

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valsacor 160 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 160 mg walsartanu.

Substancja pomocnicza: 57 mg laktozy/tabletka.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

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

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

Świeży zawał mięśnia sercowego

Leczenie pacjentów stabilnych klinicznie z objawową niewydolnością serca lub bezobjawowymi zaburzeniami kurczliwości lewej komory po świeżym (12 godzin -10 dni) zawale mięśnia sercowego (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Niewydolność serca

Leczenie objawowej niewydolności serca w sytuacji, kiedy inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. ACE) nie mogą być stosowane lub w terapii skojarzonej z inhibitorami ACE, gdy nie można zastosować leczenia lekami beta-adrenolitycznymi (patrz punkt 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie

Zalecana dawka walsartanu wynosi 80 mg raz na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni, a pełne działanie osiągnięte 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. Dodanie diuretyku, takiego jak hydrochlorotiazyd pozwoli na większe obniżenie ciśnienia tętniczego u tych pacjentów.

Świeży zawał mięśnia sercowego

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

Maksymalna dawka docelowa wynosi 160 mg dwa razy na dobę. Zwykle zaleca się, aby dawka 80 mg podawana dwa razy na dobę została wprowadzona w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a maksymalną dawkę docelową 160 mg podawaną dwa razy na dobę należy wprowadzić w ciągu 3 miesięcy, uwzględniając tolerancję pacjenta wobec walsartanu w trakcie zwiększania dawki. Jeśli wystąpi objawowe niedociśnienie lub zaburzenie czynności nerek należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Walsartan może być stosowany u pacjentów leczonych innymi metodami terapii pozawałowej, np. leczonych lekami trombolitycznymi, kwasem acetylosalicylowym, lekami beta-adrenolitycznymi, statynami czy diuretykami. Skojarzenie z inhibitorami ACE nie jest zalecane (patrz punkt 4.4. i 5.1). Ocena pacjentów po zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek.

Niewydolność serca

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

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

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

Sposób podawania

Walsartan może być przyjmowany niezależnie od posiłków, natomiast powinien być popijany wodą.

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 pacjentów z klirensiem kreatyniny >10 ml/min (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy, dawka walsartanu nie powinna przekraczać 80 mg. Walsartan jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkt 4.3, 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania walsartanu dzieciom i młodzieży poniżej 18 lat z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na jakąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa i cholestaza.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6).

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.

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.

Krótkoterwałe 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).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny >10 ml/min. Obecnie brak jest doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów z klirensiem kreatyniny <10 ml/min oraz u pacjentów poddawanych dializie, toteż walsartan powinien być stosowany u tych pacjentów z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy, walsartan powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Ciąża

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

Świeży zawał mięśnia sercowego

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

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

Stosowanie walsartanu u pacjentów po przebyłym zawale mięśnia sercowego zwykle powoduje pewne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, ale przerwanie terapii z powodu trwającego objawowego niedociśnienia zazwyczaj nie jest konieczne, jeśli przestrzegane są zalecenia dotyczące dawkowania (patrz punkt 4.2.)

Niewydolność serca

U pacjentów z niewydolnością serca terapia skojarzona trzema lekami: inhibitorem ACE, lekiem beta-adrenolitycznym i walsartanem nie wykazała żadnej korzyści klinicznej (patrz punkt 5.1). Takie leczenie skojarzone w sposób widoczny zwiększa ryzyko zdarzeń niepożądanych, toteż nie jest zalecane.

Podczas rozpoczynania terapii u pacjentów z niewydolnością serca należy zachować ostrożność. Ocena pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Stosowanie walsartanu u pacjentów z niewydolnością serca zwykle powoduje pewne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, ale przerwanie terapii z powodu trwającego objawowego niedociśnienia zazwyczaj nie jest konieczne, jeśli przestrzegane są zalecenia dotyczące dawkowania (patrz punkt 4.2.).

U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny było związane ze skąpomoczem i (lub) postępującą azotemią oraz, w rzadkich przypadkach, z ciężką niewydolnością nerek i (lub) zgonem.

Ponieważ walsartan jest antagonistą angiotensyny II, nie można wykluczyć, że jego stosowanie może mieć związek z zaburzeniami czynności nerek.

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

4.5 Interakcje z innymi lekami oraz inne rodzaje interakcji

Niezalecane skojarzenia

Lit

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

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

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

Skojarzenia wymagające ostrożności

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

Inne

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji walsartanu z następującymi lekami: cymetydyna, warfaryna, furosemid, digoksyna, atenolol, indometacyna, hydrochlorotiazyd, amlodypina, glibenklamid.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

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

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

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

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

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

Laktacja

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.

4.7 Wpływ na zdolność do kierowania pojazdami i obsługiwanie urządzeń mechanicznych

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 czasami mogą wystąpić zawroty głowy i uczucie zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

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

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

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

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

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

Nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Nieznana Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, obniżenie hematokrytu, neutropenia, trombocytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Nieznana Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Nieznana Zwiększenie stężenia potasu w surowicy

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia naczyń

Nieznana Zapalenie naczyń

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często Kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często Bóle brzucha

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Nieznana Obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznana Bóle mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nieznana Zaburzenia czynności nerek i niewydolność nerek, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często Zmęczenie

Profil bezpieczeństwa walsartanu obserwowany w kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca różni się od ogólnego profilu bezpieczeństwa u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, co może mieć związek z

chorobą podstawową. Działania niepożądane występujące u pacjentów po zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca zostały wymienione poniżej:

Stan po zawale mięśnia sercowego i (lub) niewydolność serca

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Nieznana Trombocytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Nieznana Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często Hiperkaliemia

Nieznana Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia

Zaburzenia układu nerwowego

Często Zawroty głowy, zawroty głowy związane z pozycją ciała

Niezbyt często Omdlenia, bóle głowy

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia serca

Niezbyt często Niewydolność serca

Zaburzenia naczyń

Często Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne

Nieznana Zapalenie naczyń

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często Kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często Nudności, biegunka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Nieznana Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często Obrzęk naczynioruchowy

Nieznana Wysypka, świąd

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznana Bóle mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często Zaburzenia czynności nerek i niewydolność nerek

Niezbyt często Ciężka niewydolność nerek, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy

Nieznana Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często Astenia, zmęczenie

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 w czasie długotrwałego stosowania utrzymuje się przez 24 godziny od przyjęcia dawki. Podczas wielokrotnego podawania dawek, działanie przeciwnadciśnieniowe jest widoczne w ciągu 2 tygodni, a maksymalny efekt jest zazwyczaj osiągnięty w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia.

Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazydem znacząco zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu.

Nagłe odstawienie walsartanu nie było związane z występowaniem tzw. „nadciśnienia z odbicia” lub innymi klinicznymi 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 $\mu\text{g}/\text{min}$; amlodypina: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), normalnym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi oraz z zachowaną czynnością nerek (stężenie kreatyniny we krwi $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$). Po 24 tygodniach, UAE zmniejszyło się ($p < 0,001$) o 42% (-24,2 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% przedział ufności: -40,4 to -19,1) w grupie z walsartanem i o około 3% (-1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 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 dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w redukcji UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem (RR=150/88 mmHg) oraz cukrzycą typu 2, albuminurią (średnio=102 $\mu\text{g}/\text{min}$; 20-700 $\mu\text{g}/\text{min}$) oraz zachowaną czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy = 80 $\mu\text{mol}/\text{l}$). 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.

Świeży zawał mięśnia sercowego

Badanie VALIANT (ang. VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzonym z udziałem 14703 pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego i z objawami przedmiotowymi, podmiotowymi lub potwierdzeniem radiologicznym zastoinowej niewydolności serca i (lub) potwierdzeniem lewokomorowej niewydolności skurczowej (objawiającą 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 przypisywani do jednej z trzech grup terapeutycznych: walsartanu, kaptoprylu lub walsartanu w skojarzeniu z kaptoprylem. Średni czas leczenia wynosił dwa lata.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Walsartan był równie skuteczny jak kaptopryl w zmniejszaniu umieralności z jakiegokolwiek przyczyny po zawale mięśnia sercowego. Umieralność z jakiegokolwiek przyczyny była podobna w grupie z walsartanem (19,9%), kaptoprylem (19,5%) i w skojarzeniu walsartanu i kaptoprylu (19,3%).

Skojarzenie walsartanu do kaptoprylem nie spowodowało żadnych korzyści w porównaniu do podawania samego kaptoprylu. Nie stwierdzono żadnych różnic pomiędzy walsartanem a kaptoprylem, jeżeli chodzi o umieralność z jakiegokolwiek przyczyny - w zależności od wieku, płci, rasy, leczenia podstawowego czy choroby podstawowej. Walsartan zwiększał czas przeżycia i zmniejszał umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz skracał czas hospitalizacji z powodu niewydolności serca, powtórnego zawału mięśnia sercowego, przywróconej akcji serca po jej zatrzymaniu i udaru niezakończonym śmiercią (drugorzędowy złożony punkt końcowy). Profil bezpieczeństwa walsartanu był zgodny z przebiegiem klinicznym u pacjentów po zawale mięśnia sercowego. Biorąc pod uwagę czynność nerek, podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu obserwowano u 4,2% pacjentów leczonych walsartanem, u 4,8% pacjentów otrzymujących walsartan+kaptopryl, oraz u 3,4% pacjentów leczonych kaptoprylem. Zaprzeszczenie leczenia z powodu różnych zaburzeń czynności nerek miało miejsce u 1,1% pacjentów leczonych walsartanem, u 1,3% pacjentów otrzymujących walsartan+kaptopryl oraz u 0,8% pacjentów leczonych kaptoprylem. Ocena pacjentów po zawale mięśnia sercowego powinna obejmować ocenę czynności nerek.

Nie było różnic w umieralności z jakiegokolwiek przyczyny, umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych lub chorobowości, kiedy leki beta-adrenolityczne były podawane w skojarzeniu z walsartanem i kaptoprylem, tylko z walsartanem lub tylko z kaptoprylem. Niezależnie od zastosowanego leku, umieralność była mniejsza w grupie pacjentów leczonych lekami beta-adrenolitycznymi, co sugeruje, że znane korzyści ze stosowania w tej populacji leków beta-adrenolitycznych zostały w badaniu potwierdzone.

Niewydolność serca

Badanie skuteczności walsartanu w niewydolności serca (ang. Valsartan Heart Failure, Val-HeFT) było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem klinicznym, porównującym walsartan z placebo pod względem chorobowości i umieralności u 5010 pacjentów z niewydolnością serca (62% klasa II, 36% klasa III i 2% klasa IV wg NYHA) otrzymujących standardowe leczenie, z frakcją wyrzutową lewej komory $< 40\%$ i średnicą wewnętrzną lewej komory w czasie rozkurczu (ang. LVIDD) $> 2,9$ cm/m². Podstawowa terapia składała się z inhibitorów ACE (93%), leków moczopędnych (86%), digoksyny (67%) i leków beta-adrenolitycznych (36%). Średni okres obserwacji chorych wyniósł prawie dwa lata. Średnia dobową dawką walsartanu w badaniu Val-HeFT wynosiła 254 mg. Badanie miało dwa pierwszorzędowne punkty końcowe: zgon z jakiegokolwiek przyczyny (czas przeżycia) oraz umieralność i chorobowość w niewydolności serca (czas do pierwszego incydentu chorobowego) zdefiniowana jako zgon, nagły zgon z reanimacją, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub podanie dożylnych leków inotropowych lub rozszerzających naczynia przez co najmniej 4 godziny, bez hospitalizacji.

Umieralność z jakiegokolwiek przyczyny była podobna (p=NS) w grupie walsartanu (19,7%) i w grupie placebo (19,4%). Podstawową korzyścią było zmniejszenie o 27,5% (95% przedział ufności: 17 do

37%) ryzyka w czasie do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca (13,9% vs. 18,5%). Wyniki wskazujące wyższość placebo (umieralność i chorobowość łącznie 21,9% w grupie placebo vs. 25,4% w grupie z walsartanem) obserwowano u tych pacjentów, u których zastosowano leczenie skojarzone trzema lekami: inhibitor ACE, lek beta-adrenolityczny i walsartan.

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

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

Dystrybucja:

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

Biotransformacja:

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

Wydalenie:

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

Pacjenci z niewydolnością serca:

Przeciętny czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia oraz okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z niewydolnością serca i zdrowych ochotników są podobne. Wartości AUC i C_{max} walsartanu są niemal proporcjonalne do zwiększanej dawki w klinicznym zakresie dawkowania (40 mg - 160 mg walsartanu dwa razy na dobę). Średni współczynnik kumulacji wynosi ok. 1,7. Klirens

walsartanu po podaniu doustnym wynosi ok. 4,5 l/godz.. Wiek nie wpływa na klirens u pacjentów z niewydolnością serca.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Zgodnie z oczekiwaniami w stosunku do substancji, której klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osoczkowego, ogólnoustrojowa ekspozycja na walsartan nie ma związku z czynnością nerek. Nie ma zatem konieczności modyfikacji dawkowania walsartanu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >10 ml/min). Obecnie nie ma doświadczeń odnośnie bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów z klirensiem kreatyniny <10 ml/min oraz u pacjentów poddawanych dializie, toteż walsartan powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u tych pacjentów (patrz punkt 4.2 i 4.4). Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie można go usunąć za pomocą dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

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).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

U małych 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 małych szerokonosych. W przypadku stosowania walsartanu u ludzi w dawkach terapeutycznych przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nie ma związku.

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

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium, w pudełku tekturowym.
7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 120, 180 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Szczegółowe środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Pozwolenie nr 14104

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

28.12.2007

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

12/2010