

Cp

2009 -01- 23

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VALZEK, 80 mg, tabletki
VALZEK, 160 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 80 mg lub 160 mg walsartanu (*Valsartanum*).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Valzek 80 mg: białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki z rowkiem dzielącym po jednej stronie.

Valzek 160 mg: białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki z rowkiem dzielącym po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego.

Stan po świeżo przebyłym zawale mięśnia sercowego

Leczenie pacjentów w stanie stabilnym klinicznie z objawową niewydolnością serca lub bezobjawową niewydolnością skurczową lewej komory po świeżo przebyłym (12 godzin - 10 dni) zawale serca (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Niewydolność serca

Leczenie objawowej niewydolności serca, jeśli nie można zastosować inhibitorów ACE lub jako leczenie dodane do inhibitorów ACE, jeśli nie można zastosować leków blokujących receptory β -adrenergiczne (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Lek Valzek może być przyjmowany niezależnie od posiłków, powinien być podawany wraz z napojami.

Nadciśnienie tętnicze

Zalecana dawka leku Valzek wynosi 80 mg raz na dobę. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje po 4 tygodniach.

W przypadku pacjentów, u których nie uzyska się odpowiedniej kontroli ciśnienia krwi, dawkę można zwiększyć do 160 mg lub stosować dodatkowo lek moczopędny z grupy tiazydów. Preparat może być stosowany jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego

U pacjentów w stanie klinicznym stabilnym leczenie może być rozpoczęte już po 12 godzinach od rozpoznania świeżo przebitego zawału mięśnia sercowego.

Po dawce początkowej 20 mg dwa razy na dobę, dawkę walsartanu przez następnych kilka tygodni należy stopniowo zwiększać do 40 mg, 80 mg i 160 mg, podawanych dwa razy na dobę.

Maksymalną dawką docelową jest 160 mg podawane dwa razy na dobę. Zwykle zaleca się, aby po rozpoczęciu leczenia pacjenci przez 2 tygodnie otrzymywali dawkę 80 mg dwa razy na dobę a maksymalną dawkę docelową 160 mg podawaną dwa razy na dobę powinno wprowadzić się w ciągu 3 miesięcy, w zależności od tolerancji leku przez pacjenta. Jeśli wystąpi 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 β -adrenergiczne, statyny i leki moczopędne. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z inhibitorami ACE (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

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

Niewydolność serca

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 jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE i β -adrenolitykami nie jest zalecane. Ocena stanu pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze zawierać ocenę czynności nerek.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny > 10 ml/min). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniem czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy nie należy stosować dawek większych niż 80 mg walsartanu na dobę. Stosowanie walsartanu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania walsartanu u dzieci i młodzieży (< 18 lat) i dlatego nie zaleca się stosowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na walsartan lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego Valzek.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość wątroby, cholestaza.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min) i pacjenci poddawani dializie.

Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

Nie należy rozpoczynać podawania produktu VALZEK podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia produktem VALZEK, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie produktu VALZEK i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Hiperkaliemia

W przypadku jednoczesnego stosowania preparatów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna itp.), preparat należy stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

W rzadkich przypadkach na początku leczenia walsartanem 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 preparatem walsartanu 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 jednej nerki, bezpieczeństwo stosowania walsartanu nie zostało ustalone.

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

Przeszczepienie nerek

Brak, jak do tej pory, doświadczenia odnośnie bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Preparatu walsartanu nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem ze względu na to, że leki działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron są u tych pacjentów nieskuteczne.

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, z klirensiem kreatyniny > 10 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby przebiegającym bez cholestazy, walsartan należy stosować ostrożnie. Nie należy przekraczać dawki 80 mg na dobę.

Stan po świeżo przebyłym zawale mięśnia sercowego

Jednoczesne stosowanie kaptoprylu z walsartanem nie wykazało żadnej dodatkowej korzyści klinicznej, natomiast zwiększyło ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu do monoterapii jednym lub drugim lekiem (patrz punkty 5.1 i 4.8). Z tego względu jednoczesne stosowanie walsartanu i kaptoprylu nie jest zalecane.

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

Stosowanie preparatu walsartanu u pacjentów po zawale mięśnia sercowego zwykle powoduje obniżenie ciśnienia krwi, ale odstawienie preparatu ze względu na utrzymujące się objawowe niedociśnienie tętnicze nie jest zwykle konieczne.

Niewydolność serca

U pacjentów z niewydolnością serca jednoczesne stosowanie inhibitora ACE, β -adrenolityku i walsartanu nie wykazało żadnej klinicznej korzyści (patrz punkt 5.1). Takie leczenie skojarzone wyraźnie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i z tego powodu nie jest zalecane.

Stosowanie preparatu walsartanu u pacjentów z niewydolnością serca zwykle powoduje obniżenie ciśnienia krwi, ale odstawienie preparatu ze względu na utrzymujące się objawowe niedociśnienie tętnicze nie jest zwykle konieczne. Należy uważnie obserwować pacjentów z niewydolnością serca na początku leczenia (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od czynności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca) leczenie inhibitorami ACE związane było z oligurią i (lub) postępującą azotemią oraz, w rzadkich przypadkach, z ostrą niewydolnością nerek. Ponieważ walsartan jest antagonistą receptora angiotensyny II działa hamująco na układ renina-angiotensyna-aldosteron, nie można więc wykluczyć, że stosowanie walsartanu może być związane z zaburzeniem czynności nerek.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono istotnych klinicznie farmakokinetycznych interakcji z następującymi lekami stosowanymi powszechnie w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym: cymetydyna, warfaryna (lub acenokumarol), furosemid, digoksyna, atenolol, indometacyna, hydrochlorotiazyd, amlodypina, glibenklamid.

Należy zachować ostrożność i często kontrolować stężenie potasu w przypadku jednoczesnego stosowania preparatów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków mogących powodować zwiększenie stężenia potasu we krwi (heparyna itp.).

Działanie obniżające ciśnienie może być nasilone przez inne leki przeciwnadciśnieniowe.

W przypadku podawania antagonistów angiotensyny II jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), np. wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (>3 g na dobę) oraz nioselektywne NLPZ, może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może powodować zwiększone ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z uprzednio istniejącą osłabioną czynnością nerek. Takie leczenie skojarzone należy stosować szczególnie ostrożnie, zwłaszcza u osób starszych. Pacjenci powinni być odpowiednio nawadniani, a czynność nerek uważnie kontrolowana po rozpoczęciu jednoczesnego podawania oraz okresowo również później.

Donoszono o przemijającym zwiększeniu stężenia litu w surowicy i nasileniu jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE. Brak doświadczenia dotyczącego jednoczesnego stosowania walsartanu i litu. W związku z tym zaleca się kontrolowanie stężenia litu we krwi podczas jednoczesnego stosowania.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

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

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogenego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające,

jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak kontrolowanych danych epidemiologicznych w odniesieniu do antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRAs), podobne ryzyko może dotyczyć tej grupy leków. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie produktu VALZEK i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne. Narażenie na AIIRAs w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia). (Patrz punkt 5.3).

Jeśli narażenie na AIIRAs wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały produkt VALZEK należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Laktacja

Ponieważ brak danych na temat stosowania walsartanu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu VALZEK. Korzystna będzie zmiana leczenia na alternatywne o lepszym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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

4.8 Działania niepożądane

Nadciśnienie tętnicze

W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej walsartanem była porównywalna z częstością występującą w grupie otrzymującej placebo.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie była związana z dawką lub czasem trwania leczenia, jak również nie wykazano związku z płcią, wiekiem lub rasą pacjentów.

Zdarzenia niepożądane, raportowane w trakcie badań klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, niezależnie od ich przypadkowego związku z walsartanem i występujące częściej w przypadku walsartanu niż w przypadku placebo oraz zdarzenia niepożądane raportowane indywidualnie przedstawiono poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów narządowych.

Profil bezpieczeństwa walsartanu u pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego był zgodny z właściwościami farmakologicznymi leku i ogólnie związany był z chorobą podstawową. Ciężkie zdarzenia niepożądane niezakończone śmiercią, u których przypuszcza się związek z badanym lekiem, odnotowane podczas badania VALIANT z częstością $\geq 0,1\%$, podano w tabeli poniżej.

Niepożądane działania leku, raportowane w trakcie badań klinicznych z udziałem pacjentów z niewydolnością serca, obserwowane z częstością większą niż 1% i występujące częściej w przypadku walsartanu niż placebo, również zawarte są w tabeli poniżej.

Częstość występowania oceniano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często: ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często:	Zakażenia wirusowe
Niezbyt często:	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, zapalenie zatok
Bardzo rzadko:	Zapalenie żołądka i jelit, zapalenie błony śluzowej nosa

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko:	Trombocytopenia
----------------	-----------------

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko:	Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza
---------	--

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często:	Hiperkaliemia ^{*#}
-----------------	-----------------------------

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często:	Depresja, bezsenność
-----------------	----------------------

Zaburzenia układu nerwowego

Często:	Zawroty głowy związane z pozycją ciała [#]
Niezbyt często:	Omdlenie [*]
Rzadko:	Zawroty głowy ^{##} , nerwoból
Bardzo rzadko:	Ból głowy ^{##}

Zaburzenia oka

Niezbyt często:	Zapalenie spojówek
-----------------	--------------------

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często:	Zawroty głowy
-----------------	---------------

Zaburzenia serca

Niezbyt często:	Niewydolność serca [*]
-----------------	---------------------------------

Zaburzenia naczyniowe

Często:	Niedociśnienie ortostatyczne [#]
Niezbyt często:	Niedociśnienie tętnicze ^{###}
Rzadko:	Zapalenie naczyń
Bardzo rzadko:	Krwotok

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Kaszel, krwawienie z nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: Biegunka, bóle brzucha

Bardzo rzadko: Nudności^{##}

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: Obrzęk naczynioruchowy^{**}, wysypka, świąd

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: Bóle pleców, bolesne skurcze mięśni, bóle mięśni, zapalenie stawów

Bardzo rzadko: Bóle stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: Zaburzenie czynności nerek^{***}, ostra niewydolność nerek^{**}, niewydolność nerek^{**}

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: Uczucie zmęczenia, osłabienie

* - raportowane we wskazaniu: stan po zawale mięśnia sercowego; # - raportowane we wskazaniu: niewydolność serca;

** - raportowane jako niezbyt częste we wskazaniu: stan po zawale mięśnia sercowego; *** - raportowane częściej w przypadku wskazania: niewydolność serca (często: zawroty głowy, zaburzenie czynności nerek, niedociśnienie; niezbyt często: bóle głowy, nudności)

W badaniu VALIANT zostały odnotowane cztery odrębne typy zdarzeń niepożądanych; były to: niedociśnienie tętnicze, zaburzenie czynności nerek, kaszel i obrzęk naczynioruchowy. Spośród wymienionych zdarzeń niepożądanych niedociśnienie tętnicze było najczęstszym powodem całkowitego przerwania leczenia: niedociśnienie tętnicze wystąpiło u 1,8% pacjentów leczonych walsartanem i kaptoprylem, w porównaniu do 1,4% pacjentów leczonych samym walsartanem i 0,8% pacjentów leczonych samym kaptoprylem. Zaburzenie czynności nerek występowało rzadziej u pacjentów leczonych kaptoprylem, natomiast kaszel występował rzadziej u pacjentów leczonych walsartanem. Nie było żadnych różnic w występowaniu obrzęku naczynioruchowego.

Odsetek przypadków całkowitego przerwania leczenia ze względu na zdarzenia niepożądane wyniósł 5,5% u pacjentów leczonych samym walsartanem, 7,7% u pacjentów leczonych kaptoprylem i 9% pacjentów leczonych walsartanem i kaptoprylem.

Wyniki badań laboratoryjnych

W rzadkich przypadkach stosowanie walsartanu może być związane ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny i zmniejszeniem wartości hematokrytu. W kontrolowanych badaniach klinicznych, u 0,8% i 0,4% pacjentów otrzymujących walsartan wykazano znamienne zmniejszenie (> 20%) odpowiednio wartości hematokrytu i stężenia hemoglobiny. Dla porównania, u 0,1% pacjentów otrzymujących placebo wykazano zmniejszenie zarówno wartości hematokrytu jak i stężenia hemoglobiny.

Neutropenia wystąpiła u 1,9% pacjentów leczonych walsartanem w porównaniu do 1,6% pacjentów leczonych inhibitorami ACE, takimi jak enalapryl czy lizynopryl w dawkach odpowiednio 20 mg i 10 mg lub 20 mg w porównaniu do 0,8% pacjentów otrzymujących placebo.

W kontrolowanych badaniach klinicznych, znamienne zwiększenie stężenia kreatyniny, potasu i całkowitej bilirubiny w surowicy wystąpiło odpowiednio u 0,8%, 4,4% i 6% pacjentów leczonych walsartanem w porównaniu z 1,6%, 6,4% i 12,9% pacjentów leczonych inhibitorami ACE.

U pacjentów po zawale mięśnia sercowego podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy w stosunku do wartości początkowych stwierdzono u 4,2% pacjentów leczonych walsartanem, u 4,8% pacjentów leczonych walsartanem i kaptoprylem i u 3,4 % pacjentów leczonych kaptoprylem.

W przypadku pacjentów z niewydolnością serca obserwowano ponad 50% zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy u 3,9% pacjentów leczonych preparatem walsartanu w porównaniu do 0,9% pacjentów, którym podawano placebo. Obserwowano również ponad 20% zwiększenie stężenia potasu w surowicy u 10% pacjentów leczonych walsartanem w porównaniu do 5,1% pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniach dotyczących niewydolności serca wystąpiło ponad 50-procentowe zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi u 16,6% pacjentów leczonych walsartanem i u 6,3% pacjentów z grupy placebo.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych walsartanem sporadycznie występowało zwiększenie wartości wskaźników czynności wątroby.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Jak do tej pory brak doświadczenia dotyczącego przedawkowania walsartanu. Głównym objawem przedawkowania mogłoby być znaczne niedociśnienie tętnicze z zawrotami głowy.

Postępowanie po przedawkowaniu

Postępowanie po przedawkowaniu zależy od czasu przyjęcia leku i rodzaju oraz ciężkości objawów, najważniejsze jest ustabilizowanie krążenia.

Pacjent zawsze powinien otrzymać odpowiednią dawkę węgla aktywowanego.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach i szybko podać roztwór izotoniczny chlorku sodu oraz płyny uzupełniające objętość krwi krążącej.

Walsartanu nie można usunąć z organizmu podczas hemodializy ze względu na jego silne wiązanie z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora dla angiotensyny II; kod ATC: C09CA03

Aktywnym hormonem układu renina-angiotensyna-aldosteron jest angiotensyna II, która powstaje z angiotensyny I pod wpływem ACE (konwertazy angiotensyny - enzymu przekształcającego angiotensynę). Angiotensyna II wiąże się ze specyficznymi receptorami znajdującymi się w błonach komórkowych różnych tkanek. Wykazuje wielostronne działanie fizjologiczne, w tym bezpośrednio i pośrednio bierze udział w regulacji ciśnienia tętniczego krwi. Jako silnie działający czynnik zwężający naczynia, angiotensyna II zwiększa ciśnienie tętnicze. Ponadto sprzyja zatrzymaniu sodu w organizmie i pobudza wydzielanie aldosteronu.

Produkt leczniczy Valzek zawiera walsartan, który jest aktywnym po podaniu doustnym, silnym i specyficznym antagonistą receptora dla angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT₁, na który działa angiotensyna II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT₁ przez walsartan może stymulować receptor AT₂, który działa 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.

Walsartan nie hamuje aktywności ACE, znanej również jako kininaza II, która przekształca Ang I w Ang II i powoduje rozpad bradykininy. Nie powinny więc mieć miejsca działania niepożądane związane z nasileniem działania bradykininy. W badaniach klinicznych, w których walsartan był porównywany z inhibitorem ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znamiennej 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, 19,0% przyjmujących tiazydowe leki moczopędne i 68,5% pacjentów leczonych inhibitorami ACE skarżyło się na występowanie kaszlu ($P < 0,05$). Walsartan nie wiąże się z innymi receptorami hormonów ani z kanałami jonowymi, które odgrywają rolę w regulacji czynności układu krążenia, ani ich nie blokuje.

Nadciśnienie tętnicze

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi 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 krwi jest osiągane w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe w czasie długotrwałego stosowania utrzymuje się przez 24 godziny od przyjęcia ostatniej dawki. Podczas wielokrotnego podawania dawek, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi jest zazwyczaj osiągane w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia. Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazydem znacząco zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe preparatu walsartanu.

Nagłe odstawienie preparatu walsartanu nie było związane z występowaniem tzw. "nadciśnienia z odbicia" lub innymi działaniami niepożądanymi.

Stan po świeżo przebytym zawale mięśnia sercowego

Badanie VALIANT (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 i z objawami przedmiotowymi, podmiotowymi lub potwierdzeniem radiologicznym zastoinowej niewydolności serca i (lub) potwierdzeniem lewokomorowej niewydolności skurczowej (objawiająca 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.

Walsartan był równie skuteczny jak kaptopryl w zmniejszaniu umieralności z jakiegokolwiek przyczyny po zawale 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 spowodowało żadnych korzyści w porównaniu do podawania samego kaptoprylu. Nie stwierdzono żadnych różnic pomiędzy walsartanem a kaptoprylem, jeżeli chodzi o zgon z jakiegokolwiek przyczyny - w zależności od wieku, płci, rasy, leczenia podstawowego czy choroby podstawowej. Walsartan zwiększa czas przeżycia i zmniejsza umieralność z powodu zaburzeń układu sercowo-naczyniowego oraz skraca czas hospitalizacji z powodu niewydolności serca, powtórnego zawału mięśnia sercowego, przywróconej akcji serca po jej zatrzymaniu i udaru niezakończonego śmiercią.

Nie było różnic w umieralności całkowitej, umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz chorobowości, kiedy leki blokujące receptory β -adrenergiczne były podawane w skojarzeniu z walsartanem i kaptoprylem, jedynie z walsartanem lub jedynie z kaptoprylem. Niezależnie od zastosowanego leku, umieralność była mniejsza w grupie pacjentów leczonych lekami blokującymi receptory β -adrenergiczne, co sugeruje, że znane korzyści ze stosowania w tej populacji leków blokujących receptory β -adrenergiczne zostały w badaniu potwierdzone.

Niewydolność serca

Badanie Val-HeFT było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem klinicznym, porównującym walsartan z placebo pod względem chorobowości i umieralności u 5 010 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 $> 2,9$ cm/m². Podstawowa terapia składała się z inhibitorów ACE (93%), leków moczopędnych (86%), digoksyny (67%) i leków blokujących receptory β -adrenergiczne (36%). Średni okres obserwacji chorych wyniósł prawie dwa lata. Średnia dobowo dawka preparatu walsartanu w badaniu Val-HeFT wynosiła 254 mg. Badanie miało dwa pierwszorzędowe punkty końcowe: śmierć z jakiegokolwiek przyczyny (czas przeżycia) i chorobowość w niewydolności serca (czas do pierwszego incydentu chorobowego) zdefiniowana jako śmierć, nagła śmierć z reanimacją, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub podanie dożylnie leków inotropowych lub rozszerzających naczynia przez co najmniej 4 godziny, bez hospitalizacji.

Umieralność z jakiegokolwiek przyczyny była podobna w grupie walsartanu i w grupie placebo. Chorobowość była znacząco zmniejszona o 13,2 % w grupie walsartanu w porównaniu z placebo (28,8% vs. 32,1%). Podstawową korzyścią było zmniejszenie o 27,5% ryzyka w czasie do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca (13,9% vs. 18,5%). Wyniki wskazujące wyższość w stosunku do placebo obserwowano u tych pacjentów, u których

zastosowano leczenie skojarzone trzema lekami: leki blokujące receptory β -adrenergiczne, inhibitory ACE i walsartan.

Jednakże późniejsze badania, takie jak VALIANT, gdzie nie zaobserwowano zmniejszenia umieralności w tej grupie pacjentów, zmniejszyły obawy dotyczące leczenia skojarzonego potrójną kombinacją leków (lek blokujący receptory β -adrenergiczne, inhibitor ACE, walsartan).

Korzyści były większe u pacjentów nie otrzymujących zarówno inhibitorów ACE, jak i leków blokujących receptory β -adrenergiczne. U pacjentów nie przyjmujących inhibitorów ACE chorobowość była zmniejszona znacząco o 44% (24,9% vs. 42,5%) i ryzyko pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca było znacząco zmniejszone o 53% (13,0% vs. 26,5%) w przypadku walsartanu w porównaniu do placebo.

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 szmery oddechowe, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Jakość życia pacjentów leczonych walsartanem jest 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.

Fracja wyrzutowa w punkcie końcowym u pacjentów leczonych walsartanem znacząco zwiększyła się i średnica wewnętrzna lewej komory w czasie rozkurczu znacząco zmalała w stosunku do stanu początkowego i w porównaniu z placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Walsartan podany doustnie wchłania się szybko, chociaż wchłonięta dawka leku, wykazuje dużą zmienność. Średnia całkowita biodostępność preparatu walsartanu wynosi 23%.

Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ($t_{1/2\alpha} < 1$ h i $t_{1/2\beta}$ ok. 9 h). Farmakokinetyka walsartanu w zakresie badanych dawek ma przebieg liniowy. Wielokrotne podanie walsartanu nie wpływa na jego kinetykę i powoduje nieznaczną kumulację, w przypadku podawania raz na dobę. Stężenia w osoczu były podobne u kobiet i u mężczyzn.

Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminami. Całkowita objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 17 l.

W porównaniu z wielkością przepływu krwi przez wątrobę (ok. 30 l/h), klirens leku z osocza jest stosunkowo mały (2 l/h). Walsartan jest głównie wydalany w postaci niezmienionej z żółcią i z moczem. Przy prawidłowej szybkości przesączania kłębuszkowego (120 ml/min), klirens nerkowy wynosi około 30% całkowitego klirensu osoczonego. Hydroksymetabolit został wykryty w osoczu w małych stężeniach (poniżej 10% pola pod krzywą (AUC) dla walsartanu). Metabolit ten jest farmakologicznie nieczynny. Po podaniu doustnym 83% jest wydalane z kałem i 13% z moczem głównie w postaci niezmienionej.

W przypadku podania walsartanu z pokarmem, pole pod krzywą (AUC) dla walsartanu jest zmniejszone o 48%, chociaż od ok. 8. godziny po podaniu dawki stężenia walsartanu w surowicy są podobne w grupie przyjmującej lek z posiłkiem i w grupie przyjmującej lek na czczo. Wraz ze zmniejszeniem AUC nie następuje jednak znamienne osłabienie działania klinicznego.

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_{maks} walsartanu zwiększają się liniowo i są 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/h. 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 walsartanu w porównaniu z osobami młodymi, jednakże nie wykazano, że ma to jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

Zaburzenie 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 preparatu walsartanu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny > 10 ml/min). W przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min) i pacjentów dializowanych żadne dane nie są dostępne. Jednakże walsartan niemal w całości wiąże się z białkami osocza i nie jest możliwe, aby mógł być usuwany podczas dializy.

Zaburzenie czynności wątroby

W badaniu farmakokinetycznym u pacjentów z łagodnym (n=6) do umiarkowanego (n=5) zaburzeniem czynności wątroby ekspozycja na walsartan była zwiększona około dwukrotnie w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Brak danych dotyczących stosowania walsartanu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa duże dawki walsartanu (od 200 do 600 mg/kg mc.) spowodowały u szczurów zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznacznie zwiększone stężenie mocznika w osoczu, rozrost kanalików nerkowych i bazofilię u samców). U małych szerokonosych po podobnych 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.

Nie ma dowodów na mutagenność, klastogenność i rakotwórczość walsartanu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan bezwodny
Krospowidon
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C, w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Valzek 80 mg

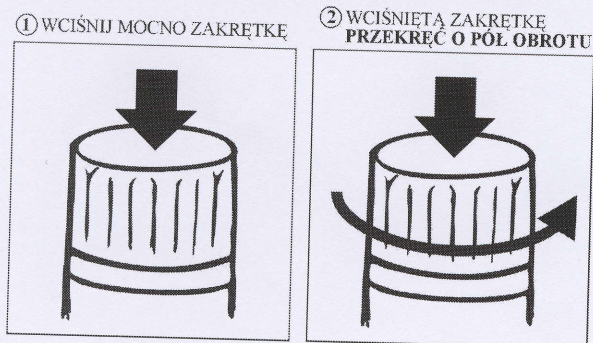
Pojemnik z HDPE o pojemności 30 ml z zakrętką PP zawierającą środek suszący, z pierścieniem gwarancyjnym i zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku, zawierający 14 lub 28 tabletek.

Valzek 160 mg

Pojemnik z HDPE o pojemności 30 ml z zakrętką PP zawierającą środek suszący, z pierścieniem gwarancyjnym i zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku, zawierający 14 lub 28 tabletek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

W celu ochrony leku przed dostępem osób niepowołanych i dzieci zakrętka opakowania zaopatrzona jest w plombę gwarancyjną i mechanizm blokady odkręcania. Postępuj zgodnie z poniższymi rysunkami w celu prawidłowego otwarcia opakowania:



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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Celon Pharma Sp. z o.o
ul. Ogrodowa 2A, Kielpin
05-092 Łomianki, Polska
tel. : (22) 751 59 33
fax. (22) 751 44 58
e-mail: info@celonpharma.com

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

Valzek 80 mg, pozwolenie nr *15182*
Valzek 160 mg, pozwolenie nr *15183*

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

20.02.2009r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.02.2009r.