
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valsacor 320 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 320 mg walsartanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza, 114 mg/tabletka.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Jasnobrązowe, w kształcie kapsułki, dwuwypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie. 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.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze

Zalecana dawka początkowa walsartanu wynosi 80 mg raz na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni, a pełne działanie osiągnane 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.

Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych grup pacjentów

Osoby w wieku podeszłym

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku podeszłym.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Walsartan jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby 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 produktu leczniczego Valsacor 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 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 >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, produkt leczniczy Valsacor 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 do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. U tych pacjentów dawka walsartanu nie powinna być większa niż 80 mg.

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

Produkt leczniczy Valsacor 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.

Uzyskanie z produktu leczniczego Valsacor 320 mg dawek mniejszych niż 160 mg nie jest możliwe.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Valsacor 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 produktu leczniczego Valsacor z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem 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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

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

Zwężenie tętnicy nerkowej

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

Przeszczep nerki

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

Hiperaldosteronizm pierwotny

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

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

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

Ciąża

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

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

Obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący zwężenie dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka zaobserwowano u pacjentów leczonych walsartanem; u niektórych z tych pacjentów już wcześniej występował obrzęk naczynioruchowy po zastosowaniu innych leków, w tym inhibitorów ACE. Należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Valsacor u pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy oraz nie należy ponownie podawać produktu leczniczego Valsacor u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

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

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

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

Inne uwarunkowania zależne od czynności układu renina-angiotensyna

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 jego stosowanie może być związane z zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny <30 ml/min oraz tych, u których stosowana jest dializoterapia, dlatego w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania walsartanu. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny >30 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2). Należy uważnie kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy podczas leczenia walsartanem. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy walsartan jest stosowany podczas występowania innych zaburzeń (wysoka temperatura ciała, odwodnienie), które mogą wpływać na czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Podobnie jak u dorosłych pacjentów, produkt leczniczy Valsacor 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 walsartanu dzieciom i młodzieży z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. U tych pacjentów dawka walsartanu nie powinna być większa niż 80 mg.

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

Valsacor 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 i inne rodzaje interakcji

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

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

Niezalecane skojarzenia

Lit

Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego 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.

Skojarzenia wymagające ostrożności

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

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

Białka transportujące

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

Inne

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji walsartanu z następującymi lekami: cymetydyna, warfaryna, furosemid, 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 (AIIAs) podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIAs 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. Chociaż brak jest danych dotyczących kontrolowanych badań epidemiologicznych dla ryzyka związanego z zastosowaniem AIIAs, podobne ryzyko może występować dla tej klasy leków. O ile kontynuacja leczenia AIIAs 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, AIIAs należy natychmiast odstawić, i jeśli to właściwe, zastosować alternatywne leczenie.

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

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Walsartan nie wpływał niekorzystnie na sprawność reprodukcyjną samców i samic szczura po podaniu doustnym dawek do 200 mg/kg mc./dobę. Dawka ta stanowi 6-krotność maksymalnej dawki zalecanej do stosowania u ludzi, podanej w mg/m² pc. (obliczenia zakładają podanie doustne dawki 320 mg/dobę pacjentowi o masie ciała 60 kg).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ogólna częstość występowania 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, po wprowadzeniu leku do obrotu oraz w badaniach laboratoryjnych przedstawiono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Częstość występowania działań niepożądanych oceniano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często: ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$); bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), nieznana (na podstawie dostępnych danych nie można ustalić częstości).

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

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

Nadciśnienie tętnicze

| | |
|---|--|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | |
| Nieznana | Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, obniżenie hematokrytu, neutropenia, trombocytopenia |
| Zaburzenia układu immunologicznego | |
| Nieznana | Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | |
| Nieznana | Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia |
| Zaburzenia ucha i błędnika | |
| Niezbyt często | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego |
| Zaburzenia naczyń | |
| Nieznana | Zapalenie naczyń |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | |
| Niezbyt często | Kaszel |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Niezbyt często | Bóle brzucha |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | |
| Nieznana | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, włączając zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |
| Nieznana | Obrzęk naczynioruchowy, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | |
| Nieznana | Bóle mięśni |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | |
| Nieznana | Zaburzenia czynności nerek i niewydolność nerek, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| Niezbyt często | Zmęczenie |

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie tętnicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie ślepych badaniach klinicznych (każde z nich obejmowało okres lub badanie dodatkowe) oraz jednym badaniem otwartym. W badaniu wzięło udział 711 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do poniżej 18 lat z przewlekłą chorobą nerek (PChN) lub bez, z czego 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 neuropoznawczych oraz rozwoju dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat wykazała, że trwające do jednego roku leczenie walsartanem nie miało całościowego, istotnego klinicznie, niekorzystnego wpływu na te funkcje.

Przeprowadzono zbiorczą analizę 560 pacjentów z nadciśnieniem pediatrycznym (w wieku 6-17 lat) otrzymujących monoterapię walsartanem [n = 483] lub skojarzoną terapię przeciwnadciśnieniową, w tym walsartan [n = 77]. Spośród 560 pacjentów 85 (15,2%) miało przewlekłą chorobą nerek (wyjściowy GFR <90 ml/min/1,73 m²). Ogółem 45 (8,0%) pacjentów przerwało badanie z powodu zdarzeń niepożądanych. Ogółem 111 (19,8%) pacjentów odczuwało działania niepożądane (ADR), z bólem głowy (5,4%), zawrotami głowy (2,3%) i hiperkaliemią (2,3%). Wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: hiperkaliemia (12,9%), ból głowy (7,1%), wzrost 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 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 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 przebyciu zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca różni się od ogólnego profilu bezpieczeństwa u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, co może mieć związek z chorobą podstawową. Działania niepożądane występujące u dorosłych pacjentów po zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca zostały wymienione poniżej:

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

| | |
|---|-----------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | |
| Nieznana | Trombocytopenia |
| Zaburzenia układu immunologicznego | |

| | |
|---|--|
| Nieznana | Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | |
| Niezbyt często | Hiperkaliemia |
| Nieznana | Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Często | Zawroty głowy, zawroty głowy związane z pozycją ciała |
| Niezbyt często | Omdlenia, bóle głowy |
| Zaburzenia ucha i błędnika | |
| Niezbyt często | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego |
| Zaburzenia serca | |
| Niezbyt często | Niewydolność serca |
| Zaburzenia naczyń | |
| Często | Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne |
| Nieznana | Zapalenie naczyń |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | |
| Niezbyt często | Kaszel |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Niezbyt często | Nudności, biegunka |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | |
| Nieznana | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |
| Niezbyt często | Obrzęk naczynioruchowy |
| Nieznana | Pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | |
| Nieznana | Bóle mięśni |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | |
| Często | Zaburzenia czynności nerek i niewydolność nerek |
| Niezbyt często | Ciężka niewydolność nerek, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy |
| Nieznana | Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| Niezbyt często | Astenia, zmęczenie |

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

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

Leczenie

Działania terapeutyczne zależą od czasu przyjęcia leku oraz typu i stopnia ciężkości objawów; stabilizacja układu krążenia jest tu sprawą zasadniczą.
Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjent powinien być ułożony w pozycji leżącej na plecach oraz otrzymać środki zwiększające objętość krwi.
Walsartan nie może być usunięty z krążenia przy użyciu hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

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 osiągnięte w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe 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 osiągnięty w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia.

Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazylem znacząco zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu.

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

U pacjentów z nadciśnieniem oraz cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią, walsartan zmniejsza wydalanie albumin z moczem. Badanie MARVAL (ang. Micro Albuminuria Reduction with Walsartan) oceniało 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), normalnym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi oraz 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) w grupie z

walsartanem i o około 3% (-1,7 µg/min; 95% przedział ufności: -5,6 do 14,9) w grupie z amlodypiną, pomimo podobnych wskaźników redukcji ciśnienia tętniczego krwi w obu grupach. W kolejnym badaniu nad zmniejszaniem albuminurii przez walsartan 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 odsetek UAE uległ znaczącej redukcji 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 pokazało, że dawki 160-320 mg walsartanu powodowały istotne klinicznie zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2.

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

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową. Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

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

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie tętnicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu oceniano w czterech randomizowanych, podwójnie ślepych badaniach klinicznych z udziałem 561 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 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 pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 6 do 16 lat, pacjenci o masie ciała <35 kg otrzymywali tabletki walsartanu w dawce 10, 40 lub 80 mg na dobę (dawki małe, średnie i duże), a pacjenci o masie ciała ≥35 kg otrzymywali tabletki walsartanu w dawce 20, 80 lub 160 mg na dobę (dawki małe, średnie i duże). Pod koniec 2-tygodniowego okresu leczenia walsartan spowodował zmniejszenie zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego 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 pacjentów pediatrycznych 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 (skurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 95 . percentyla dla wieku, płci i wzrostu) otrzymywała walsartan przez 18 miesięcy w celu oceny bezpieczeństwa i tolerancji. Spośród 150 pacjentów uczestniczących w tym badaniu 41 pacjentów otrzymywała jednocześnie leki przeciwnadciśnieniowe. Dawkowanie u pacjentów było w oparciu o ich kategorie wagowe dla dawek początkowych i podtrzymujących. Pacjenci o masie ciała > 18 do < 35 kg, ≥ 35 do < 80 kg i ≥ 80 do < 160 kg otrzymali 40 mg, 80 mg i 160 mg, a dawki dostosowano do odpowiednio 80 mg, 160 mg i 320 mg po tygodniu. Jedna połowa zakwalifikowanych pacjentów (50,0%, $n=75$) miała przewlekłą chorobę nerek u 29,3% (44) pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stopniu 2 (GFR 60-89 ml/min/1,73 m²) lub w stopniu 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²). Średnie zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi wynosiło 14,9 mmHg u wszystkich pacjentów (wyjściowa wartość 133,5 mmHg), 18,4 mmHg u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (wyjściowa wartość 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 BP (zarówno skurczową, jak i rozkurczową wartość BP < 95 . percentyla) był nieco wyższy w grupie z przewlekłą chorobą nerek (79,5%) w porównaniu z grupą nie-CKD (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 dołączania wyników badań walsartanu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z niewydolnością serca oraz z niewydolnością serca po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

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.

Jedzenie obniża ekspozycję (mierzoną jako AUC) na walsartan o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) o około 50%, chociaż po upływie 8 godzin od podania dawki stężenie walsartanu w osoczu jest podobne w obu przypadkach: po jedzeniu i na czczo. Zmniejszeniu wartości AUC jednak nie towarzyszy znacząca klinicznie redukcja działania terapeutycznego, toteż walsartan może być podawany z jedzeniem lub niezależnie od niego.

Dystrybucja:

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

Metabolizm:

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.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Zgodnie z oczekiwaniami w stosunku do substancji, której klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osoczowego, ogólnoustrojowa ekspozycja na walsartan nie ma związku z czynnością nerek. Nie ma zatem konieczności modyfikacji dawkowania walsartanu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny > 10 ml/min). Obecnie nie ma doświadczeń odnośnie bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 10 ml/min oraz u pacjentów poddawanych dializie, toteż walsartan powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u tych pacjentów (patrz punkty 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 wydalane jest z żółcią, głównie w niezmienionej formie. Walsartan nie ulega znaczącej biotransformacji. Podwojenie ekspozycji (AUC) na walsartan obserwowano u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do

zdrowych ochotników. Nie obserwowano korelacji pomiędzy stężeniem walsartanu w osoczu a stopniem niewydolności wątroby. Nie prowadzono badań z walsartanem u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

W badaniu z udziałem 26 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 do 16 lat), otrzymujących pojedyncze dawki zawiesiny walsartanu (średnio 0,9 do 2 mg/kg mc., maksymalna dawka 80 mg), klirens (l/h/kg) walsartanu był porównywalny w całym zakresie wieku od 1 do 16 lat i był podobny do klirensu obserwowanego u dorosłych pacjentów otrzymujących walsartan w tej samej postaci (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 dostosowania 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 punkty 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 prowadziło do zmniejszenia przeżycia potomstwa, zmniejszenia przyrostu wagi oraz opóźnienia rozwoju (oddzielenie się małżowiny usznej i otwarcie przewodu słuchowego) (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) są około 18 razy większe od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. (w obliczeniach przyjmuje się dawkę doustną 320 mg/dobę oraz pacjenta o wadze 60 kg).

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

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

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

Dzieci i młodzież

Codziennie doustne podawanie walsartanu w dawce 1 mg/kg mc./dobę (stanowiącej około 10-35% maksymalnej zalecanej dawki u pacjentów pediatrycznych wynoszącej 4 mg/kg mc./dobę, obliczonej na podstawie ekspozycji ogólnoustrojowej) nowonarodzone 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 starszych niż 1 rok.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 4000
Żelaza tlenek żółty (E 172)
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.
7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 lub 98 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16739

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.01.2014 r.

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

21.05.2021 r.