obu grupach.

W badaniu Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w redukcji UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem (RR=150/88 mmHg) oraz cukrzycą typu 2, albuminurią (średnio=102 µg/min; 20-700 µg/min) oraz zachowaną czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy = 80 µmol/l). Pacjentów przydzielano do grup otrzymujących jedną z trzech dawek walsartanu (160, 320 i 640 mg/dobę) podawanych przez 30 tygodni. Celem badania było określenie optymalnej dawki walsartanu zmniejszającej UAE u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2. Po upływie 30 tygodni nastąpiło istotne zmniejszenie procentowe UAE o 36% w stosunku do wartości wyjściowych dla dawki walsartanu 160 mg (95% przedział ufności: 22 do 47%), oraz o 44% dla dawki 320 mg (95% przedział ufności: 31 do 54%). Badanie wykazało, że dawki 160-320 mg walsartanu powodowały istotne klinicznie zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2.

Świeży zawał mięśnia sercowego

Badanie VALIANT (ang. Valsartan In Acute myocardial iNfarcTion) było randomizowanym, międzynarodowym badaniem w oparciu o podwójnie ślepą próbę, prowadzonym z udziałem 14703 pacjentach z ostrym zawałem mięśnia sercowego oraz z objawami przedmiotowymi, objawami podmiotowymi lub potwierdzeniem radiologicznym zastooinowej niewydolności serca i (lub) potwierdzeniem lewokomorowej niewydolności skurczowej (objawiającej się frakcją wyrzutową serca <40% w wentrykulografii radioizotopowej lub <35% w echokardiografii lub 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. Pierwszorzędowym 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. Odsetek zgonów z jakiegokolwiek przyczyny był podobny we wszystkich grupach (walsartan: 19,9%, kaptopryl: 19,5% i walsartan i kaptopryl: 19,3%). Dodanie walsartanu do kaptoprylu nie przyniosło żadnych dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania samego kaptoprylu. Nie stwierdzono żadnych różnic pomiędzy walsartanem a kaptoprylem w zakresie umieralności z jakiegokolwiek przyczyny w odniesieniu do 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, skutecznej resuscytacji krążeniowej i udaru mózgu niezakończonych zgonem (drugorzędowy złożony punkt końcowy).

Profil bezpieczeństwa walsartanu był zgodny z przebiegiem klinicznym u pacjentów po zawale mięśnia sercowego. W zakresie czynności nerek, podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu obserwowano u 4,2% pacjentów leczonych walsartanem, u 4,8% pacjentów otrzymujących walsartan i kaptopryl oraz u 3,4% pacjentów leczonych kaptoprylem. Zaprzeszanie leczenia z powodu różnych zaburzeń czynności nerek miało miejsce u 1,1% pacjentów leczonych walsartanem, u 1,3% pacjentów otrzymujących walsartan i 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 potwierdza znane korzyści ze stosowania leków blokujących receptory β -adrenergiczne w tej populacji pacjentów.

Niewydolność serca

Badanie skuteczności walsartanu w niewydolności serca (ang. Valsartan 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 wymiarem końcoworozkurczowym lewej komory (ang. LVIDD) > 2,9 cm/m². Podstawowe leczenie składało się z inhibitorów ACE (93%), leków moczopędnych (86%), digoksyny (67%) i leków beta-adrenolitycznych (36%). Średni okres obserwacji chorych wyniósł prawie dwa lata. Średnia dobową dawką 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 konieczność podawania dożylnych 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 leczonej 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 trzeszczenia u podstawy płuc, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Jakość życia pacjentów leczonych walsartanem była lepsza, co wykazała zmiana w punktacji wg Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life w punkcie końcowym w stosunku do wartości wyjściowej oraz w porównaniu do placebo. Frakcja wyrzutowa w punkcie końcowym u pacjentów leczonych walsartanem znacząco zwiększyła się, wymiar końcoworozkurczowy lewej komory znacząco zmalał w stosunku do stanu początkowego i w porównaniu z placebo.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

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 w wieku od 6 do poniżej 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 z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 6 do 16 lat, pacjenci o masie ciała <35 kg otrzymywali walsartan w dawce 10, 40 lub 80 mg na dobę (dawki małe, średnie i duże), a pacjenci o masie ciała ≥35 kg otrzymywali walsartan 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.

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. Walsartan wywierał zależne od dawki działanie przeciwnadciśnieniowe we wszystkich podgrupach zróżnicowanych demograficznie.

W drugim badaniu klinicznym z udziałem 300 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 6 do poniżej 18 lat, osoby spełniające kryteria włączenia zrandomizowano 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 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.

W trzecim otwartym badaniu klinicznym z udziałem 150 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym, 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 tym badaniu, 41 pacjentów otrzymywało jednocześnie inne leki przeciwnadciśnieniowe. Dawki początkowe i podtrzymujące ustalono na podstawie masy ciała pacjentów. Pacjentom o masie ciała > 18 do < 35 kg, ≥ 35 do < 80 kg i ≥ 80 do < 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 przewlekłą chorobą nerek, z czego u 29,3% (44) pacjentów występowało stadium 2 przewlekłej choroby nerek (GFR 60 - 89 ml/min/1,73 m²) lub stadium 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²). Średnie zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego wynosiło 14,9 mmHg u wszystkich pacjentów (wartość wyjściowa 133,5 mmHg), 18,4 mmHg u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (wartość wyjściowa 131,9 mmHg) i 11,5 mmHg u pacjentów bez przewlekłej choroby nerek (wyjściowa wartość 135,1 mmHg). Odsetek pacjentów, u których osiągnięto całkowitą kontrolę ciśnienia tętniczego (zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego < 95 percentyla) był nieznacznie większy w grupie z przewlekłą chorobą nerek (79,5%), w porównaniu do grupy bez przewlekłej choroby nerek (72,2%).

Doświadczenie kliniczne u dzieci w wieku poniżej 6 lat

Przeprowadzono trzy badania kliniczne z udziałem 291 pacjentów w wieku od 1 roku do 5 lat. Do badań tych nie włączono dzieci w wieku poniżej 1 roku.

W pierwszym badaniu z udziałem 90 pacjentów nie wykazano odpowiedzi na podaną dawkę leku, ale w drugim z udziałem 75 pacjentów wyższe dawki walsartanu prowadziły do większego obniżenia ciśnienia tętniczego.

Trzecie badanie było 6-tygodniowym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w celu oceny odpowiedzi na dawkę walsartanu u 126 dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 1 roku do 5 lat, z PChN lub bez PChN, które losowo przydzielono do grupy otrzymującej 0,25 mg/kg mc. lub 4 mg/kg mc. badanego leku. W punkcie końcowym spadek średniego skurczowego ciśnienia krwi/średniego rozkurczowego ciśnienia krwi podczas leczenia walsartanem w dawce 4,0 mg/kg mc. i 0,25 mg/kg mc. wynosił odpowiednio 8,5/6,8 mmHg i 4,1/0,3 mmHg; ($p=0,0157/p<0,0001$). Również w podgrupie z PChN zaobserwowano spadek średniego skurczowego ciśnienia krwi/średniego rozkurczowego ciśnienia krwi podczas leczenia walsartanem w dawce 4,0 mg/kg mc. i 0,25 mg/kg mc. (odpowiednio 9,2/6,5 mmHg i 1,2/+1,3 mmHg).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań walsartanu 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 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. Ekspozycja ustrojowa i maksymalne stężenie walsartanu w osoczu są około 1,7- i 2,2-krotnie wyższe w przypadku roztworu w porównaniu do tabletek.

Posiłek 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 posiłku i na czczo. Zmniejszeniu wartości AUC nie towarzyszy jednak znacząca klinicznie redukcja działania terapeutycznego, toteż walsartan może być podawany z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Dystrybucja:

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 17 l po podaniu dożylnym, co wskazuje, że walsartan nie ulega rozległej dystrybucji w tkankach. 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.

Eliminacja:

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:

Średni 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 do 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, substancja, której klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osoczowego, nie zaobserwowano korelacji między czynnością nerek i ogólnoustrojową ekspozycją na walsartan. 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 klirens 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

Około 70% wchłoniętej dawki wydalone jest z żółcią, głównie w niezmienionej postaci. Walsartan nie ulega znaczącej biotransformacji. U pacjentów z niewydolnością wątroby w stopniu łagodnym lub umiarkowanym zaobserwowano podwojenie ekspozycji (AUC) w porównaniu ze zdrowymi osobami. Nie obserwowano korelacji pomiędzy stężeniem walsartanu w osoczu a stopniem zaburzenia czynności 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 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 (patrz informacje na temat wchłaniania, które przedstawiono w punkcie 5.2).

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 modyfikacji dawki u dzieci i młodzieży z klirensem 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 masie ciała 60 kg).

W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa duże dawki walsartanu (od 200 do 600 mg/kg mc.) powodowały 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 masie ciała 60 kg).

U małp szerokonosych po zbliżonych dawkach zmiany były podobne, choć cięższe, szczególnie ze strony nerek. Powodowały one nefropatię oraz zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny. Przerost komórek aparatu przykłębuszkowego również zaobserwowano u obu gatunków. Stwierdzono, że wszystkie zmiany zostały spowodowane farmakologicznym działaniem walsartanu, który powoduje długo utrzymujące się niedociśnienie tętnicze, szczególnie u małp 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 dzieci i młodzieży 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 walsartanu u dzieci powyżej pierwszego roku życia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K-25
Kroscarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza 6cp
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 4000
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

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.

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 20487

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.08.2012

Data przedłużenia pozwolenia: 7.10.2019

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

20.05.2021