

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valsartan Reddy 40 mg, tabletki powlekane
Valsartan Reddy 80 mg, tabletki powlekane
Valsartan Reddy 120 mg, tabletki powlekane
Valsartan Reddy 160 mg, tabletki powlekane
Valsartan Reddy 320 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg walsartanu (*Valsartanum*).
Każda tabletka powlekana zawiera 80 mg walsartanu (*Valsartanum*).
Każda tabletka powlekana zawiera 120 mg walsartanu (*Valsartanum*).
Każda tabletka powlekana zawiera 160 mg walsartanu (*Valsartanum*).
Każda tabletka powlekana zawiera 320 mg walsartanu (*Valsartanum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana produktu leczniczego Valsartan Reddy 40 mg zawiera 14,3 mg laktozy jednowodnej (co odpowiada 13,5 mg laktozy).
Każda tabletka powlekana produktu leczniczego Valsartan Reddy 80 mg zawiera 28,5 mg laktozy jednowodnej (co odpowiada 27,1 mg laktozy).
Każda tabletka powlekana leku leczniczego Valsartan Reddy 120 mg zawiera 42,8 mg laktozy jednowodnej (co odpowiada 40,6 mg laktozy).
Każda tabletka powlekana produktu leczniczego Valsartan Reddy 160 mg zawiera 57,0 mg laktozy jednowodnej (co odpowiada 54,2 mg laktozy).
Każda tabletka powlekana produktu leczniczego Valsartan Reddy 320 mg zawiera 114,0 mg laktozy jednowodnej (co odpowiada 108,3 mg laktozy).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

40 mg: Żółta, owalna tabletka powlekana, ze ściętą krawędzią, z wytłoczeniem „V” po jednej stronie oraz wytłoczeniem „4” i „0” po każdej stronie rowka dzielącego po drugiej stronie. Przybliżone wymiary tabletki: 10,5 mm x 4 mm x 3,6 mm.

80 mg: Różowa, okrągła tabletka powlekana, ze ściętą krawędzią, z wytłoczeniem „V 80” po jednej stronie oraz rowkiem dzielącym po drugiej stronie. Przybliżone wymiary tabletki: 9 mm średnicy x 4,6 mm.

120 mg: Biała do białawej, okrągła tabletka powlekana, ze ściętą krawędzią, z wytłoczeniem „V 120” po jednej stronie oraz rowkiem dzielącym po drugiej stronie. Przybliżone wymiary tabletki: 11 mm średnicy x 4,7 mm.

160 mg: Szaropomarańczowa, owalna tabletka powlekana, ze ściętą krawędzią, z wytłoczeniem „V 160” po jednej stronie oraz rowkiem dzielącym po drugiej stronie. Przybliżone wymiary tabletki: 16,4 x 8 mm x 5,9 mm.

320 mg: Jasnobrązowa, owalna tabletka powlekana, ze ściętą krawędzią, z wytłoczeniem „V 320” po jednej stronie oraz rowkiem dzielącym po drugiej stronie. Przybliżone wymiary tabletki:

20,5 x 9,5 mm x 7,0 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze (wyłącznie 40 mg)

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

Nadciśnienie tętnicze (wyłącznie 80 mg, 120 mg, 160 mg i 320 mg)

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

Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego (wyłącznie 40 mg, 80 mg, 120 mg i 160 mg)

Leczenie dorosłych pacjentów w stabilnym stanie klinicznym z objawową niewydolnością serca lub bezobjawową niewydolnością skurczową lewej komory po świeżo przeżytym (12 godzin do 10 dni) zawale mięśnia sercowego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Niewydolność serca (wyłącznie 40 mg, 80 mg, 120 mg i 160 mg)

Leczenie dorosłych pacjentów z objawową niewydolnością serca, w przypadku braku tolerancji inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub u pacjentów nietolerujących beta-adrenolityków jako terapia wspomagająca leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny (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 (wyłącznie 80 mg, 120 mg, 160 mg i 320 mg)

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

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

Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego (wyłącznie 40 mg, 80 mg, 120 mg i 160 mg)

U pacjentów w stabilnym stanie klinicznym leczenie może być rozpoczęte już po 12 godzinach od rozpoznania zawału mięśnia sercowego. Po zastosowaniu dawki początkowej 20 mg dwa razy na dobę, przez następnych kilka tygodni należy stopniowo zwiększać dawkę walsartanu do 40 mg, 80 mg i 160 mg, dwa razy na dobę. Dawkę początkową zapewnia podzielna tabletką 40 mg.

Maksymalną dawką docelową jest 160 mg podawane dwa razy na dobę. Zwykle zaleca się, aby po rozpoczęciu leczenia pacjenci przez dwa tygodnie otrzymywali dawkę 80 mg dwa razy na dobę, a maksymalną dawkę docelową 160 mg podawaną dwa razy na dobę należy wprowadzić w ciągu trzech miesięcy, w zależności od tolerancji leku przez pacjenta. Jeśli wystąpi objawowe niedociśnienie tętnicze lub zaburzenie czynności nerek, należy rozważyć zmniejszenie dawki.

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

Ocena stanu pacjenta po przeżytym zawale mięśnia sercowego powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek.

Niewydolność serca (wyłącznie 40 mg, 80 mg, 120 mg i 160 mg)

Zalecana dawka początkowa walsartanu to 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 zastosowaną w badaniach klinicznych wynosiła 320 mg walsartanu w dawkach podzielonych.

Walsartan może być stosowany u pacjentów przyjmujących inne leki stosowane w leczeniu 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 szczególnych populacji

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie tętnicze u dzieci i młodzieży

W przypadku dzieci i młodzieży, które nie mogą połykać tabletek, zaleca się stosowanie walsartanu w postaci roztworu doustnego. Ekspozycja ustrojowa i maksymalne stężenie walsartanu w osoczu są około 1,7- i 2,2-krotnie wyższe w przypadku roztworu w porównaniu do tabletek.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do poniżej 18 lat

Dawka początkowa walsartanu w tabletkach wynosi 40 mg raz na dobę u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 35 kg oraz 80 mg raz na dobę u dzieci i młodzieży o masie ciała wynoszącej 35 kg i powyżej. Dawkę należy dostosować w zależności od uzyskanego działania przeciwnadciśnieniowego oraz tolerancji produktu. W poniższej tabeli podano maksymalne dawki oceniane w badaniach klinicznych.

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

Masa ciała	Maksymalna dawka leku w tabletkach 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

W przypadku dzieci, które rozpoczęły już przyjmowanie walsartanu przed ukończeniem szóstego roku życia, należy zapoznać się z dawkowaniem walsartanu w postaci roztworu doustnego (dzieci w wieku od 1 roku do 6 lat).

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

W przypadku dzieci w wieku od 1 roku do 5 lat oraz pacjentów mających trudności z połykaniem tabletek zaleca się stosowanie walsartanu w postaci roztworu doustnego. Dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności

walsartanu u dzieci w wieku poniżej 1 roku.

Zamiana walsartanu w postaci roztworu doustnego na walsartan w postaci tabletek

Jeżeli zamiana walsartanu w postaci roztworu doustnego na walsartan w postaci tabletek zostanie uznana za klinicznie niezbędną, początkowo należy podawać tę samą dawkę w przeliczeniu na miligramy. Następnie należy monitorować ciśnienie tętnicze, z uwzględnieniem możliwości stosowania za małej dawki, a dawkę należy dostosować w zależności od uzyskanego działania przeciwnadciśnieniowego oraz tolerancji produktu.

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

Nie badano stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży z kliresem 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 kliresem kreatyniny większym niż 30 ml/min. Należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

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

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

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

Sposób podania

Produkt leczniczy Valsartan Reddy może być przyjmowany niezależnie od posiłków i powinien być przyjmowany wraz z wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby i cholestaza.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie walsartanu z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hiperkaliemia

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Valsartan Reddy należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy (patrz punkty 4.2 i

5.2).

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

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

Zwężenie tętnicy nerkowej

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

Krótkotrwałe podawanie walsartanu 12 pacjentom z wtórnym nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym spowodowanym jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej nie wywołało istotnych zmian hemodynamicznych w nerkach ani nie wpłynęło na stężenie kreatyniny w surowicy lub azotu mocznikowego (ang. blood urea nitrogen, BUN) we krwi. Jednakże, w związku z tym, że inne leki działające na układ renina-angiotensyna mogą powodować zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej leczonych walsartanem zaleca się, jako środek ostrożności, regularne kontrole czynności nerek.

Przeszczep nerek

Dotychczas brak jest doświadczeń w zakresie bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Hiperaldosteronizm pierwotny

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

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

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

Ciąża

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

Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego

Jednoczesne stosowanie kaptoprylu z walsartanem nie wykazało żadnej dodatkowej korzyści klinicznej, natomiast zwiększyło ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z jednym lub drugim lekiem stosowanym w monoterapii (patrz punkty 4.2 i 5.1). Z tego względu jednoczesne stosowanie walsartanu i inhibitora ACE nie jest zalecane.

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

Stosowanie produktu leczniczego Valsartan Reddy u pacjentów po zawale mięśnia sercowego zwykle powoduje pewne obniżenie ciśnienia tętniczego, ale przerwanie leczenia ze względu na utrzymujące się objawowe niedociśnienie tętnicze nie jest zwykle konieczne, pod warunkiem, że pacjent przestrzega zaleceń dawkowania (patrz punkt 4.2).

Niewydolność serca (wyłącznie 40 mg, 80 mg, 120 mg i 160 mg)

Ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza niedociśnienia, hiperkaliemii oraz pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek) może się zwiększyć, gdy produkt leczniczy Valsartan Reddy jest stosowany jednocześnie z inhibitorem ACE. U pacjentów z niewydolnością serca, zastosowanie skojarzenia trzech leków: inhibitora ACE, leku beta-adrenolitycznego oraz walsartanu nie wykazało żadnych korzyści klinicznych (patrz punkt 5.1). Takie skojarzenie znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, dlatego nie jest zalecane. Skojarzenie trzech leków: inhibitora ACE, antagonisty receptora mineralokortykoidowego i walsartanu także nie jest zalecane. 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 pacjenta z niewydolnością serca powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2).

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

Nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II 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 walsartanem u pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy oraz nie należy ponownie podawać walsartanu u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Inne uwarunkowania zależne od czynności układu renina-angiotensyna (wyłącznie 320 mg)

U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny związane było z oligurią i (lub) postępującą azotemią oraz, w rzadkich przypadkach, z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Ponieważ walsartan jest antagonistą receptora angiotensyny II, nie można wykluczyć, że stosowanie produktu leczniczego Valsartan Reddy może być związane z zaburzeniami czynności nerek.

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

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny (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 produktu leczniczego u dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny <30 ml/min oraz tych, u których stosowana jest dializoterapia, dlatego w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania walsartanu. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny większym niż 30 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2). Należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy podczas leczenia walsartanem. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy walsartan jest stosowany podczas występowania innych zaburzeń (gorączka, odwodnienie), które mogą wpływać na czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) lekami z grupy ARB (antagonistów receptora angiotensyny), inhibitorami ACE lub aliskirenem

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

Jednoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

Lit

Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II, w tym z walsartanem. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, należy monitorować stężenie litu w surowicy krwi. W przypadku przyjmowania także leków moczopędnych, ryzyko działania toksycznego litu będzie prawdopodobnie zwiększone.

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

Jeśli stwierdzi się konieczność zastosowania produktu leczniczego wpływającego na stężenie potasu jednocześnie z walsartanem, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

Wymagana ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu

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

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

Transportery

Dane z badań *in vitro* wskazują, że walsartan jest substratem transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1/OATP1B3 i transportera wyrzutu wątrobowego MRP2. Znaczenie kliniczne tych danych jest nieznane. Jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera wychwyty (np. ryfampicyny, cyklosporyny) lub transportera wyrzutu (np. rytonawiru) może zwiększyć ogólnoustrojową ekspozycję na walsartan. Należy zachować właściwą ostrożność podczas rozpoczynania lub kończenia jednoczesnej terapii tymi lekami.

Inne

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

Dzieci i młodzież

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) w trakcie pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie leków AIIRA jest przeciwwskazane w trakcie drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po podaniu inhibitorów ACE w trakcie pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne, jednak nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Brak jest danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego ze stosowaniem AIIRA, niemniej takie ryzyko może istnieć dla tej klasy leków. Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest nieodzowne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Stwierdzono, że przyjmowanie AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie fetotoksyczne (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz toksyczne u noworodków (niewydolność nerek, hipotonia, hiperkaliemia) – patrz również punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”. W razie ekspozycji na AIIRA począwszy od drugiego trymestru ciąży zaleca się kontrolne badania ultrasonograficzne czynności nerek i rozwoju czaszki płodu.

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

Karmienie piersią

Z uwagi na brak informacji dotyczących stosowania walsartanu w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się walsartanu i zaleca się zastosowanie leków o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa w okresie 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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów

mechanicznych. W trakcie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu należy wziąć pod uwagę możliwość występowania zawrotów głowy lub uczucia zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

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

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

Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według częstości ich występowania (najczęstsze działania wymieniono w pierwszej kolejności) w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Dla wszystkich działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i w badaniach laboratoryjnych nie jest możliwe ustalenie częstości ich występowania, dlatego wymienione są z określeniem częstości jako „nieznana”.

– Nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu, neutropenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznana	Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Nieznana	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia naczyniowe	
Nieznana	Zapalenie naczyń
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	Bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Niewydolność i zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	Uczucie zmęczenia

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie tętnicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych (dla których wydłużono czas trwania badania lub przeprowadzono badanie przedłużone) i w jednym badaniu otwartym. W badaniach tych uczestniczyło 711 dzieci w wieku od 6 do mniej niż 18 lat z przewlekłą chorobą nerek (PChN) lub bez, z czego 560 pacjentów otrzymywało walsartan. Z wyjątkiem pojedynczych zaburzeń żołądka i jelit (takich jak bóle brzucha, nudności, wymioty) oraz zawrotów głowy, nie stwierdzono istotnych różnic w odniesieniu do rodzaju, częstości i nasilenia działań niepożądanych pomiędzy profilem bezpieczeństwa w populacji dzieci w wieku od 6 do mniej niż 18 lat, a wcześniej zgłaszanym profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

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

Przeprowadzono zbiorczą analizę z udziałem 560 dzieci (w wieku 6-17 lat) z nadciśnieniem otrzymujących walsartan w monoterapii [n=483] lub leczenie skojarzone lekami przeciwnadciśnieniowymi w tym walsartan [n=77]. U 85 spośród 560 pacjentów (15,2%) występowała przewlekła choroba nerek (PChN) (początkowa wartość GFR <90 ml/min/1,73m² pc.). Łącznie 45 (8,0%) pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych. Działania niepożądane wystąpiły ogółem u 111 (19,8%) pacjentów, a najczęstszymi z nich był ból głowy (5,4%), zawroty głowy (2,3%) i hiperkaliemia (2,3%). U pacjentów z PChN najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: hiperkaliemia (12,9%), ból głowy (7,1%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (5,9%) i hipotensja (4,7%). U pacjentów bez PChN najczęstszymi 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 otrzymujących 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 zgony 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 aminotransferaz 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 obserwowany w kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów w stanie po zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca różni się od ogólnego profilu bezpieczeństwa stwierdzanego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Może być to związane z pierwotną chorobą pacjenta. Działania niepożądane, które wystąpiły u dorosłych pacjentów w stanie po zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca, są 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 związane z pozycją ciała
Niezbyt często	Omdlenie, bóle głowy
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Niedociśnienie tętnicze, 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	Bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Niewydolność i zaburzenia czynności nerek
Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy
Nieznana	Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	Oslabienie, uczucie zmęczenia

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, faks: + 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 spowodować znaczne niedociśnienie tętnicze, co może doprowadzić do obniżonego poziomu świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu.

Leczenie

Postępowanie po przedawkowaniu zależy od czasu przyjęcia produktu leczniczego i rodzaju oraz ciężkości objawów, najistotniejsze jest ustabilizowanie krążenia.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach i skorygować objętość krwi krążącej.

Zastosowanie hemodializy w celu usunięcia walsartanu z krążenia jest mało skuteczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora angiotensyny II (standard), kod ATC: C09CA03

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym, silnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT₁, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT₁ przez walsartan może stymulować odblokowany receptor AT₂, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do działania receptora AT₁. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do receptora AT₁ i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT₁ niż do receptora AT₂. Nie stwierdzono, aby walsartan wiązał się lub blokował inne receptory hormonów lub kanały jonowe, o których wiadomo, że są istotne w regulacji sercowo-naczyniowej.

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

Nadciśnienie tętnicze (wyłącznie 80 mg, 120 mg 160 mg i 320 mg)

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

U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej, początek działania

przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego jest osiągane w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od przyjęcia dawki. Podczas wielokrotnego podawania działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni, a maksymalny efekt osiągany jest w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia. Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazydem znacząco zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego.

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

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią wykazano, że walsartan zmniejsza wydalanie albumin w moczu. W badaniu MARVAL (ang. *Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) oceniono zmniejszanie wydalania albumin w moczu (ang. urinary albumin excretion, UAE) podczas leczenia walsartanem (80-160 mg/dobę) w porównaniu z amlodypiną (5-10 mg/dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średnia wieku: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58 µg/min; amlodypina: 55,4 µg/min), prawidłowym lub wysokim ciśnieniem tętniczym oraz z zachowaną czynnością nerek (stężenie kreatyniny we krwi <120 µmol/l). Po 24 tygodniach UAE zmniejszyło się ($p < 0,001$) o 42% (-24,2 µg/min; 95% przedział ufności: -40,4 do -19,1) u pacjentów leczonych walsartanem i o około 3% (-1,7 µg/min; 95% przedział ufności: -5,6 do 14,9) u pacjentów leczonych amlodypiną pomimo podobnych wskaźników zmniejszenia ciśnienia tętniczego w obu grupach.

W badaniu DROP (ang. *Diovan Reduction of Proteinuria*) dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w zakresie zmniejszania UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze = 150/88 mmHg) z cukrzycą typu 2, albuminurią (średnia = 102 µg/min; 20-700 µg/min) i zachowaną czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy = 80 µmol/l). Przeprowadzono randomizację pacjentów do jednej z grup przyjmujących walsartan w 3 dawkach (160, 320 i 640 mg/dobę). Leczenie prowadzono przez 30 tygodni. Celem badania było ustalenie optymalnej dawki walsartanu w zakresie zmniejszania UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach nastąpiło znaczne zmniejszenie procentowe UAE o 36% w stosunku do poziomu początkowego w grupie leczonej walsartanem w dawce 160 mg (95% przedział ufności: 22% do 47%) i o 44% w grupie leczonej walsartanem w dawce 320 mg (95% przedział ufności: 31% do 54%). Stwierdzono, że dawka 160-320 mg walsartanu powodowała klinicznie istotne zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2.

Stan po świeżo przeżytym zawałe mięśnia sercowego (wyłącznie 40 mg, 80 mg, 120 mg i 160 mg)

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

Walsartan był równie skuteczny jak kaptopryl w zmniejszaniu umieralności z jakiegokolwiek przyczyny po zawałe mięśnia sercowego. Procent zgonów z jakiegokolwiek przyczyny był podobny we wszystkich grupach (walsartan: 19,9%, kaptopryl: 19,5% i walsartan + kaptopryl: 19,3%). Dodanie walsartanu do kaptoprylu nie przyniosło żadnych dodatkowych korzyści w porównaniu do podawania samego kaptoprylu. Nie stwierdzono żadnych różnic pomiędzy walsartanem a kaptoprylem w zakresie umieralności z jakiegokolwiek przyczyny w zależności od wieku, płci, rasy, leczenia podstawowego czy choroby podstawowej. Walsartan zwiększał również czas przeżycia i zmniejszał umieralność z powodu zaburzeń układu sercowo-naczyniowego oraz skracał czas hospitalizacji z powodu niewydolności serca, powtórnego zawału mięśnia sercowego, resuscytacji krążeniowej i udaru niezakończony śmiercią (drugorzędowy złożony punkt końcowy).

U pacjentów leczonych po przebytych zawale mięśnia sercowego profil bezpieczeństwa walsartanu odpowiadał przebiegowi klinicznemu. W zakresie czynności nerek zaobserwowano podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy u 4,2% pacjentów leczonych walsartanem, u 4,8% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone walsartanem i kaptoprylem oraz u 3,4% pacjentów leczonych kaptoprylem. Leczenie przerwano z powodu różnego typu zaburzeń czynności nerek u 1,1% pacjentów leczonych walsartanem, u 1,3% pacjentów leczonych walsartanem i kaptoprylem oraz u 0,8% pacjentów leczonych kaptoprylem. W ramach oceny pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego należy przeprowadzić ocenę czynności nerek.

Nie stwierdzono różnic w całkowitej umieralności, umieralności z powodu zaburzeń układu sercowo-naczyniowego oraz chorobowości, podczas jednoczesnego podawania leków blokujących receptory beta-adrenergiczne z walsartanem i kaptoprylem, podawaniem wyłącznie walsartanu lub wyłącznie kaptoprylu. Niezależnie od zastosowanego leku, umieralność była mniejsza w grupie pacjentów leczonych lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne, co potwierdza znane korzyści ze stosowania leków blokujących receptory beta-adrenergiczne w tej populacji pacjentów.

Niewydolność serca (wyłącznie 40 mg, 80 mg, 120 mg and 160 mg)

Badanie Val-HeFT było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem klinicznym porównującym walsartan do 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 LVEF <40% i średnicą wewnętrzną lewej komory w czasie rozkurczu LVIDD >2,9 cm/m² pc. Podstawowa terapia składała się z inhibitorów ACE (93%), leków moczopędnych (86%), digoksyny (67%) i leków blokujących receptory beta-adrenergiczne (36%). Średni okres obserwacji chorych wyniósł prawie dwa lata. Średnia dobową dawką walsartanu w badaniu Val-HeFT wynosiła 254 mg. W badaniu oceniono dwa pierwszorzędowe punkty końcowe: umieralność z jakiegokolwiek przyczyny (czas przeżycia) oraz punkt końcowy złożony z umieralności i chorobowości w związku z niewydolnością serca (czas do pierwszego incydentu chorobowego) zdefiniowany jako śmierć, nagła śmierć z resuscytacją, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub podawanie dożylnie leków inotropowych lub rozszerzających naczynia przez co najmniej cztery godziny bez hospitalizacji.

Umieralność z jakiegokolwiek przyczyny była podobna (p=NS) w grupie leczonej walsartanem (19,7%) i otrzymującej placebo (19,4%). Podstawową korzyścią było zmniejszenie o 27,5% (95% przedział ufności: 17% do 37%) ryzyka dotyczącego czasu do pierwszej hospitalizacji w związku z niewydolnością serca (odpowiednio 13,9% i 18,5%). Wyniki wskazujące wyższość placebo (złożony punkt końcowy umieralności i chorobowości wyniósł 21,9% w grupie otrzymującej placebo i 25,4% w grupie leczonej walsartanem) obserwowano u tych pacjentów, u których zastosowano leczenie skojarzone trzema lekami: inhibitorem ACE, lekiem blokującym receptory beta-adrenergiczne i walsartanem.

Korzyści w zakresie chorobowości były największe w podgrupie pacjentów nieotrzymujących inhibitora ACE (n=366). W tej podgrupie pacjentów umieralność z jakiegokolwiek przyczyny była znacząco mniejsza o 33% przy leczeniu walsartanem w porównaniu z placebo (95% przedział ufności: -6% do 58%) (odpowiednio 17,3% dla walsartanu i 27,1% dla placebo), a złożone ryzyko umieralności i chorobowości było mniejsze o 44% (odpowiednio 24,9% dla walsartanu i 42,5% dla placebo).

Wśród pacjentów otrzymujących inhibitor ACE bez leku blokującego receptory beta-adrenergiczne umieralność z jakiegokolwiek przyczyny była podobna (p=NS) w grupie leczonej walsartanem (21,8%) i grupie otrzymującej placebo (22,5%). Złożone ryzyko umieralności i chorobowości było znacząco mniejsze o 18,3% (95% przedział ufności: 8% do 28%) dla walsartanu w porównaniu z placebo (odpowiednio 31,0% i 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, do których należały: duszność, zmęczenie, obrzęki i szmery oddechowe, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Jakość życia pacjentów leczonych walsartanem była lepsza, jak wykazała w punkcie końcowym zmiana w punktacji wg *Minnesota*

Living with Heart Failure Quality of Life w stosunku do stanu początkowego, w porównaniu z placebo. Frakcja wyrzutowa w punkcie końcowym u pacjentów leczonych walsartanem znacząco zwiększyła się, a średnica wewnętrzna lewej komory w czasie rozkurczu (LVIDD) znacząco zmalała w stosunku do stanu początkowego w porównaniu z placebo.

Inne: podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

W dwóch dużych randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaTM Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z lekami z grupy ARB.

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 (patrz punkt 4.4).

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 antagonisty 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 porównaniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) niż w grupie placebo.

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie tętnicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu oceniano w czterech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych z udziałem 561 dzieci w wieku od 6 do mniej niż 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 nerek i układu moczowego oraz otyłość.

Doświadczenie kliniczne u dzieci w wieku od 6 lat

W badaniu klinicznym z udziałem 261 dzieci z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 6 do 16 lat, pacjenci o masie ciała <35 kg otrzymywali tabletki walsartanu w dawce 10 mg, 40 mg lub 80 mg na dobę (dawki małe, średnie i duże), a pacjenci o masie ciała ≥35 kg otrzymywali tabletki walsartanu w dawce 20 mg, 80 mg 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 drugim badaniu klinicznym z udziałem 300 dzieci 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 ≥ 18 kg a < 35 kg otrzymywały 80 mg walsartanu lub 10 mg enalaprylu; dzieci o masie ciała od ≥ 35 kg do < 80 kg otrzymywały 160 mg walsartanu lub 20 mg enalaprylu, a dzieciom o masie ciała ≥ 80 kg podawano 320 mg walsartanu lub 40 mg enalaprylu. U pacjentów leczonych walsartanem zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego było porównywalne do efektu uzyskanego u pacjentów leczonych enalaprylem (odpowiednio 15 mmHg i 14 mmHg) (wartość $p < 0,0001$ w badaniu równoważności). Podobne wyniki uzyskano dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego, ze zmniejszeniem o 9,1 mmHg w grupie walsartanu i 8,5 mmHg w grupie enalaprylu.

W trzecim otwartym badaniu klinicznym z udziałem 150 dzieci 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 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. w porównaniu do 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 z walsartanem we wszystkich podgrupach dzieci z niewydolnością serca oraz z niewydolnością serca po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego. Patrz punkt 4.2, informacja dotycząca stosowania leku u dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenie walsartanu w osoczu występuje po 2-4 godzinach w przypadku tabletek oraz po 1-2 godzinach w przypadku roztworu. Średnia

bezwzględna biodostępność leku 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.

W przypadku podania walsartanu z pokarmem pole pod krzywą (AUC) dla walsartanu jest zmniejszone o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu ($C_{\max}$) o około 50%, chociaż od około 8. godziny po podaniu dawki stężenia walsartanu w osoczu są podobne w grupie przyjmującej lek z posiłkiem i w grupie przyjmującej lek na czczo. Wraz ze zmniejszeniem AUC nie następuje jednak klinicznie istotne osłabienie działania terapeutycznego, dlatego walsartan można podawać niezależnie od posiłków.

Dystrybucja:

Objętość dystrybucji walsartanu w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje na brak rozległej dystrybucji walsartanu w tkankach. Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (94–97%), głównie z albuminami.

Metabolizm:

Walsartan nie ulega biotransformacji w większym stopniu, ponieważ jedynie około 20% dawki jest wykrywane w postaci metabolitów. Hydroksymetabolit został wykryty w osoczu w małych stężeniach (poniżej 10% pola pod krzywą (AUC) dla walsartanu). Metabolit ten jest farmakologicznie nieczynny.

Eliminacja:

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

U pacjentów z niewydolnością serca (wyłącznie 40 mg, 80 mg, 120 mg i 160 mg):

Przeciętny czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia oraz okres półtrwania w fazie eliminacji walsartanu u pacjentów z niewydolnością serca i zdrowych ochotników są podobne. Wartości AUC i $C_{\max}$ walsartanu są niemalże proporcjonalne do zwiększanej dawki w klinicznym zakresie dawkowania (40 mg 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/h. Wiek nie wpływa na obserwowany klirens u pacjentów z niewydolnością serca.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U niektórych pacjentów w podeszłym wieku obserwowano nieco zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednakże nie wykazano, aby miało to jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

Zaburzenia czynności nerek

Zgodnie z oczekiwaniami w stosunku do substancji, której klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osoczewego, nie zaobserwowano korelacji między czynnością nerek i ogólnoustrojową ekspozycją na walsartan. Nie ma zatem konieczności modyfikacji dawkowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny > 10 ml/min). Obecnie brak jest doświadczeń dotyczących bezpiecznego stosowania leku u pacjentów z klirens kreatyniny < 10 ml/min i pacjentów dializowanych, dlatego walsartan należy stosować ostrożnie w tych grupach pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, dlatego zastosowanie dializy w celu usunięcia walsartanu z krążenia jest mało skuteczne.

Zaburzenia czynności wątroby

Około 70% wchłanianej dawki jest wydalone z żółcią, zasadniczo w niezmienionej postaci. Walsartan nie ulega biotransformacji w istotnym stopniu. U pacjentów z niewydolnością wątroby w

stopniu łagodnym do umiarkowanego zaobserwowano podwojenie ekspozycji (AUC) w porównaniu ze zdrowymi osobami. Jednakże nie zaobserwowano korelacji między stężeniem walsartanu w osoczu krwi a stopniem zaburzenia czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań walsartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

W badaniu z udziałem 26 dzieci z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 do 16 lat), otrzymujących pojedynczą dawkę zawiesiny walsartanu (średnio 0,9 do 2 mg/kg mc., maksymalna dawka 80 mg), klirens (l/h/kg) walsartanu był porównywalny w całym zakresie wieku od 1 do 16 lat i był podobny do klirensu obserwowanego u dorosłych pacjentów otrzymujących produkt leczniczy 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 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 ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy podczas leczenia walsartanem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, farmakologii, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U szczurów toksyczne dawki u matki (600 mg/kg mc./dobę) w trakcie ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do mniejszego wskaźnika przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (oddzielnie małżowiny usznej i otwór w kanale słuchowym) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Dawki stosowane u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i 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 krwinek (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznacznie zwiększone stężenie mocznika w osoczu, rozrost kanalików nerkowych i bazofilię u samców). Dawki stosowane u szczurów (200 do 600 mg/kg mc./dobę) są około 6-krotnie i 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

U małych szerokonosych po zastosowaniu podobnych dawek zmiany były zbliżone, choć cięższe, szczególnie ze strony nerek, gdzie zmiany rozwinęły się w nefropatię, obejmującą również zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny.

W przypadku obu gatunków zaobserwowano również przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Stwierdzono, że wszystkie zmiany zostały spowodowane farmakologicznym działaniem walsartanu, który powoduje długo utrzymujące się niedociśnienie tętnicze, szczególnie u małych szerokonosych. W przypadku stosowania walsartanu u ludzi w dawkach terapeutycznych wydaje się, że przerost komórek aparatu przykłębuszkowego raczej nie występuje.

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) 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 leku u dzieci powyżej 1 roku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia kukurydziana
Krospowidon, typ A
Powidon K30
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

40 mg:

Hypromeloza
Makrogol 4000
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)

80 mg:

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

120 mg:

Hypromeloza
Makrogol 4000
Tytanu dwutlenek (E 171)

160 mg:

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

320 mg:

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

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

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, perforowane, podzielne na pojedyncze dawki w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 30 x 1, 90 x 1 tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Reddy Holding GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

40 mg, pozwolenie nr:

80 mg, pozwolenie nr:

120 mg, pozwolenie nr:

160 mg, pozwolenie nr:

320 mg, pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO