

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nortivan Neo, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg walsartanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane barwy brązowej o średnicy około 8 mm, z napisem „C 73” wytłoczonym na jednej stronie i linią podziału na drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

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

Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego

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

Niewydolność serca

Leczenie dorosłych pacjentów z objawową niewydolnością serca, gdy inhibitory ACE nie są tolerowane, lub u pacjentów nietolerujących beta-adrenolityków jako terapia wspomagająca leczenie inhibitorami ACE wówczas, gdy nie można zastosować antagonistów receptora mineralokortykoidowego (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego

U pacjentów w stanie klinicznym stabilnym leczenie może być rozpoczęte już po 12 godzinach od rozpoznania 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. Dawkę początkową zapewnia podzielna tabletki 40 mg. Maksymalną dawkę 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 należy wprowadzić w ciągu 3 miesięcy, w zależności od tolerancji leku przez pacjenta. Jeśli wystąpi objawowe niedociśnienie tętnicze lub zaburzenie czynności nerek, należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Walsartan może być stosowany u pacjentów przyjmujących inne leki stosowane w leczeniu zawału mięśnia sercowego, np. leki trombolityczne, kwas acetylosalicylowy, leki blokujące receptory beta-

adrenergiczne, statyny i leki moczopędne. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z inhibitorami ACE (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Ocena stanu pacjenta po przebytych zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek.

Niewydolność serca

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Nortivan Neo 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. Należy rozważyć zmniejszenie dawki jednocześnie stosowanych leków moczopędnych. Maksymalna dawka dobową zastosowaną w badaniach klinicznych wynosiła 320 mg w dawkach podzielonych.

Walsartan może być stosowany jednocześnie z innym leczeniem niewydolności serca. Jednakże, trójskładnikowe połączenie inhibitora ACE, walsartanu z beta-adrenolitykiem lub lekiem moczopędnym oszczędzającym potas nie jest zalecane (patrz punkty 4.4 i 5.1). Ocena pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawki u osób w podeszłym wieku.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt leczniczy Nortivan Neo jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, marskością żółciową wątroby i u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy nie należy stosować dawek większych niż 80 mg walsartanu na dobę.

Dzieci i młodzież

Naciśnię tętnicze u dzieci i młodzieży

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat

Dawka początkowa wynosi 40 mg raz na dobę w przypadku dzieci o masie ciała mniejszej niż 35 kg oraz 80 mg raz na dobę w przypadku dzieci o masie ciała 35 kg lub większej. Dawkę należy dostosować w zależności od uzyskanego działania przeciwnadciśnieniowego. Maksymalne dawki oceniane w badaniach klinicznych podano w poniższej tabeli.

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

| Masa ciała | Maksymalna dawka oceniana w badaniach klinicznych |
|-------------------------------|---|
| ≥ 18 kg do <35 kg | 80 mg |
| ≥ 35 kg do <80 kg | 160 mg |
| ≥ 80 kg do ≤ 160 kg | 320 mg |

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 oraz 5.2. Jednakże nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Nortivan Neo u dzieci w wieku od 1. do 6. roku życia.

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

Nie badano stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny <30 ml/min oraz u tych, u których stosowana jest dializoterapia. Dlatego też, w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania walsartanu. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u dzieci i młodzieży z klirensiem

kreatyniny >30 ml/min. Należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

Podobnie jak u dorosłych pacjentów, stosowanie produktu leczniczego Nortivan Neo jest przeciwwskazane u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania walsartanu u dzieci i młodzieży z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. U tych pacjentów dawka walsartanu nie powinna być większa niż 80 mg.

Niewydolność serca i stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Nortivan Neo nie jest zalecany w leczeniu niewydolności serca lub stanu po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Sposób podawania

Podanie doustne. Produkt leczniczy Nortivan Neo może być przyjmowany niezależnie od posiłków; powinien być podawany wraz z wodą.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hiperkaliemia

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

Zaburzenia czynności nerek

Obecnie brak jest doświadczeń w zakresie bezpiecznego stosowania produktu leczniczego u pacjentów z kliresem kreatyniny <10 ml/min i pacjentów dializowanych, dlatego walsartan należy stosować w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z kliresem kreatyniny >10 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Nortivan Neo należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

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

Zwężenie tętnicy nerkowej

W przypadku pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Nortivan Neo nie zostało ustalone. Krótkotrwałe podawanie produktu leczniczego Nortivan Neo 12 pacjentom z wtórnym nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym spowodowanym jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej nie wywołało istotnych zmian hemodynamicznych w nerkach ani nie wpłynęło na stężenie kreatyniny w surowicy lub azotu mocznikowego (BUN) we krwi. Jednakże w związku z tym, że inne leki działające na układ renina-angiotensyna mogą powodować zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej leczonych walsartanem zaleca się regularne kontrole czynności nerek.

Przeszczep nerek

Dotychczas brak jest doświadczeń w zakresie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Nortivan Neo u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Hiperaldosteronizm pierwotny

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

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

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

Ciąża

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

Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego

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

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

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

Niewydolność serca

Ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza niedociśnienia, hiperkaliemii oraz pogorszenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) może się zwiększyć, gdy produkt leczniczy Nortivan Neo jest stosowany jednocześnie z inhibitorem ACE. U pacjentów z niewydolnością serca, zastosowanie trójskładnikowego połączenia inhibitora ACE, leku beta-adrenolitycznego oraz produktu leczniczego Nortivan Neo nie wykazało żadnych korzyści klinicznych (patrz punkt 5.1). Takie połączenie znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, dlatego nie jest zalecane. Trójskładnikowe połączenie inhibitora ACE, antagonisty receptora mineralokortykoidowego i walsartanu także nie jest zalecane. Stosowanie tych połączeń powinno odbywać się pod nadzorem specjalisty, a czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi pacjenta powinny być ściśle monitorowane.

Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów z niewydolnością serca. Ocena pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Stosowanie produktu leczniczego Nortivan Neo u pacjentów z niewydolnością serca zwykle skutkuje obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, a przerwanie leczenia z powodu utrzymującego się objawowego niedociśnienia zwykle nie jest konieczne, jeśli przestrzegane są instrukcje odnośnie dawkowania (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami ACE było związane z oligurią i (lub) postępującą azotemią oraz w rzadkich przypadkach z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Nie można wykluczyć, że zastosowanie produktu leczniczego Nortivan Neo może być związane z zaburzeniem czynności nerek, ponieważ walsartan jest antagonistą receptora angiotensyny II.

Inhibitory ACE oraz antagoniści receptora angiotensyny II nie powinni być jednocześnie stosowani u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Podobnie jak u dorosłych pacjentów, produkt leczniczy Nortivan Neo jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3 i 5.2). Doświadczenie kliniczne z podawaniem produktu leczniczego Nortivan Neo dzieciom i młodzieży z łagodnymi lub umiarkowanymi

zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. U tych pacjentów dawka walsartanu nie powinna być większa niż 80 mg.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) przez leki z grupy ARB, inhibitory ACE lub aliskiren

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

Równoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

Lit

Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę lub antagonistami receptora angiotensyny II, w tym z produktem leczniczym Nortivan Neo. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia litu w surowicy. Jeśli stosuje się dodatkowo lek moczopędny, może dojść do dalszego zwiększenia toksyczności litu.

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

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

Wymagana ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu

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

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

Transportery

Dane z badań in vitro wskazują, że walsartan jest substratem transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1/OATP1B3 i transportera wypływu wątrobowego MRP2. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. Podawanie jednocześnie z inhibitorami transportera wychwyty (np. ryfampicyną, cyklosporyną) lub inhibitorem transportera wypływu (np. rytonawirem) może zwiększać narażenie ogólnoustrojowe na walsartan. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania lub kończenia jednoczesnego leczenia tymi lekami.

Inne

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

Dzieci i młodzież

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Potwierdzone dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po podaniu inhibitorów ACE w trakcie pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające, niemniej nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Brak danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka AIIRAs, niemniej podobne ryzyko może istnieć dla tej klasy leków. Jeśli dalsze leczenie AIIRAs nie jest nieodzowne, u pacjentek planujących ciążę należy przejść na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIRAs należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Stwierdzono, że ekspozycja na AIIRAs w drugim i trzecim trymestrze wywiera toksyczny wpływ na płody (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodki ludzkie (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) - patrz również punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”.

W przypadku ekspozycji na AIIRAs począwszy od drugiego trymestru ciąży zaleca się kontrolne badania ultrasonograficzne czynności nerek i rozwoju czaszki.

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

Karmienie piersią

Z uwagi na brak informacji dotyczących stosowania walsartanu w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się produktu Nortivan Neo i preferuje alternatywne leki o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów. W trakcie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy lub uczucia zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

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

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

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według częstości ich występowania (najczęstsze działania wymieniono w pierwszej kolejności) zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo

rzadko (<1/10 000), w tym pojedyncze przypadki. W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Nie ma możliwości określenia częstości wszystkich działań niepożądanych zgłaszanych w doświadczeniach po wprowadzeniu leku na rynek oraz w badaniach laboratoryjnych, toteż używa się dla nich określenia: „nieznana”.

- **Nadciśnienie tętnicze**

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

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie tętnicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych (po których następowała kontynuacja badania) oraz w jednym badaniu otwartym. W badaniach tych wzięło udział 711 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do mniej niż 18 lat, z przewlekłą chorobą nerek (CKD) lub bez, spośród których 560 pacjentów otrzymywało walsartan. Za wyjątkiem pojedynczych zaburzeń żołądka i jelit (takich jak bóle brzucha, nudności, wymioty) oraz zawrotów głowy, nie stwierdzono istotnych różnic w odniesieniu do rodzaju, częstości i nasilenia działań niepożądanych pomiędzy profilem bezpieczeństwa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do mniej niż 18 lat, a wcześniej zgłaszanym profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

Przeprowadzono zbiorczą analizę danych uzyskanych od 560 pacjentów pediatrycznych (w wieku 6-17 lat), którzy otrzymywali walsartan w monoterapii (n=483) lub skojarzone leczenie przeciwnadciśnieniowe zawierające walsartan (n=77). U 85 (15,2%) spośród 560 pacjentów występowała przewlekła choroba nerek (wartość wyjściowa GFR <90 ml/min/1,73m²). 45 (8%) pacjentów nie ukończyło badania ze względu na działania niepożądane. U 111 (19,8%) pacjentów wystąpiły działania niepożądane, spośród których najczęściej obserwowano ból głowy (5,4%), zawroty głowy (2,3%) oraz hiperkaliemię (2,3%). U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były hiperkaliemia (12,9%), ból głowy (7,1%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (5,9%) oraz niedociśnienia tętnicze (4,7%). U pacjentów bez przewlekłej choroby nerek najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były bóle głowy (5,1%) oraz zawroty głowy (2,7%). Działania niepożądane obserwowano częściej u pacjentów otrzymujących walsartan w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi niż walsartan w monoterapii.

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

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu z udziałem 90 dzieci w wieku 1-6 lat, kontynuowanym jako 12-miesięczne przedłużone badanie otwarte, odnotowano dwa zgony i pojedyncze przypadki znacznego zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych. Zdarzenia te wystąpiły w populacji pacjentów z istotnymi współistniejącymi chorobami. Związek przyczynowy z leczeniem walsartanem nie został ustalony. W drugim badaniu, do którego włączono 75 dzieci w wieku 1-6 lat, nie odnotowano żadnych przypadków znacznego zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych ani zgonów związanych z leczeniem walsartanem.

U dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek częściej obserwowano hiperkaliemię.

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

Profil bezpieczeństwa obserwowany w kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów dorosłych po przebytych zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca różni się od ogólnego profilu bezpieczeństwa stwierdzanego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Może być to związane z pierwotną chorobą pacjenta. Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego i (lub) u pacjentów z niewydolnością serca, są wymienione poniżej:

| | |
|--|---|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | |
| Nieznana | Małopłytkowość |
| Zaburzenia układu immunologicznego | |
| Nieznana | Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | |
| Niezbyt często | Hiperkaliemia |
| Nieznana | Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Często | Zawroty głowy, zawroty głowy związane z pozycją ciała |
| Niezbyt często | Omdlenie, bóle głowy |
| Zaburzenia ucha i błędnika | |
| Niezbyt często | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego |
| Zaburzenia serca | |
| Niezbyt często | Niewydolność serca |
| Zaburzenia naczyniowe | |
| Często | Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie |

| | |
|---|--|
| | ortostatyczne |
| Nieznana | Zapalenie naczyń |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | |
| Niezbyt często | Kaszel |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Niezbyt często | Nudności, biegunka |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | |
| Nieznana | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |
| Niezbyt często | Obrzęk naczynioruchowy |
| Nieznana | Pęcherzowe zapalenie skóry, Wysypka, Świąd |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | |
| Nieznana | Bóle mięśni |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | |
| Często | Niewydolność i zaburzenia czynności nerek |
| Niezbyt często | Ostra niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy |
| Nieznana | Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| Niezbyt często | Oslabienie, uczucie zmęczenia |

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C
 PL-02 222 Warszawa
 Tel.: + 48 22 49 21 301
 Faks: + 48 22 49 21 309
 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie produktu Nortivan Neo może spowodować znaczne niedociśnienie tętnicze, co może doprowadzić do obniżonego poziomu świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu.

Leczenie

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

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

Usunięcie walsartanu z krążenia za pomocą hemodializy jest mało prawdopodobne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II, produkty jednoskładnikowe;
kod ATC: C09C A03.

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

Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (ACE, znanej również jako kininaza II), która przekształca Ang I w Ang II i powoduje rozpad bradykininy. Z uwagi na brak wpływu na ACE i brak nasilania działania bradykininy lub substancji P, prawdopodobieństwo wystąpienia kaszlu przy stosowaniu antagonistów receptora angiotensyny II jest niewielkie. W badaniach klinicznych, w których walsartan był porównywany z inhibitorem ACE, częstość występowania suchego kaszlu była 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 i 19,0% przyjmujących tiazydowe leki moczopędne skarżyło się na występowanie kaszlu w porównaniu z 68,5% pacjentów leczonych inhibitorami ACE ($P < 0,05$).

Stan po świeżo przebyłym zawałe mięśnia sercowego

Badanie VALIANT (ang. VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzonym z udziałem 14 703 pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego oraz z objawami przedmiotowymi, objawami podmiotowymi lub potwierdzeniem radiologicznym zastoinowej niewydolności serca i (lub) potwierdzeniem lewokomorowej niewydolności skurczowej (objawiającej się frakcją wyrzutową serca $\leq 40\%$ w wentrykulografii radioizotopowej lub $\leq 35\%$ w echokardiografii lub angiografii kontrastowej). Pacjenci w czasie od 12 godzin do 10 dni po wystąpieniu objawów zawału mięśnia sercowego byli losowo przypisywani do jednej z trzech grup terapeutycznych: walsartanu, kaptoprylu lub walsartanu w skojarzeniu z kaptoprylem. Średni czas leczenia wynosił dwa lata. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Walsartan był równie skuteczny jak kaptopryl w zmniejszaniu umieralności z jakiegokolwiek przyczyny po zawałe mięśnia sercowego. Odsetek zgonów z jakiegokolwiek przyczyny był podobny we wszystkich grupach (walsartan: 19,9%, kaptopryl: 19,5% i walsartan + kaptopryl: 19,3%). Stosowanie walsartanu w skojarzeniu z kaptoprylem nie przyniosło żadnych dodatkowych korzyści w porównaniu do podawania samego kaptoprylu. Nie stwierdzono żadnych różnic pomiędzy walsartanem a kaptoprylem w zakresie umieralności z jakiegokolwiek przyczyny w zależności od wieku, płci, rasy, leczenia podstawowego czy choroby podstawowej. Walsartan zwiększał również czas przeżycia i zmniejszał umieralność z powodu zaburzeń układu sercowo-naczyniowego oraz skracał czas hospitalizacji z powodu niewydolności serca, powtórnego zawału mięśnia sercowego, przywróconej akcji serca po jej zatrzymaniu i udaru niezakończonym śmiercią (drugorzędowy złożony punkt końcowy). Profil bezpieczeństwa walsartanu odpowiadał przebiegowi klinicznemu u pacjentów leczonych po przebyłym zawałe mięśnia sercowego. W zakresie czynności nerek zaobserwowano dwukrotne zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy u 4,2% pacjentów leczonych walsartanem, u 4,8% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone walsartanem i kaptoprylem oraz u 3,4% pacjentów leczonych kaptoprylem. Leczenie przerwano z powodu różnego typu zaburzeń czynności nerek u 1,1% pacjentów leczonych walsartanem, u 1,3% pacjentów leczonych walsartanem i kaptoprylem oraz u 0,8% pacjentów leczonych kaptoprylem. W ramach oceny pacjentów po przebyłym zawałe mięśnia sercowego należy przeprowadzić ocenę czynności nerek. Nie stwierdzono różnic w umieralności ze wszystkich przyczyn, umieralności z powodu zaburzeń układu sercowo-naczyniowego oraz chorobowości, gdy leki blokujące receptory beta-adrenergiczne podawano w skojarzeniu z walsartanem i kaptoprylem, samym walsartanem lub samym kaptoprylem. Niezależnie od zastosowanego leku, umieralność była mniejsza w grupie pacjentów leczonych lekami

blokującymi receptory beta-adrenergiczne, co sugeruje, że znane korzyści ze stosowania leków blokujących receptory beta-adrenergiczne w tej populacji zostały potwierdzone w tym badaniu.

Niewydolność serca

Badanie 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 LVEF <40% i średnicą wewnętrzną lewej komory w czasie rozkurczu LVIDD >2,9 cm/m². Podstawowa terapia składała się z inhibitorów ACE (93%), leków moczopędnych (86%), digoksyny (67%) i leków blokujących receptory beta-adrenergiczne (36%). Średni okres obserwacji chorych wyniósł prawie dwa lata. Średnia dobową dawką walsartanu w badaniu Val-HeFT wynosiła 254 mg. W badaniu wykorzystano dwa pierwszorzędowe punkty końcowe: umieralność z jakiegokolwiek przyczyny (czas przeżycia) oraz złożony punkt umieralności i chorobowości w niewydolności serca (czas do pierwszego incydentu chorobowego) zdefiniowany jako zgon, nagłe zatrzymanie krążenia z reanimacją, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub podawanie dożylnych leków inotropowych lub rozszerzających naczynia przez co najmniej 4 godziny, bez hospitalizacji.

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

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

Wśród pacjentów otrzymujących inhibitor ACE bez leku blokującego receptory beta-adrenergiczne umieralność z jakiegokolwiek przyczyny była podobna (p=NS) w grupie leczonej walsartanem (21,8%) i grupie otrzymującej placebo (22,5%). Złożone ryzyko umieralności i chorobowości było znacząco mniejsze o 18,3% (95% przedział ufności: 8% do 28%) dla walsartanu w porównaniu z placebo (odpowiednio 31,0% i 36,3%).

W całej populacji, która wzięła udział w badaniu Val-HeFT, u pacjentów leczonych walsartanem stwierdzono znaczącą poprawę wg kryteriów NYHA, a także objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności serca, obejmujących duszność, zmęczenie, obrzęki i objawy osłuchowe, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Jakość życia pacjentów leczonych walsartanem była lepsza, jak wykazała w punkcie końcowym zmiana w punktacji wg Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life w stosunku do stanu początkowego, w porównaniu z placebo. Frakcja wyrzutowa w punkcie końcowym u pacjentów leczonych walsartanem znacząco zwiększyła się, a średnica wewnętrzna lewej komory w czasie rozkurczu (LVIDD) znacząco zmalała w stosunku do stanu początkowego w porównaniu z placebo.

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

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków,

przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

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

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie tętnicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu oceniano w czterech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych z udziałem 561 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 18 lat oraz u 165 dzieci w wieku od 1 do 6 lat.

Do najczęstszych chorób współistniejących o potencjalnym wpływie na występowanie nadciśnienia tętniczego u uczestników badania należały zaburzenia nerek i układu moczowego oraz otyłość.

Doświadczenie kliniczne u dzieci w wieku od 6 lat

W badaniu klinicznym z udziałem 261 dzieci z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 6 do 16 lat, pacjenci o masie ciała <35 kg otrzymywali tabletki walsartanu w dawce 10, 40 lub 80 mg na dobę (dawki małe, średnie i duże), a pacjenci o masie ciała ≥ 35 kg otrzymywali tabletki walsartanu w dawce 20, 80 lub 160 mg na dobę (dawki małe, średnie i duże). Pod koniec 2-tygodniowego okresu leczenia, walsartan spowodował zmniejszenie zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w sposób zależny od dawki.

Podsumowując, trzy wielkości dawek walsartanu (małe, średnie i duże) spowodowały istotne zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego względem wartości wyjściowych, odpowiednio o 8, 10 i 12 mmHg. Pacjentów ponownie zrandomizowano do grupy kontynuującej leczenie tą samą dawką walsartanu lub do grupy placebo. U pacjentów kontynuujących leczenie średnimi lub dużymi dawkami walsartanu, najniższe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego były o -4 i -7 mmHg mniejsze od wartości uzyskanych w grupie placebo. U pacjentów leczonych małymi dawkami walsartanu, najniższe skurczowe ciśnienie tętnicze było podobne do obserwowanego w grupie placebo. Podsumowując, walsartan wywierał stałe, zależne od dawki działanie przeciwnadciśnieniowe we wszystkich podgrupach zróżnicowanych demograficznie.

W innym badaniu klinicznym z udziałem 300 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 6 do 18 lat, osoby spełniające kryteria włączenia zrandomizowano do grupy otrzymującej tabletki walsartanu lub enalaprylu przez 12 tygodni. Dzieci o masie ciała pomiędzy ≥ 18 kg a <35 kg otrzymywały 80 mg walsartanu lub 10 mg enalaprylu; dzieci o masie ciała od ≥ 35 kg do <80 kg otrzymywały 160 mg walsartanu lub 20 mg enalaprylu, a dzieciom o masie ciała ≥ 80 kg podawano 320 mg walsartanu lub 40 mg enalaprylu. U pacjentów leczonych walsartanem zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego było porównywalne do efektu uzyskanego u pacjentów leczonych enalaprylem (odpowiednio 15 mmHg i 14 mmHg) (wartość $p < 0,0001$ w badaniu równoważności). Podobne wyniki uzyskano dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego, ze zmniejszeniem o 9,1 mmHg w grupie walsartanu i 8,5 mmHg w grupie enalaprylu.

W trzecim, otwartym badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 150 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 17 lat, pacjenci spełniający kryteria (ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 95 percentyl w odniesieniu do wieku, płci i wzrostu) otrzymywali walsartan przez 18 miesięcy w celu oceny bezpieczeństwa i tolerancji. Spośród 150 pacjentów biorących udział w tym badaniu, 41 pacjentów otrzymywało także inne leki przeciwnadciśnieniowe. Dawkę początkową i podtrzymującą ustalano na podstawie kategorii wagowych pacjentów. Pacjenci o masie ciała ≥ 18 kg do <35 kg, ≥ 35 kg do <80 kg i ≥ 80 kg do <160 kg otrzymali dawki wynoszące odpowiednio 40 mg, 80 mg i 160 mg, które po upływie

tygodnia zwiększono odpowiednio do 80 mg, 160 mg i 320 mg. U połowy uczestniczących w badaniu pacjentów (50,0%, n=75) występowała przewlekła choroba nerek, z czego u 29,3% (44) pacjentów występowała przewlekła choroba nerek drugiego stopnia (GFR 60-89 ml/min/1,73 m²) lub trzeciego stopnia (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²). Średnie zmniejszenie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego wynosiło 14,9 mmHg u wszystkich pacjentów (wartość wyjściowa 133,5 mmHg), 18,4 mmHg u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (wartość wyjściowa 131,9 mmHg) oraz 11,5 mmHg u pacjentów bez przewlekłej choroby nerek (wartość wyjściowa 135,1 mmHg). Odsetek pacjentów, u których udało się osiągnąć kontrolę wartości ciśnienia tętniczego (zarówno ciśnienie skurczowe, jak i rozkurczowe <95 percentyla) był nieznacznie większy w grupie z przewlekłymi chorobami nerek (79,5%) w porównaniu do pacjentów bez przewlekłych chorób nerek (72,2%).

Doświadczenie kliniczne u dzieci w wieku poniżej 6 lat

Dzieci w wieku od 1 do 6 lat uczestniczyły w dwóch badaniach klinicznych (odpowiednio po 90 i 75 pacjentów). Do badań tych nie włączono dzieci w wieku poniżej 1 roku. W pierwszym badaniu skuteczność walsartanu porównywano z placebo, jednak nie udało się wykazać zależności reakcji na leczenie od dawki. W drugim badaniu, podawanie większych dawek walsartanu było związane z większym obniżeniem ciśnienia tętniczego, jednak zależność reakcji na leczenie od dawki nie osiągnęła znamienności statystycznej, a różnica pomiędzy grupą, w której podawano substancję czynną a grupą przyjmującą placebo nie była istotna.

Z powodu wyżej wymienionych sprzecznych danych, nie zaleca się stosowania walsartanu w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.8).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań dotyczących stosowania referencyjnego produktu leczniczego zawierającego walsartan we wszystkich podgrupach pacjentów pediatrycznych z niewydolnością serca oraz z niewydolnością serca po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego. Patrz punkt 4.2, informacja dotycząca stosowania leku u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym samego walsartanu, maksymalne stężenie walsartanu w osoczu występuje po 2-4 godzinach w przypadku tabletek oraz po 1-2 godzinach w przypadku roztworu. Średnia bezwzględna dostępność biologiczna dla leku w postaci tabletek i roztworu wynosi odpowiednio 23% i 39%.

Podanie walsartanu z pokarmem zmniejsza ekspozycję na walsartan (pole pod krzywą AUC) o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) o około 50%, chociaż od około 8. godziny po podaniu dawki stężenia walsartanu w osoczu są podobne w grupie przyjmującej lek z posiłkiem i w grupie przyjmującej lek na czczo. Wraz ze zmniejszeniem AUC nie następuje jednak klinicznie znaczne osłabienie działania terapeutycznego, dlatego walsartan można podawać z posiłkiem lub bez posiłku.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

U pacjentów z niewydolnością serca

Przeciętny czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia oraz okres półtrwania w fazie eliminacji walsartanu u pacjentów z niewydolnością serca i zdrowych ochotników są podobne. Wartości AUC i C_{max} walsartanu są niemalże proporcjonalne do zwiększanej dawki w klinicznym zakresie dawkowania (40 mg do 160 mg walsartanu dwa razy na dobę). Średni współczynnik kumulacji wynosi około 1,7. Klirens walsartanu po podaniu doustnym wynosi około 4,5 l/h. Wiek nie wpływa na obserwowany 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, aby miało to jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

Zaburzenia czynności nerek

Zgodnie z oczekiwaniami w stosunku do związku, którego klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osocznego, nie zaobserwowano korelacji między czynnością nerek i ogólnoustrojową ekspozycją na walsartan. Nie ma zatem konieczności modyfikacji dawki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >10 ml/min). Obecnie nie ma doświadczeń dotyczących bezpiecznego stosowania leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny <10 ml/min i pacjentów dializowanych, dlatego walsartan należy stosować ostrożnie w tych grupach pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4). Walsartan w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, dlatego jego usunięcie z krążenia za pomocą dializy jest mało prawdopodobne.

Zaburzenia czynności wątroby

Około 70% wchłanianej dawki jest wydalane z żółcią, głównie w niezmienionej postaci. Walsartan nie ulega istotnej biotransformacji. U pacjentów z niewydolnością wątroby o stopniu łagodnym lub umiarkowanym zaobserwowano podwojenie ekspozycji (AUC) w porównaniu ze zdrowymi osobami. Jednakże nie zaobserwowano korelacji między stężeniem walsartanu w osoczu a stopniem zaburzenia czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań nad stosowaniem walsartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

W badaniu z udziałem 26 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 do 16 lat), otrzymujących pojedynczą dawkę zawiesiny walsartanu (średnio 0,9 do 2 mg/kg mc, maksymalna dawka 80 mg), klirens (l/h/kg) walsartanu był porównywalny w całym zakresie wieku od 1 do 16 lat i był podobny do klirensu obserwowanego u dorosłych pacjentów otrzymujących produkt leczniczy w tej samej postaci.

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny <30 ml/min oraz tych, u których stosowana jest dializoterapia, dlatego w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania walsartanu. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny >30 ml/min. Należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy podczas leczenia walsartanem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

U szczurów toksyczne dawki u matki (600 mg/kg mc./dobę) w trakcie ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do mniejszego wskaźnika przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (oddzielnie małżowiny usznej i otwór w kanale słuchowym) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej

dawki u ludzi wyrażonej w mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa duże dawki walsartanu (od 200 do 600 mg/kg mc.) powodowały u szczurów zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznacznie zwiększone stężenie mocznika w osoczu, rozrost kanalików nerkowych i bazofilię u samców). Takie dawki u szczurów (200 do 600 mg/kg mc./dobę) są około 6-krotnie i 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

U małych szerokonosych przy stosowaniu podobnych dawek zmiany były zbliżone, choć cięższe, szczególnie ze strony nerek, prowadząc do nefropatii przebiegającej ze zwiększeniem stężenia mocznika i kreatyniny.

W obu gatunkach zaobserwowano również przerost komórek aparatu przykłębuszkowego.

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

Dzieci i młodzież

Codziennie doustne podawanie walsartanu w dawce 1 mg/kg mc/dobę (stanowiącej około 35% maksymalnej zalecanej dawki u dzieci i młodzieży wynoszącej 4 mg/kg mc/dobę, obliczonej na podstawie ekspozycji ogólnoustrojowej) nowonarodzonym lub młodym szczurom (od 7 do 70 dnia po urodzeniu) spowodowało trwałe, nieodwracalne uszkodzenie nerek. Wyżej wymienione działania stanowią przewidywane nasilenie działań farmakologicznych inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora 1 angiotensyny II; działania te obserwuje się w przypadku stosowania u szczurów w pierwszych 13 dniach życia.

Okres ten pokrywa się z 36 tygodniem ciąży u ludzi, a niekiedy może wydłużyć się do 44 tygodni od poczęcia. W badaniu walsartanu na młodych osobnikach, szczury otrzymywały dawki maksymalnie do 70 dnia po urodzeniu i nie można wykluczyć wpływu stosowania walsartanu na dojrzewanie nerek (4-6 tygodni po urodzeniu). Czynnościowe dojrzewanie nerek jest procesem zachodzącym w pierwszym roku życia człowieka. Z tego względu nie można wykluczyć, że dane te mają znaczenie kliniczne dla dzieci w wieku <1 roku, podczas gdy dane przedkliniczne nie budzą zastrzeżeń co do bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci starszych niż 1 rok.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)

Krospowidon (typ A)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 6 cP

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 400

Żelaza tlenek żółty (E172)

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

28, 30 tabletek pakowanych w blistry OPA/Al/PVC//Al. Blistry pakowane są w kartonowe pudełka z załączoną ulotką w każdym opakowaniu.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest
Węgry

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

21078

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.03.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2018-02-24