

[Signature]
2009 -01- 0 6

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zelvartan, 80 mg, tabletki powlekane.
Zelvartan, 160 mg, tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 80 mg lub 160 mg walsartanu.

Substancje pomocnicze:

Zelvartan, 80 mg, tabletki powlekana zawiera 42,22 mg laktozy jednowodnej i 0,252 mg lecytyny (zawiera olej sojowy).

Zelvartan, 160 mg, tabletki powlekana zawiera 84,44 mg laktozy jednowodnej i 0,504 mg lecytyny (zawiera olej sojowy).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Zelvartan, 80 mg, tabletki powlekana: różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe, o średnicy 8 mm, z rowkiem dzielącym po obu stronach i oznakowane literą V po jednej stronie.

Zelvartan, 160 mg, tabletki powlekana: żółte, owalne, dwustronnie wypukłe, o wymiarach 15 mm x 6,5 mm, z rowkiem dzielącym po jednej stronie i oznakowane literą V po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

Niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego

Leczenie klinicznie stabilnych pacjentów z objawową niewydolnością serca i (lub) bezobjawową dysfunkcją skurczową lewej komory po niedawno przebytym (12 godzin do 10 dni) zawale mięśnia sercowego (patrz punkt 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania:

Tabletki należy połykać z wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody). Tabletki mogą być przyjmowane z jedzeniem lub niezależnie od jedzenia.

Nadciśnienie tętnicze

Zalecaną dawką u większości pacjentów jest 80 mg podawane raz na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest stopniowo obserwowane w ciągu 2 tygodni a maksymalne działanie

hipotensyjne obserwuje się po 4 tygodniach leczenia. U pacjentów, u których nie uzyskano właściwej kontroli ciśnienia tętniczego, dawka może zostać zwiększona do 160 mg. Dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego krwi może być uzyskane po zastosowaniu tiazydowych leków moczopędnych.

Lek Zelvartan może być stosowany z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Stosowanie u pacjentów w wieku powyżej 75 lat:

Zalecana jest mniejsza dawka początkowa 40 mg podawana jeden raz na dobę.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek:

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów ze średnio nasiloną niewydolnością nerek (tj. przy klirensie kreatyniny 20-50 ml/min).

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek stosowanie walsartanu jest przeciwwskazane. (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową:

U pacjentów, którzy mają zmniejszoną objętość wewnątrznaczyniową (np. leczonych wysokimi dawkami leków moczopędnych i u których dawka diuretyku nie może zostać zmniejszona) zalecana jest dawka początkowa 40 mg.

Stosowanie u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolności wątroby:

Leczenie należy rozpoczynać od dawki 40 mg jeden raz na dobę. Nie należy przekraczać dawki dobowej 80 mg.

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, marskością wątroby lub niedrożnością żółciową nie należy stosować walsartanu (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u dzieci i młodzieży:

Walsartan nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat z powodu braku danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

Niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego

Leczenie klinicznie stabilnych pacjentów może być rozpoczęte już po 12 godzinach od wystąpienia zawału mięśnia sercowego. Leczenie należy rozpocząć od dawki 20 mg dwa razy na dobę, która powinna być stopniowo zwiększona do 40 mg, 80 mg i 160 mg dwa razy na dobę przez następnych kilka tygodni. Leczenie dawką początkową należy prowadzić przy użyciu tabletek 40 mg, które mogą być podzielone na połówki.

Dawka maksymalna to jest 160 mg dwa razy na dobę. Ogólnie zaleca się, aby pacjenci osiągnęli dawkę 80 mg dwa razy na dobę w przeciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia i maksymalną dawkę 160 mg dwa razy na dobę w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia terapii, w zależności od indywidualnej tolerancji leku. W przypadku wystąpienia objawów niedociśnienia lub niewydolności nerek, należy rozważyć zmniejszenie dawki leku.

Walsartan może być stosowany przez pacjentów przyjmujących inne leki stosowane po zawałe mięśnia sercowego, np. leki przeciwzakrzepowe, kwas acetylosalicylowy, beta-blokery, statyny i leki moczopędne (diuretyki). Jednoczesne stosowanie z inhibitorami konwertazy angiotensyny nie jest zalecane (patrz punkt 4.4, 4.8 i 5.1).

Badanie pacjenta z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie powinno zawsze obejmować ocenę czynności nerek.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek:

W leczeniu niedawno przebytego zawału mięśnia sercowego nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek. Brak obecnie dostępnych danych dotyczących pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min). Dlatego też lek Zelvartan nie powinien być stosowany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolności wątroby:

Dawka wyższa niż 80 mg dwa razy na dobę powinna być stosowana tylko jeśli korzyści kliniczne przeważają nad możliwym ryzykiem związanym ze zwiększoną ekspozycją na walsartan. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, marskością wątroby lub niedrożnością dróg żółciowych nie należy stosować walsartanu (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u dzieci i młodzieży:

Walsartan nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na walsartan, olej sojowy, olej arachidowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku (patrz punkt 6.1).

Ciężka niewydolność wątroby, marskość żółciowa wątroby i cholestaza.

Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 10ml/min) oraz u pacjentów dializowanych.

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

Okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hiperkaliemia

Należy zachować szczególną ostrożność w trakcie jednoczesnego stosowania suplementów potasu, diuretyków oszczędzających potas, substytutów soli zawierających potas lub innych leków mogących zwiększać stężenie potasu (heparyna i inne) i zaleca się częste wykonywanie pomiarów stężenia potasu we krwi.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) utratą płynów

U pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) płynów, np. otrzymujących wysokie dawki leków moczopędnych, na początku leczenia walsartanem, w rzadkich przypadkach, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Niedobór sodu i (lub) płynów należy skorygować przed rozpoczęciem leczenia walsartanem, na przykład zmniejszając dawkę leku moczopędnego.

Zwężenie tętnicy nerkowej

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej bądź zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedną nerkę, bezpieczeństwo stosowania walsartanu nie zostało ustalone.

Krótkotrwałe podawanie walsartanu dwunastu pacjentom z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym wtórnym do jednostronnego zwężenia tętnicy nerkowej, nie wywołało istotnych zmian hemodynamicznych w nerkach, stężenia kreatyniny w surowicy lub azotu mocznikowego we krwi (BUN). Jednakże, w związku z tym, że inne leki oddziałujące 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 monitorowanie tych wartości jako parametru bezpieczeństwa.

Pacjenci z przeszczepioną nerką

Brak dostępnych danych uwzględniających bezpieczeństwo stosowania walsartanu u pacjentów z niedawno wykonanym przeszczepem nerki.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Walsartanu nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem, ponieważ schorzenie to może zaburzać funkcjonowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron.

Zwężenie aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa zawężająca

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu walsartanu u pacjentów ze zwężeniem aorty i zastawki dwudzielnej, lub kardiomiopatią przerostową zawężającą.

Niewydolność nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek i klirensiem kreatyniny $>10\text{ml/min}$, nie ma potrzeby zmiany dawkowania.

Niewydolność wątroby

Należy zachować szczególną ostrożność stosując walsartan u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby bez objawów cholestazy. Dawka walsartanu nie powinna przekraczać 80 mg.

Niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego

Nie potwierdzono dodatkowych korzyści klinicznych z jednoczesnego stosowania kaptoprylu i walsartanu, zaobserwowano natomiast zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu ze stosowaniem każdego z tych leków osobno (patrz punkt 5.1 i 4.8). Dlatego jednoczesne stosowanie tych leków nie jest zalecane.

Szczególną ostrożność należy zachować na początku leczenia u pacjentów z przebyłym zawałem mięśnia sercowego. Badanie pacjenta po zawałe mięśnia sercowego powinno zawsze obejmować ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Stosowanie walsartanu u pacjentów, którzy przebyli zawał mięśnia sercowego jest zwykle związane ze spadkiem ciśnienia tętniczego krwi, jednakże zwykle nie jest konieczne przerwanie terapii z powodu objawów niedociśnienia, jeżeli tylko przestrzegane są zalecenia dotyczące dawkowania.

Niewydolność serca

Korzyści kliniczne płynące ze stosowania terapii skojarzonej trzema lekami – inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE), beta-blokera i walsartanu – nie zostały potwierdzone u pacjentów z niewydolnością serca (patrz punkt 5.1). Połączenie to może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, dlatego jej stosowanie nie jest zalecane.

Stosowanie walsartanu u pacjentów z niewydolnością serca, jest zwykle związane ze spadkiem ciśnienia tętniczego krwi, jednakże nie jest konieczne przerwanie terapii z powodu objawów niedociśnienia, jeżeli tylko przestrzegane są zalecenia dotyczące dawkowania.

Zaleca się ostrożność u pacjentów z niewydolnością serca rozpoczynających leczenie.

U pacjentów, u których funkcja nerek może być zależna od efektywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. u pacjentów z ciężką niewydolnością serca), stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) związane jest ze skąpomoczem i (lub) postępującą azotemią, a w rzadkich przypadkach z ostrą niewydolnością nerek. Ponieważ walsartan jest antagonistą receptora angiotensyny II, wpływa on hamująco na układ renina-angiotensyna-aldosteron, i dlatego nie może zostać wykluczony związek pomiędzy stosowaniem walsartanu a pogorszeniem czynności nerek.

Ciąża

Leczenia antagonistami receptorów angiotensyny II (AIIIRAs) nie należy rozpoczynać podczas ciąży. Chyba że kontynuowanie leczenia AIIIRAs jest istotne, pacjentki planujące ciążę powinny zmienić leczenie na alternatywny lek przeciwnadciśnieniowy, który ma określony profil bezpieczeństwa do stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, należy niezwłocznie przerwać leczenie AIIIRAs i jeśli to wskazane należy rozpocząć terapię alternatywną (patrz punkt 4.3 i 4.6).

Nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy (typu Lapp), zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lecytyna

Jeżeli pacjent jest uczulony na orzeszki arachidowe lub soję nie powinien przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Należy zachować szczególną ostrożność w trakcie jednoczesnej suplementacji potasu, stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas, substytutów soli zawierających potas lub innych leków mogących zwiększać stężenie potasu (heparyna i itp.) i zaleca się częste wykonywanie pomiarów stężenia potasu we krwi.

Inne leki obniżające ciśnienie tętnicze krwi mogą nasilać przeciwnadciśnieniowe działanie walsartanu.

Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych: podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (np. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy >3 g/dobę i niselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne) może się zwiększyć efekt przeciwnadciśnieniowy.

Co więcej jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, włączając ostrą niewydolność nerek, zwłaszcza u pacjentów z uprzednio istniejącymi zaburzeniami czynności nerek i zwiększenie stężenia potasu. Jednoczesne stosowanie leków należy prowadzić z ostrożnością, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być właściwie nawodnieni i zaleca się monitorowanie czynności nerek na początku leczenia skojarzonego i okresowo również później.

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE obserwowano odwracalny wzrost stężenia litu w surowicy krwi i jego toksyczności. Istnieją jedynie ograniczone doświadczenia w jednoczesnym stosowaniu walsartanu i litu. W przypadku jednoczesnego podawania, zaleca się monitorowanie stężenia litu.

Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji związanych z jednoczesnym podawaniem następujących leków powszechnie stosowanych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym: cymetydyną, warfaryną, furosemidem, digoksyną, atenololem, indometacyną, hydrochlorotiazydem, amlodypiną oraz glibenklamidem.

Badania nad interakcjami przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Ciąża i laktacja

Antagoniści receptora angiotensyny II nie są zaleceni podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie antagonistów angiotensyny II podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Nie są rozstrzygające epidemiologiczne dowody dotyczące teratogenicznego działania w następstwie ekspozycji na antagonistów receptora angiotensyny II podczas pierwszego trymestru ciąży; jednakże nie należy wykluczać niewielkiego wzrostu ryzyka. Brak jest kontrolowanych epidemiologicznie danych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, ryzyko podobne jest dla tej klasy leków. Jeśli kontynuowanie leczenia ARB jest istotne, pacjentki planujące ciążę powinny zmienić leczenie na alternatywny lek przeciwnadciśnieniowy, który ma określony profil bezpieczeństwa do stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, należy niezwłocznie przerwać leczenie AIIIRAs i jeśli to wskazane należy rozpocząć terapię alternatywną.

Wiadomo jest że leczenie antagonistami receptora angiotensyny II podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży ma działanie fetotoksyczne (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i toksyczne dla noworodków (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkalemia). (Patrz także punkt 5.3).

Jeśli ekspozycja na AIIIRAs wystąpi od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.

Niemowlęta, których matki przyjmowały leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II powinny być ściśle obserwowane w kierunku niedociśnienia (patrz także punkt 4.3 i 4.4).

Nie wiadomo, czy walsartan wydziela się do mleka kobiet karmiących piersią. Walsartan wydzielał się do mleka karmiących samic szczurów. Kobiety karmiące piersią nie powinny przyjmować walsartanu.

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

Brak badań dotyczących wpływu walsartanu na zdolność prowadzenia i obsługiwanie pojazdów mechanicznych. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych, należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego, zawrotów głowy lub uczucia zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, całkowita częstość występowania działań niepożądanych była porównywalna z częstością występującą w grupie otrzymującej placebo. Częstość występowania działań niepożądanych wydawała się być niezależną od dawki lub czasu trwania terapii, i nie była zależna od płci, wieku lub rasy.

Działania niepożądane obserwowane w trakcie badań klinicznych przeprowadzonych na pacjentach z nadciśnieniem tętniczym, niezależnie od ich przypadkowego związku z walsartanem, a które pojawiały się z częstością większą w grupie otrzymującej walsartan niż w grupie otrzymującej placebo, oraz działania niepożądane zgłoszone w raportach spontanicznych, zostały wymienione poniżej z uwzględnieniem klasyfikacji narządowej.

Bezpieczeństwo walsartanu u pacjentów z przebyłym zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie jest zgodne z właściwościami farmakologicznymi leku i zwykle było związane ze współistniejącymi chorobami. Ciężkie, działania niepożądane, które nie zakończyły się zgonem, obserwowane były w badaniu VALIANT z częstością $\geq 0,1\%$ i uznane za związane z badanym lekiem zostały wymienione poniżej.

Działania niepożądane obserwowane w trakcie badań klinicznych u pacjentów z niewydolnością serca, które występowały z częstością $\geq 1\%$ i pojawiały się częściej w grupie leczonej walsartanem niż w grupie otrzymującej placebo zostały również wymienione poniżej.

Częstość została określona jak następuje:

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 ($< 1/10\ 000$); nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia serca

Niezbyt często: Niewydolność serca*.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: Trombocytopenia

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała[#].

Niezbyt często: Omdlenia*.

Rzadko: Zawroty głowy^{##}, nerwobóle.

Bardzo rzadko: Bóle głowy^{##}, łagodne i przemijające zaburzenia smaku.

Zaburzenia oka

Niezbyt często: Zapalenie spojówek.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: Zawroty głowy.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Kaszel, krwawienie z nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: Biegunka, bóle brzucha.

Bardzo rzadko: Nudności^{##}.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: Zaburzenia czynności nerek^{**##}, ostra niewydolność nerek^{**}, niewydolność nerek^{**}.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: Bóle pleców, kurcze mięśniowe, bóle mięśni, zapalenie stawów.

Bardzo rzadko: Bóle stawów.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: Hiperkalemia^{##}.

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 naczyniowe

Często: Niedociśnienie ortostatyczne[#].

Niezbyt często: Niedociśnienie.

Rzadko: Zapalenie naczyń.

Bardzo rzadko: Krwotok.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: Uczucie zmęczenia, osłabienie, obrzęk.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: Zaburzenia czynności wątroby.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: Depresja, bezsenność, spadek libido.

- * Raportowane we wskazaniu: stan po zawale mięśnia sercowego.
- # Raportowane we wskazaniu: niewydolność serca.
- ** Raportowane jako niezbyt często występujące we wskazaniu: stan po zawale mięśnia sercowego.
- ## Raportowane częściej w przypadku wskazania: niewydolność serca (często: zawroty głowy, zaburzenia czynności nerek, niedociśnienie, niezbyt często: bóle głowy, nudności).

W badaniu VALIANT występowały pierwotnie cztery działania niepożądane, tj. niedociśnienie, niewydolność nerek, kaszel i obrzęk naczynioruchowy. Działania niepożądane, które z góry zostały zdefiniowane jako najczęściej występujące przyczyny przerwania terapii to niedociśnienie. Zgłaszało je 1,8% pacjentów leczonych walsartanem w skojarzeniu z kaptoprylem w porównaniu z 1,4% pacjentów leczonych walsartanem i 0,8% pacjentów leczonych kaptoprylem. Zaburzenie czynności nerek występowało najrzadziej u pacjentów leczonych kaptoprylem, a kaszel występował najrzadziej u pacjentów leczonych walsartanem. Nie stwierdzono różnic pomiędzy częstością występowania obrzęku naczynioruchowego przy stosowaniu obu leków.

Odsetek pacjentów, którzy stale przerywali stosowanie leku z powodu działań niepożądanych wynosił 5,8% w grupie leczonej walsartanem i 7,7% w grupie leczonej kaptoprylem oraz 9% w grupie leczonej jednocześnie walsartanem i kaptoprylem.

Wyniki badań laboratoryjnych

Stosowanie walsartanu może być związane z obniżeniem stężenia hemoglobiny i hematokrytu, jednak działanie to nie pojawia się często. W kontrolowanych badaniach klinicznych u odpowiednio 0,8% i 0,4% pacjentów leczonych walsartanem obserwowano znaczący (>20%) spadek hematokrytu i stężenia hemoglobiny. Porównując, obniżenie hematokrytu i stężenia hemoglobiny obserwowano u 0,1% pacjentów przyjmujących placebo.

Neutropenię obserwowano u 1,9% pacjentów przyjmujących walsartan, w porównaniu z 1,6% pacjentów przyjmujących inhibitory konwertazy angiotensyny, np. enalapryl 20 mg lub lizynopryl w dawce 10 mg lub 20 mg w porównaniu z 0,8% pacjentów przyjmujących placebo.

W kontrolowanych badaniach klinicznych znaczący wzrost stężenia kreatyniny, potasu i bilirubiny całkowitej obserwowano odpowiednio u 0,8%, 4,4% i 6% pacjentów przyjmujących walsartan w porównaniu z odpowiednio 1,6%, 6,4% i 12,9% pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny.

U pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego w wywiadzie, więcej niż dwukrotny wzrost poziomu kreatyniny w surowicy obserwowano u 4,2% pacjentów przyjmujących walsartan, 4,8% pacjentów przyjmujących jednocześnie walsartan i kaptopryl i 3,4% pacjentów przyjmujących kaptopryl.

U pacjentów z niewydolnością serca, wzrost poziomu kreatyniny o więcej niż 50% obserwowany był u 3,9% pacjentów leczonych walsartanem w porównaniu z 0,9% pacjentów otrzymujących placebo. U tych pacjentów wzrost poziomu kreatyniny o więcej niż 20% występował u 10% pacjentów leczonych walsartanem w porównaniu do 5,1% pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniach przeprowadzonych na pacjentach z niewydolnością serca, wzrost poziomu azotu mocznikowego w surowicy krwi o więcej niż 50% obserwowany był u 16,6% pacjentów leczonych walsartanem w porównaniu z 6,3% pacjentów otrzymujących placebo.

Sporadycznie zgłaszano przypadki podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych walsartanem.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie walsartanu może powodować znaczne niedociśnienie tętnicze, które może prowadzić do obniżenia stopnia świadomości, problemów z krążeniem i (lub) wstrząsu.

Leczenie

Leczenie prowadzone jest w oparciu o czas, jaki upłynął od spożycia leku, rodzaju i ciężkości objawów podmiotowych oraz stabilizacji krążenia, która ma znaczenie pierwszorzędne.

W każdym przypadku pacjentowi należy podać wystarczającą ilość węgla aktywowanego.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, należy ułożyć pacjenta na plecach i szybko podać sól fizjologiczną oraz uzupełnić płyny.

Walsartan nie może być usunięty za pomocą hemodializy z powodu silnego wiązania się z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści angiotensyny II, kod ATC: C09CA03

Aktywnym hormonem układu renina-angiotensyna-aldosteron jest angiotensyna II, która powstaje z angiotensyny I w obecności enzymu przekształcającego angiotensynę - konwertazy angiotensyny (ACE). Angiotensyna II wiąże się z receptorami, obecnymi w błonach komórkowych różnych tkanek. Wykazuje wielostronne działanie fizjologiczne, w tym szczególnie istotny jest zarówno bezpośredni, jak i pośredni udział w regulacji ciśnienia tętniczego krwi. Jako silny czynnik zwężający naczynia krwionośne, angiotensyna II jest odpowiedzialna za bezpośrednią reakcję jako czynnik presyjny (podnoszący ciśnienie tętnicze). Ponadto, sprzyja zatrzymywaniu sodu w ustroju i pobudzeniu wydzielania aldosteronu.

Walsartan, po podaniu doustnym, jest aktywnym i specyficznym antagonistą receptora dla angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na receptor podtypu AT₁, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Jest prawdopodobne, że zwiększony poziom angiotensyny II po zablokowaniu receptora AT₁ w wyniku działania walsartanu indukuje niezablokowany receptor AT₂, który wydaje się równoważyć efekt 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 ACE, znanej również

jako kininaza II, która przekształca angiotensynę I w angiotensynę II i powoduje rozpad bradykininy. Nie należy oczekiwać nasilenia efektów ubocznych związanych z działaniem bradykininy. W badaniach klinicznych, w których walsartan był porównywany z inhibitorami ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znamienne (P<0,05) mniejsza u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów, którzy otrzymywali inhibitor ACE (odpowiednio 2,6% w porównaniu do 7,9%). W badaniu klinicznym pacjentów z suchym kaszlem w wywiadzie, powstałym w trakcie leczenia inhibitorami ACE, 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 ani nie blokuje żadnych innych receptorów hormonów ani kanałów jonowych, które według obecnej wiedzy, odgrywają ważną rolę w regulacji sercowo-naczyniowej.

Nadciśnienie tętnicze

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego krwi bez wpływu na częstość tętna.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej u większości pacjentów początek działania hipotensyjnego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi jest osiągane w ciągu 4-6 godzin. Działanie hipotensyjne utrzymuje się przez 24 godziny po przyjęciu dawki. Przy wielokrotnym podawaniu, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi po każdej dawce, zazwyczaj występuje w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia. Skojarzenie z hydrochlorotiazdem znacznie nasila efekt hipotensyjny produktu.

Nagłe odstawienie walsartanu nie było związane z "nadciśnieniem z odbicia" lub innymi klinicznymi działaniami niepożądanymi.

Niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego

Badanie VALIANT (Valsartan In Acute Myocardial Infection Trial) było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym, podwójnie ślepy badaniem przeprowadzonym na 14 703 pacjentach ze świeżym zawałem mięśnia sercowego i niewydolnością serca potwierdzoną objawami lub badaniem radiologicznym i (lub) dysfunkcją lewej komory serca (stwierdzonej jako zmniejszenie frakcji wyrzutowej $\leq 40\%$ na podstawie wentrikulografii izotopowej lub $\leq 35\%$ na podstawie badanie echokardiograficznego lub angiografii komory z użyciem kontrastu). W okresie od 12 godzin do 10 dni od wystąpienia objawów zawału mięśnia sercowego, pacjenci byli randomizowani do grupy otrzymującej walsartan, kaptopryl lub oba leki. Średni czas trwania kuracji wyniósł 2 lata.

Walsartan był jednakowo skuteczny jak kaptopryl, jeżeli chodzi o redukcję całkowitej śmiertelności po przebyłym zawałe mięśnia sercowego. Całkowita śmiertelność była zbliżona w grupie otrzymującej walsartan (19,9%), kaptopryl (19,5%) i walsartan z kaptoprylem (19,3%). Jednoczesne podawanie kaptoprylu i walsartanu nie przyniosło dodatkowych korzyści w porównaniu do leczenia wyłącznie kaptoprylem. Nie zaobserwowano różnic w całkowitej śmiertelności pomiędzy walsartanem i kaptoprylem z uwagi na płeć, wiek, rasę, leczenie zastosowane w chwili wystąpienia objawów zawału mięśnia sercowego lub choroby współtowarzyszące. Walsartan także opóźnił i zredukował śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca, ponownego wystąpienia zawału mięśnia sercowego, stosowania intensywnej terapii z powodu zatrzymania krążenia i wystąpienie udarów mózgu niekończących się zgonem.

Nie stwierdzono różnic w całkowitej śmiertelności, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych kiedy podawano beta-bloker łącznie z kombinacją walsartanu i kaptoprylu, wyłącznie walsartan lub wyłącznie kaptopryl. Niezależnie od stosowania badanych leków, obserwowano redukcję śmiertelności u pacjentów otrzymujących beta-bloker, co wskazuje, że znane korzyści stosowania beta-blokerów w tej grupie pacjentów utrzymywały się w czasie badania.

Niewydolność serca

Val-HeFT było randomizowanym, międzynarodowym, kontrolowanym badaniem klinicznym, w czasie którego walsartan porównywany był z placebo w zakresie częstości zgonów i powikłań u pacjentów z niewydolnością serca stopnia II (62%), III (36%) i IV (2%) według klasyfikacji NYHA, otrzymujących tradycyjne leczenie i frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) <40% oraz wewnętrznym wymiarem końcoworozkurczowym lewej komory (LVDD) >2,9cm/m². Terapiami stosowanymi na początku badania były inhibitory konwertazy angiotensyny (93%), diuretyki (86%), digoksyna (67%) i beta-blokery (36%). Średni czas obserwacji wyniósł 2 lata. Średnia dawka dobową walsartanu w badaniu Val-HeFT wyniosła 254 mg. W badaniu dwoma podstawowymi punktami końcowymi były: całkowita śmiertelność (czas do zgonu) oraz zachorowalność na niewydolność serca (czas do pierwszego incydentu choroby), definiowana jako zgon, zatrzymanie akcji serca z reanimacją, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub dożylne podanie leków inotropowych lub rozszerzających naczynia krwionośne przez 4 godziny lub więcej bez hospitalizacji. Całkowita śmiertelność była zbliżona w grupie otrzymującej walsartan i grupie otrzymującej placebo. Pozytywny wpływ na zachorowalność był znaczący (28,8% w grupie otrzymującej walsartan w porównaniu do 32,1% w grupie otrzymującej placebo). Podstawową korzyścią była redukcja o 27,5% czasu do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca (13,9% w porównaniu do 18,5%). Informacja świadcząca na korzyść placebo była widoczna w grupie pacjentów otrzymujących kombinację trzech leków: inhibitora konwertazy angiotensyny, beta-blokera i walsartanu.

Większość korzyści obserwowano w grupach pacjentów nie otrzymujących ani inhibitora konwertazy angiotensyny, ani beta-blokera. Częstość zgonów była znacząco niższa u pacjentów niestosujących inhibitora konwertazy angiotensyny (24,9% w porównaniu do 42,5%), a czas do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca był zredukowany o 53% (13% w porównaniu do 26,5%) w grupie leczonej walsartanem niż w grupie otrzymującej placebo.

Rozpatrując całą populację biorącą udział w badaniu Val-HeFT, znaczące korzyści były obserwowane u pacjentów otrzymujących walsartan, jeśli chodzi o klasyfikację NYHA i objawy niewydolności serca takie jak duszność, zmęczenie, obrzęki i sapanie, w porównaniu z placebo. U pacjentów otrzymujących walsartan, jakość życia mierzona jako zmiana wartości badania wyjściowego i końcowego w skali Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life była wyższa niż w grupie otrzymującej placebo. Na końcu badania frakcja wyrzutowa u pacjentów otrzymujących walsartan była znacząco większa, a wewnętrzny wymiar końcoworozkurczowy lewej komory znacząco zredukowany w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym, walsartan wchłania się szybko, chociaż ilości leku, które uległy wchłonięciu, różnią się znacznie. Średnia całkowita biodostępność walsartanu wynosi 23%. Walsartan wykazuje wielowykładnikową kinetykę procesu eliminacji (($t_{1/2\alpha}$ < 1 godzina i $t_{1/2\beta}$ wynosi ok. 9 godzin).

Farmakokinetyka walsartanu w zakresie badanych dawek ma przebieg liniowy. Wielokrotne podanie walsartanu nie powoduje zmian w jego kinetyce, a jeżeli podawany jest raz dziennie - nieznaczną kumulację. Obserwowane stężenia w osoczu były podobne u kobiet i u mężczyzn.

Walsartan silnie wiąże się z białkami surowicy (94-97%), głównie z albuminami. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi ok. 17 l. W porównaniu z wielkością przepływu krwi przez wątrobę (ok. 30 l/h), klirens osoczowy jest stosunkowo mały (2 l/h). Walsartan jest wydalany z żółcią i moczem, głównie w postaci niezmienionej. Przy normalnej szybkości przesączania kłębkowego (120 ml/min), klirens nerkowy stanowi ok. 30% całkowitego klirensu osoczowego. Hydroksy-metabolit zidentyfikowany został w osoczu w małych stężeniach (mniej niż 10% AUC walsartanu). Metabolit ten nie jest czynny farmakologicznie. Po podaniu doustnym, 83 % dawki jest wydalone z kałem i 13% z moczem, głównie w postaci niezmienionej.

W przypadku podania walsartanu z pokarmem, pole pod krzywą w zależności stężenia od czasu (AUC) walsartanu jest zmniejszone o 48%, chociaż od ok. 8 godzin po podaniu dawki, stężenia walsartanu w surowicy są podobne w grupie przyjmującej lek z posiłkiem i w grupie przyjmującej lek na czczo. Zmniejszeniu AUC, nie towarzyszy jednak klinicznie istotne osłabienie efektu leczniczego.

Średnie wartości czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia i okresu półtrwania walsartanu u pacjentów z niewydolnością serca są zbliżone do wartości osiąganych u zdrowych ochotników. Wartość AUC i stężenia maksymalnego (C_{max}) walsartanu są niemalże wprost proporcjonalne do przyjętej dawki w klinicznym zakresie dawek (40 do 160 mg dwa razy dziennie). Współczynnik akumulacji wynosi około 1,7. Klirens pozorny walsartanu po podaniu doustnym wynosi około 4,5 l/godz. Wiek pacjenta nie ma wpływu na klirens u pacjentów z niewydolnością serca.

Dane dotyczące pacjentów:

Pacjenci w podeszłym wieku

U niektórych pacjentów w wieku podeszłym obserwowano nieco zwiększoną ogólnoustrojową ekspozycję na walsartan w porównaniu z osobami młodymi; pacjentom w podeszłym wieku zaleca się mniejszą dawkę początkową (40 mg).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zgodnie z oczekiwaniami, kiedy klirens nerkowy stanowi tylko 30% całkowitego klirensu osocznego, nie ma korelacji między czynnością nerek, a ekspozycją ustroju na walsartan. Zatem nie ma konieczności odmiennego dawkowania walsartanu u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 20-50 ml/min). Ograniczone są dane dotyczące pacjentów z umiarkowanym ciężkim zaburzeniem czynności nerek i u tych pacjentów zaleca się dawkę początkową 40 mg walsartanu. Brak natomiast danych odnośnie pacjentów poddawanych dializie. Jednakże, walsartan wiąże się silnie z białkami osocza i jest mało prawdopodobne, aby mógł być usuwany drogą dializy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

W badaniach farmakokinetycznych u pacjentów z łagodnymi (n = 6) i umiarkowanymi (n = 5) zaburzeniami czynności wątroby, działanie walsartanu było zwiększone około dwukrotnie w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Brak danych o stosowaniu walsartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie wykazują specjalnego niebezpieczeństwa u ludzi w oparciu o konwencjonalne badania nad bezpieczeństwem farmakologii, toksyczności dawki wielokrotnej, genotoksyczności, potencjalnej rakotwórczości, toksycznego wpływu na reprodukcję.

W nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa, wysokie dawki walsartanu (200 do 600 mg/kg masy ciała) powodowały u szczurów obniżenie parametrów krwinek czerwonych (liczba erytrocytów, hemoglobina, hematokryt) i oznaki zmiany w nerkowym przepływie krwi (nieznaczne podwyższenie stężenia mocznika w osoczu, rozrost kanalików nerkowych i bazofilia w kanalikach nerkowych u samców). W przypadku małp szerokonosych, przy zbliżonych dawkach, zmiany były podobne, aczkolwiek cięższe, szczególnie w odniesieniu do nerek, w których rozwinęły się zmiany nefropatyczne prowadzące do podwyższonego stężenia mocznika i kreatyniny.

Przerost komórek nerkowych aparatu przykłębuszkowego występował u obydwu gatunków. Uważa się, że wszystkie zmiany były spowodowane działaniem farmakologicznym walsartanu, powodującego przedłużone niedociśnienie tętnicze, szczególnie u małp szerokonosych. W zakresie dawek terapeutycznych walsartanu stosowanych u ludzi, przerost komórek nerkowych aparatu przykłębuszkowego, nie wydaje się mieć jakiegokolwiek znaczenia.

Nie ma dowodów na mutagenność, klastogenność i rakotwórczość leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Powidon K29-K32
Talk
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Alkohol poliwinylowy
Makrogol 3350
Talk
Lecytyna (zawiera olej sojowy)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek, żółty (E 172)
Żelaza tlenek, czerwony (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata dla tabletek pakowanych w blistry.
30 miesięcy dla tabletek pakowanych w pojemniki polietylenowe.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Blistry: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
Pojemniki polietylenowe: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowań: 7, 14, 28, 56, 98 i 280 tabletek powlekanych.

Pojemniki polietylenowe z wieczkiem z polietylenu.
Wielkości opakowań: 7, 14, 28, 56, 98 i 280 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne 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

Nucleus ehf
Naustanesi, 116 Reykjavik
Islandia

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

80 mg - 15148
160 mg - 15150

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

2008. 02. 17.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008. 02. 17.